

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



“Neutropenia febril y sobrevida en cáncer infantil”

Romina Valenzuela Cortés

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN SALUD PÚBLICA

**Profesor guía de Tesis: Tania Alfaro
Cotutor: Gabriel Cavada**

Santiago, Marzo 2022

Índice

Resumen	3
1. Introducción	4
2. Marco Teórico	5
2.1 Epidemiología del cáncer infantil	5
2.2 Sobrevida	7
2.3 Cáncer infantil: factores de riesgo, clasificación, aspectos clínicos y tratamiento	10
2.4 Neutropenia Febril	16
3. Pregunta de Investigación:	19
4. Objetivos:	19
5. Métodos:	20
5.1 Tipo de estudio	20
5.2 Fuente de información	20
5.3 Población	20
5.4 Identificación de variables y su operacionalización	21
5.5 Procesamiento y análisis de la información	25
5.6 Consideraciones éticas	27
7. Resultados	28
7.1 Análisis descriptivo	28
7.2 Análisis de Sobrevida	31
7.2.1 Análisis de factores pronósticos de sobrevida	33
8. Discusión	37
8.1 Sobrevida y factores pronósticos en niños con cáncer y neutropenia	39
8.2 Fortalezas y debilidades	41
10. Bibliografía:	44
9. Anexos:	50

Resumen

Antecedentes: Cáncer es una enfermedad no transmisible, siendo la neutropenia febril (NF), una complicación grave.

Objetivo: Estimar la sobrevida a 5 años en pacientes oncológicos-infantiles de un centro de salud de derivación de la RM, afectados por NF, según variables clínico-demográficas.

Metodología: Estudio de sobrevida, cohorte histórica, pronóstico y analítico. (Base FONDECYT 1090194 2009-2011).

Resultados: Se estudió a 116 sujetos. Se agruparon los cánceres en 3 categorías: leucemias-linfomas (51,7%), osteosarcoma (25,9%) y otros T. de órgano sólido (22,4%). Para el tiempo entre 1° NF post quimioterapia una mediana de 5 días [1-7], 7 días [7-8] y 7 días [5-8] respectivamente. La sobrevida global y específica fue de 64,7% a 5 años. Al ingresar las variables pronósticas al Modelo de Cox, se observó que son factores protectores: edad, comorbilidad post cáncer y nivel educacional medio del cuidador y los factores de riesgo: otro tipo de T. de órgano sólido (HR 3,43 IC95% 1,64-7,19), sepsis (HR 2,89 IC95% 1,47-5,70), retraso en la quimioterapia (HR 2,94 IC95% 1,17-7,40) e infección fúngica invasora (HR 3,36 IC95% 1,22-9,22).

Conclusión: Primer estudio en una serie pediátrica que analiza el cáncer infantil, factores pronósticos y NF. Las variables predictoras reportadas, son coincidentes con los artículos internacionales.

1. Introducción

A nivel mundial la mortalidad por cáncer infantil en menores de 15 años asciende a 74.956 muertes por cáncer en general⁽¹⁾, 7.297 en Latinoamérica y 119 casos en Chile, según datos de la International Agency for Research on Cancer para el año 2018⁽¹⁾. En el primer Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile (RENCI), para el quinquenio 2007-2011 se observó que el promedio anual de casos nuevos de cáncer es de 480, con una tasa bruta de incidencia global de 128,2 por millón en menores de 15 años, y con una sobrevida global de 71,4% a los 5 años del diagnóstico⁽²⁾.

Respecto a morbi-mortalidad, la neutropenia es una de las complicaciones que se presentan en los niños con cáncer, la que consiste en un recuento absoluto de neutrófilos < 500 céls/mm³; cuando ésta se presenta con fiebre nos encontramos frente a una neutropenia febril (NF)⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾. A través de factores predictores de infección bacteriana la NF se clasifica en bajo o alto riesgo, lo cual implica diferencias en pronóstico, tratamiento y evolución⁽⁵⁾.

En adultos se ha observado que uno de los efectos adversos de la neutropenia es reducir o retrasar la quimioterapia⁽⁵⁾⁽⁶⁾. En niños, en un Hospital en Colombia, se describe una mortalidad del 6,7% en 105 episodios de NF estando con tratamiento antibiótico, lo que puede comprometer la sobrevida a largo plazo⁽⁷⁾. Sin embargo, las investigaciones en población pediátrica aún son limitadas, sobretodo en nuestro país. En ese sentido, es relevante estudiar la relación entre la NF, la posibilidad de retraso de quimioterapia y la sobrevida asociada, para tener una mirada global del comportamiento de esta tríada y con ello, contribuir a la información local. Por lo tanto, es imperante estimar la sobrevida a 5 años en pacientes oncológicos infantiles y cómo ésta se modifica de acuerdo a la presencia de neutropenia febril.

2. Marco Teórico

Para comprender el fenómeno de la tríada que surge entre el tratamiento del cáncer, específicamente la quimioterapia, presencia de neutropenia febril y cómo ésta se puede relacionar con la sobrevida es necesario abordar la problemática desde sus orígenes, lo que se realizará en los próximos párrafos analizando la epidemiología de la enfermedad, sus factores de riesgo, la clínica y la neutropenia febril como complicación.

2.1 Epidemiología del cáncer infantil

El cáncer sigue siendo una de las enfermedades no transmisibles más importantes a nivel de salud pública, el que ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos”⁽⁸⁾.

El cáncer infantil es una enfermedad rara en la infancia, que se produce entre el nacimiento y los 15 años. A diferencia del adulto, los cánceres infantiles principalmente son de origen embrionario (blastomas). Aún su causa es desconocida en su totalidad y aproximadamente el 10% de los niños que padecen cáncer tienen una predisposición genética. Se han descrito síndromes asociados a cáncer, por ejemplo, el Síndrome de Down, con una predisposición de hasta 50 veces más que la población general de desarrollar leucemia⁽²⁾⁽²⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁸⁾. Dentro de los cánceres infantiles más frecuentes encontramos la leucemia, el tumor cerebral, el linfoma y algunos tumores sólidos (neuroblastoma y tumor de Wilms)⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

La International Agency for Research on Cancer (IARC), a través de su página CANCER TODAY, estimó a nivel mundial para los menores de 15 años el año 2018 74.956 muertes por cáncer, con una tasa de mortalidad de 3,8 por 100.000 habitantes. En relación a la incidencia, ésta fue de 200.166 casos nuevos, con una tasa de 10,3 por 100.000 habitantes. En Latinoamérica la mortalidad fue de 7.297 con una tasa de 4,6 por 100.000 habitantes, con una incidencia de 23.130 casos y una tasa de incidencia de 14,7 por 100.000 habitantes. En Chile, para el mismo año, se estimaron 119 muertes, con una tasa de mortalidad de 3,3 por 100.000 habitantes y con una incidencia de 518 casos nuevos y una tasa de 14,7 por 100.000 habitantes⁽¹⁾.

En el primer Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile (RENCI), para el quinquenio 2007-2011, se observó que el promedio anual era de 480 casos nuevos de cáncer, con una tasa bruta de incidencia global de 128,2 por millón de menores de 15 años y una sobrevida global de 71,4% a los 5 años del diagnóstico⁽²⁾. Para el total del periodo, en la Región Metropolitana se registraron 1259 (52,4%) casos nuevos. El Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, perteneciente a los centros del Sistema de salud de la Red Oriente de la Región Metropolitana, es un centro docente asistencial pediátrico público, que presta servicios con

cobertura pública en patologías de alta complejidad, atendiendo en promedio 9 mil niños hospitalizados y siendo referente para cáncer y trasplantes⁽¹⁰⁾ a nivel nacional. En dicho hospital se registraron 417 casos nuevos entre los años 2007 y 2011 (17,3% de los casos correspondientes a los hospitales públicos pediátricos de la Región Metropolitana en ese período)⁽²⁾.

Para alcanzar los objetivos planteados por Naciones Unidas de disminuir el riesgo y la discapacidad de las enfermedades no transmisibles, es primordial tener los datos necesarios en función de mantener información del control del cáncer para así robustecer los planes nacionales del control de éste, pero sólo el 29 % de los países con bajo ingreso cuentan con uno⁽¹¹⁾. Los datos por carga de enfermedad para 195 países desde 1990 hasta 2017, que consisten en una serie de información que agrupa incidencia, mortalidad, años de vida perdidos (AVP), años vividos con discapacidad (AVD) y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), mostraron que el 50% de los diferentes tipos de cáncer ocurren en países con alto índice de desarrollo sociodemográfico (índice compuesto por ingresos, educación, y tasa de fecundidad), pero ellos sólo cuentan con un 30% de las muertes, un 25% de los AVAD y un 23% de los AVP por cáncer de los países estudiados, debido principalmente al cambio demográfico y epidemiológico⁽¹¹⁾. A nivel mundial un ejemplo de desigualdad en relación al índice de desarrollo sociodemográfico es el cáncer cervicouterino: en países con bajo desarrollo se observó una incidencia de un 2,5%, mientras que en países con alto desarrollo un 0,9%, siendo la principal causa de muerte en 39 países con bajo desarrollo económico⁽¹¹⁾.

Respecto al cáncer infantil y la carga por enfermedad para el 2017, se observaron 11.5 millones de AVAD (97% para AVP y 3% para AVD). La mayoría de las AVAD se encontró en países con bajos o medios índice de desarrollo sociodemográfico, posiblemente por mayor AVP debido a una tasa de sobrevivencia más baja en países con sistema de salud precarios y a que la mayoría de los niños viven en países con bajo índice de desarrollo sociodemográfico⁽¹²⁾. Respecto a la carga de enfermedad en leucemias, se observó en América Latina andina en un 49,4% de todos los cánceres pediátricos y en América Latina central un 48,7% de todos los cánceres pediátricos, mientras que la mayor carga absoluta recayó en el sur de Asia (954000 [IC95% 805000–1119000] AVAD) y el este de Asia (695000 [IC95% 580000–763000] AVAD)⁽¹³⁾. Todo apunta a que el contexto socioeconómico, el acceso a la atención de salud y un oportuno diagnóstico y tratamiento adecuado son cruciales para reducir la carga de enfermedad asociada al cáncer⁽¹²⁾. Por lo cual, la OMS en 2018 refuerza estos incentivos con el objetivo de alcanzar para el 2030 al menos una tasa de sobrevivencia del 60% a nivel mundial para seis cánceres infantiles claves: leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, glioma de bajo grado, retinoblastoma y tumor de Wilms. Esto desarrollado a través de una iniciativa global contra el cáncer infantil enmarcada en la Asamblea Mundial de la Salud (WHA70.12), donde se trazan los lineamientos para la creación de programas dedicados al cáncer, fomentando el

desarrollo de centros nacionales y regionales, reforzando la capacidad de los países en desarrollar mejores prácticas de atención⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

2.2 Sobrevida

El análisis de sobrevida es uno de los análisis que puede realizarse para evaluar la eficacia de un tratamiento y de las intervenciones de salud pública en el pronóstico de los pacientes con cáncer y en la evolución de su enfermedad. En cáncer se suele estimar a los 5 o 10 años, permitiendo conocer quiénes sobreviven a ese tiempo teniendo la enfermedad⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

Además de estimar la sobrevida propiamente tal, que es la proporción de pacientes que sobreviven, del total que está afectado por alguna enfermedad en un tiempo determinado (por ende, a mayor tasa de sobrevida más eficaz ha sido la terapia)⁽¹⁸⁾. Realizar un análisis de sobrevida en cáncer es necesario y útil para describir la historia natural de la enfermedad, conocer su pronóstico, expectativa de vida y evaluar nuevas intervenciones, entre otros. Existen varias formas de realizar un análisis de sobrevida, una de ellas es considerar una sobrevida global (conocida también como sobrevida por todas las causas o cruda)⁽¹⁵⁾ que, a grandes rasgos, se refiere a la estimación de la posibilidad de permanecer vivo desde algún diagnóstico de enfermedad en un tiempo definido, lo cual otorga información inespecífica, respecto a la sobrevida asociada a un diagnóstico en particular. Por tanto, otra forma es realizar un análisis de sobrevida específica o neta por algún diagnóstico, donde el numerador es el número de personas vivas desde el diagnóstico de una determinada enfermedad entre todos los diagnosticados, típicamente a los 5 o 10 años, censurando a las personas que mueren por otras causas, es decir, se evalúan a quienes sobreviven por dicha causa⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

Por lo demás, se considera la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI), como al porcentaje de pacientes que, transcurrido el período de seguimiento y desde el final del tratamiento, se mantienen sin recaída, y la sobrevida libre de progresión (SLP), como al porcentaje de pacientes que, transcurrido el periodo de seguimiento, no presentaron metástasis al finalizar su tratamiento⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

En 2018, se publicaron los datos del CONCORD-3, que realiza una actualización de datos de sobrevida al cáncer a nivel mundial. Para esta versión se consideraron los datos desde el 2000 hasta el 2014 en 85 países. Los investigadores sólo incluyeron para sus análisis de sobrevida las neoplasias malignas invasivas primarias; para resguardar la comparabilidad del análisis se estimó la supervivencia neta a 5 años después del diagnóstico además de corregir por otras causas de muerte. Ellos encontraron una sobrevida a 5 años en niños de 0 a 14 años con leucemia linfoblástica que iba de un 95% en Finlandia a un 66% en Tailandia y apenas un 70% para Sudamérica donde encontramos a Brasil, Chile (76,7%[IC 95% 65,6-87,7]),

Colombia y Perú . En relación con los tumores cerebrales en niños la sobrevida fluctúa del 45% en Tailandia a 80% en Suecia y Dinamarca, inclusive siendo menor al 40% para Brasil y México; referente a Chile sólo alcanza a un 46,7% [IC 95% 22,7-70,7]. Respecto a los linfomas varía de un 61% en China a 90% en 27 países, destacando para Chile un 70,1% [IC 95% 43,3 – 96,9](21). La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD), desde el 2017, a partir de los datos obtenidos rigurosamente por el CONCORD de cáncer colorrectal, mama y LLA en niños, incluirá estas estimaciones de sobrevida neta a cinco años estandarizadas por edad como indicadores de calidad en la atención y referentes oficiales de la supervivencia neta a cinco años al cáncer, los cuales contribuirán a la evaluación comparativa de los sistemas de salud en 48 países (incluidos los países miembros de la OECD). Por tanto, es de suma relevancia que se fortalezcan y reconozcan los registros de cáncer y datos basados en la población como herramientas de políticas públicas e indicadores de calidad para la evaluación de las estrategias de prevención, monitoreo de las atenciones médicas, comparabilidad internacional, así como de la efectividad de los sistemas de salud⁽²¹⁾. Por otra parte, la evaluación de la OECD del Sistema de Salud Público Chileno en 2019, dentro de las recomendaciones centrales en el tema del cáncer, está el de establecer un monitoreo más sistemático, ya que éste actualmente se basa en encuestas poblacionales y registros regionales, además de la vigilancia y monitoreo internacional en cuidados del cáncer, entonces se indica desarrollar registros nacionales para diferentes cánceres y monitorizar y evaluar la efectividad de programas de detección⁽²²⁾.

Con relación a la experiencia en niños, la sobrevida descrita es mayor respecto a la de adultos. Un estudio de análisis de sobrevida en cáncer infantil en Suiza, realizado entre los años 2004 a 2013, con un horizonte de tiempo de 5 años, mostró que la supervivencia para todos los cánceres fue del 88,2% (ajustada por edad). La mayor sobrevida a cinco años fue para el linfoma de Hodgkin con un 98,3%, en segundo lugar, para tumores renales, retinoblastoma y tumores de células germinales, con un 93,7%, respectivamente, y en tercer lugar para linfoma no Hodgkin con un 92,1%. Los grupos con la supervivencia más pobre a los 5 años fueron leucemia mieloblástica aguda (72,8%), neuroblastoma en estadio IV (69,2%), meduloblastomas (64,5%) y tumores neuroectodérmicos primitivos centrales (30,2%). Además, encontraron que los pacientes tratados en hospitales sin centros especializados en cáncer tuvieron un mayor riesgo de muerte para leucemia (HR 12,9), linfoma (HR 5,0) y neuroblastoma (HR 3,7), que para otros cánceres⁽²³⁾.

Según datos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI), cerca del 98 % de los niños con LLA alcanzan la remisión y se prevé que cerca de 85% de los pacientes entre 1 y 18 años con LLA recién diagnosticada tratados con los regímenes actuales sobreviven sin complicaciones a largo plazo. Además, cerca del 90% sobrevive a los 5 años⁽⁹⁾.

En un estudio de una cohorte retrospectiva en pacientes pediátricos peruanos con LLA, se estudiaron la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los cinco años, donde se encontraron factores asociados a una menor SG en el análisis multivariado, observando asociación significativa con la edad (HR: 1,09; IC95%: 1,03-1,16; $p = 0,001$), recuento leucocitario (HR: 1,01; IC95%: 1,01-1,03; $p = 0,004$), la estirpe de LLA (HR: 2,15; IC95%: 1,06-4,41; $p = 0,035$), la respuesta a la inducción (HR: 3,04; IC95%: 1,47-6,32; $p = 0,003$) y el lugar de recaída de la médula ósea (HR: 6,81; IC95%: 4,14-11,21; $p = <0,005$). Respecto a lo observado para una menor SLE encontraron asociación significativa con la edad (HR: 1,06; IC95%: 1,02-1,10; $p = 0,004$), el sexo masculino (HR: 1,43; IC95%: 1,10-1,86; $p = 0,007$) y el recuento leucocitario (HR: 1,01; IC95%: 1,002-1,011; $p = 0,005$). Además observaron que, del total de pacientes, el 66,1 % presentó al menos una recaída a lo largo del tratamiento⁽¹⁹⁾.

A nivel nacional, de acuerdo al RENCI la supervivencia a 5 años para cáncer infantil es de 71,4%, sin diferencias significativas por sexo, pero la mayor supervivencia se presenta entre los 5 a 9 años. En relación con algunos cánceres específicos, la supervivencia para leucemia fue de 71,6% con una mayor supervivencia para este cáncer en el grupo de 0 a 4 años (77,9%). En los subgrupos de leucemias se observan diferencias significativas de supervivencia a los 5 años entre la leucemia linfática (76,9%) y la leucemia mieloide aguda (50%). La supervivencia a 5 años para los linfomas es de 83,9%, con diferencias significativas para el linfoma de Hodgkin (93,9%) y para el linfoma no Hodgkin (69,5%). Para los cánceres del sistema nervioso central (SNC), ésta es de 58,7%, con una mayor supervivencia en el grupo de 5 a 9 años (70,6%). La supervivencia para los tumores de partes blandas es de 63,8% y para los tumores malignos óseos es de 65,3%⁽²⁾.

Otros estudios han integrado variables sociodemográficas en su análisis. Por ejemplo, en Estados Unidos el cáncer infantil (hasta los 14 años), es la segunda causa de mortalidad, con una sustancial mejora en sus tasas de supervivencia relativa a 5 años para todos los cánceres combinados, pasando de un 58% en los años 70 a un 83% para niños en 2014 y de un 68% a 85% para adolescentes en los mismos años, además se debe considerar que la supervivencia tiene variaciones por tipo de cáncer y edad al diagnóstico, por ejemplo en el estudio se observó para las leucemias linfoides en los menores de 14 años una supervivencia del 90,8% versus adolescentes de 15 a 19 años donde se reportó un 73,8%⁽²⁴⁾. Para el informe de Cancer Statistics del 2019⁽²⁴⁾, se mantiene la desigualdad racial, con tasas de mortalidad más altas y de supervivencia más baja para los afroamericanos en comparación a otros grupos raciales y étnicos. Esto se explica en medida por la dificultad en el acceso a la atención de salud y oportunidad en el diagnóstico. En un estudio en pacientes afroamericanos adultos sobrevivientes a cáncer colorrectal, ellos llegaban a tener un 28% menos de probabilidades de realizar una colonoscopia de control en relación a pacientes de raza blanca⁽²⁵⁾. Otro grupo

minoritario/racial en Estados Unidos con cáncer como la principal causa de muerte son los hispanos latinos (formado por mexicanos cubanos, puertorriqueños, centroamericanos, sudamericanos y dominicanos), quienes registran una tasa de supervivencia a 5 años para leucemia linfoblástica aguda (LLA) del 90% para niños hispanos y un 95% para niños blancos no hispanos, respecto a leucemia mieloblástica aguda (LMA) que es del 68% y 74%, respectivamente. Esto se puede explicar por exposiciones genéticas/ambientales, mayor recaída del cáncer y diferencias en la eficacia de la quimioterapia, los autores explican que esto podría mejorar con la aplicación de tratamientos individualizados⁽²⁶⁾.

Un análisis retrospectivo en adultos en Australia, mostró una sobrevida global para todos los cánceres a los 4 años de 59,7% (IC 95%: 57,4-62,0), además mostró que la sobrevida en cáncer había mejorado para pacientes de mayor nivel socioeconómico y menor edad de ocurrencia del cáncer⁽²⁷⁾.

Referente a Chile, en un estudio realizado entre el 2000-2010 se evaluó la mortalidad por cáncer según el nivel educacional en los mayores de 20 años, destacando una tasa de mortalidad global ajustada por edad y sexo, de hasta 49 veces y 63 veces mayor para cáncer de vesícula en mujeres y gástrico en hombres para el nivel educacional bajo respecto al nivel educacional alto⁽²⁸⁾. Por otra parte, no hay estudios de nivel socioeconómico y mortalidad en cáncer infantil, sólo un estudio descriptivo realizado en el hospital pediátrico Dr. Exequiel González Cortés en 2011 con el objetivo de caracterizar la situación socioeconómica de las familias de niños diagnosticados con cáncer que se atienden en ese centro, donde se observó que el 10% de los padres completó la enseñanza básica y el 35% de las familias compartía casa con otras familias. Respecto a la situación laboral sólo el 95% de los padres y el 32% de las madres contaban con un trabajo remunerado y un ingreso familiar mensual promedio de 518 dólares. El estudio concluye que las condiciones económicas y sociales podrían poner en riesgo la sobrevida de los niños, si es que no cuentan con un soporte adecuado, además de plantear la limitación de ser un estudio de un solo centro oncológico (atiende sólo el 13% de la población)⁽²⁹⁾.

2.3 Cáncer infantil: factores de riesgo, clasificación, aspectos clínicos y tratamiento

Existen numerosos factores de riesgo asociados al cáncer que se pueden agrupar en: riesgos físicos, como el producto de la exposición a químicos y/o radiación; factores químicos, como exposición a drogas, donde inclusive las drogas antineoplásicas utilizadas como tratamiento, especialmente los agentes alquilantes como ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, que forman parte de varios protocolos de quimioterapia, pueden inducir un segundo cáncer, por ejemplo, el retinoblastoma y linfoma de Hodgkin; y factores genéticos, donde existen

estudios que apuntan a que las leucemias se originan durante la hematopoyesis fetal. Hay evidencia sobre las bases genéticas del cáncer – mutaciones, translocaciones, duplicación, etc., – que causarían la aparición de oncogenes o, por otra parte, la delección de genes supresores de tumores, como por ejemplo el caso de retinoblastoma. También se describen síndromes asociados a cáncer, por ejemplo, el Síndrome de Down, con una predisposición de hasta 50 veces más que la población general de desarrollar leucemia. Menos frecuentes son el síndrome de Denys-Drash que predispone al tumor de Wilms, la hemihipertrofia relacionada con el tumor de Wilms y el hepatoblastoma⁽²⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾.

Respecto a los agentes infecciosos y su relación con el cáncer se ha descrito al virus de hepatitis B como agente inductor para el hepatocarcinoma, al virus Epstein Barr como factor implicado en el desarrollo de Linfoma de Burkitt, Linfoma de Hodgkin, enfermedades linfoproliferativas y carcinoma nasofaríngeo, entre otros, la presencia del virus herpes 8 con el Sarcoma de Kaposi; también se han descrito bacterias carcinogénicas, por ejemplo, *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico⁽²⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾.

Numerosos estudios han analizado la interacción del sistema inmune y el cáncer, por una parte, éste tiene como función principal detectar y eliminar las células tumorales a cargo fundamentalmente de las células natural killer, pero se ha descrito que algunas de sus moléculas pueden favorecer un microambiente para el crecimiento tumoral, lo cual es un factor propicio para la oncogénesis. Cabe destacar que los descubrimientos y avances en inmunología y biología tumoral han favorecido el progreso en terapias contra el cáncer⁽³⁵⁾.

Existen más de 100 tipos de cáncer que, según su formación, reciben el nombre de los órganos o tejidos: sarcoma para el tipo de cáncer que se origina en el hueso o tejidos blandos y carcinoma para los que se originan en las células epiteliales que cubren las superficies internas y externas del cuerpo⁽⁹⁾.

Debido a la gran cantidad de cánceres infantiles, es imperante aunar criterios para poder clasificarlos, lo que facilita a futuro tener registros adecuados y estadísticas consistentes a nivel internacional. Es por eso que la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE-10) unifica criterios con el fin de tener una clasificación internacional y homologar el diagnóstico para cáncer. Además, la International Incidence of Childhood Cancer (IICC-3) diseñó, para facilitar esta tarea, una clasificación internacional de cáncer infantil en 1996, con el fin primario de utilizarlas en estudios epidemiológicos basados en la población. Los principios que aplica la IICC-3 son tres: morfología, topografía y comportamiento. Se conforma por el nivel 1 (12 grupos principales de diagnóstico) y el nivel 2 (47 subgrupos de diagnóstico), que constituyen la clasificación principal⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾.

A continuación, en la siguiente tabla (Tabla 1), se detallan los cánceres que componen cada uno de los 12 grupos de diagnóstico⁽³⁷⁾:

Tabla 1. Grupos diagnósticos de cáncer infantil

Grupo diagnóstico	Subcategoría
<p>Grupo I: Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y enfermedades mielodisplásicas</p>	<p>Tipo de cáncer que empieza en los tejidos que forman la sangre (médula ósea), produciendo grandes cantidades de glóbulos anormales</p> <p>a. Leucemias linfoides</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA): es un tipo de cáncer donde la médula ósea produce demasiados linfocitos inmaduros, afectando a diferentes células de la serie roja, blanca y plaquetas; existe un aumento de células madre que se transforman en linfoblastos, linfocitos B o T, pero éstas no funcionan con normalidad y no logran combatir las infecciones. Algunos de los signos clínicos más característicos son fiebre, palidez y hematomas. <p>b. Leucemias mieloides agudas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Mieloide Aguda (LMA), es una enfermedad de rápida evolución en la que se encuentran demasiados mieloblastos (glóbulos blancos inmaduros que no son linfoblastos) en la médula ósea y la sangre, causado por la transmisión maligna de un producto de la médula ósea, que conduce a la acumulación de células mieloides inmaduras no funcionales⁽⁹⁾. <p>c. Enfermedades mieloproliferativas crónicas, incluyendo leucemias mieloides crónicas</p> <p>d. Leucemias no especificadas y otras especificadas</p>

Grupo II: Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	<ul style="list-style-type: none"> a. Linfoma de Hodgkin b. Linfoma no Hodgkin c. Linfoma Burkitt d. Neoplasias linforeticulares diversas e. Linfomas no especificados
Grupo III: Sistema nervioso central y neoplasias intracraneales e intraespinales diversas	<ul style="list-style-type: none"> a. Ependimomas y tumores del plexo coroideo b. Astrocitomas (glioblastoma y glioma del nervio óptico) c. Tumores embrionarios intracraneales e intraespinales d. Otros gliomas e. Otros neoplasmas intracraneales e intraespinales especificados
Grupo IV: Neuroblastoma y otros tumores de células nerviosas periféricas	<ul style="list-style-type: none"> a. Neuroblastoma y ganglioneuroblastoma b. Tumores de células nerviosas periféricas raras, tumores olfatorios y algunas neoplasias neuroepiteliomatosas de sitios extracraneales y extraespinales.
Grupo V: Retinoblastoma	Todos los tipos de Retinoblastomas
Grupo VI: Tumor renal	<ul style="list-style-type: none"> a. Tumores renales no epiteliales b. Carcinoma renal c. Tumores renales malignos no especificados
Grupo VII: Tumores hepáticos	<ul style="list-style-type: none"> a. Hepatoblastoma b. Carcinomas hepáticos c. Tumores hepáticos malignos no especificados
Grupo VIII: Tumores óseos malignos	<ul style="list-style-type: none"> a. Tumores osteogénicos malignos b. Tumores de cartílago c. Subgrupo de Ewing y sarcomas relacionados d. Tumores óseos malignos especificados e. Tumores óseos malignos no especificados
Grupo IX: Tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	<ul style="list-style-type: none"> a. Rabdomiosarcomas b. Fibrosarcomas c. Sarcoma de Kaposi d. Rabdomiosarcoma con diferenciación ganglionar o ectomesenquimoma (M-8921/M-8923), que presenta ambos neuroectodérmicos y elementos mesenquimales
Grupo X: Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y neoplasias de gónadas	<ul style="list-style-type: none"> a. Tumores intracraneales e intracraneales de células germinales b. Tumores malignos extracraneales y de células germinales extragonadales c. Tumores malignos de células germinales gonadales

Grupo XI: Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos	<ul style="list-style-type: none"> a. Carcinomas adrenocorticales b. Carcinomas de tiroides c. Carcinomas nasofaríngeos d. Melanoma maligno e. Carcinomas de piel f. Carcinomas no especificados
Grupo XII: Otras neoplasias malignas y no especificadas.	<ul style="list-style-type: none"> 1. Tumor del estroma gastrointestinal 2. Pancreatoblastoma 3. Blastoma pulmonar y blastoma pleuropulmonar 4. Otras neoplasias mixtas y estromales complejas 5. Mesotelioma 6. Otros tumores malignos específicos

Fuente: elaboración propia en base a la clasificación Internacional del Cáncer Infantil, Tercera Edición⁽³⁷⁾.

En Chile, para los menores de 15 años, durante el quinquenio 2007-2011, los casos nuevos se concentran en tres grupos principalmente: Grupo I de las leucemias (40,1%), el Grupo III de los tumores del sistema nervioso central (15,9%), y el Grupo II de los linfomas (9,9%)⁽²⁾⁽³⁶⁾.

A diferencia del adulto, la mayoría de los cánceres infantiles son de rápida progresión, presentando diversa sintomatología como: aumento de volumen sin características inflamatorias, equimosis, nódulos, tos/ronquera, diarrea crónica, problemas digestivos, disfagia, hemoptisis, pérdida de peso, fatiga, anemia, palidez, dolor óseo, adenopatías periféricas, hematuria, fiebre prolongada de origen desconocido, petequias, sangrado gingival, entre otros, lo cual debe llevar a la sospecha de cáncer⁽³⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾.

En la siguiente tabla (Tabla 2), al desagregar por tipo de cáncer se destacan algunos signos y síntomas que pueden orientar a su diagnóstico⁽⁴¹⁾.

Tabla 2. Tipo de cáncer y sus principales manifestaciones clínicas

Tipo de Cáncer	Signos y Síntomas
Leucemias	Presencia de sangrado gingival, anorexia, palidez, fatiga, fiebre de origen desconocido, presencia de petequias y/o hematomas, linfadenopatía, dolor óseo, cojera, irritabilidad y síntomas neurológicos.
Tumores del Sistema Nervioso Central	Cefalea, náuseas, vómitos, ataxia, alteraciones visuales, convulsión, cambios de personalidad y conducta, fontanela abombada (lactantes) e irritabilidad.

Linfomas	Linfadenopatía, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, palidez, fatiga, petequias y/o hematomas, masa abdominal, hepatoesplenomegalia, náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor abdominal.
Neuroblastoma	Masa palpable, nódulos subcutáneos, anorexia, déficit de talla, fiebre, dolor óseo y/o de espalda, linfadenopatía, palidez, malestar general, irritabilidad, debilidad en las piernas, síntomas oculares y síntomas obstructivos del intestino y vejiga.
Tumor renal	Masa abdominal, dolor abdominal, hematuria, vómitos, estreñimiento, fiebre e hipertensión.

Fuente: elaboración propia en base a signos y síntomas del cáncer infantil: una guía para el reconocimiento temprano⁽⁴¹⁾.

En Chile, cuando se tiene la sospecha de cáncer, el flujograma indica que el paciente debe ser derivado a un centro del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) -centros capacitados para el diagnóstico y tratamiento-. Para la confirmación diagnóstica es necesaria la realización de una biopsia realizada por expertos en el área, en caso de tumores sólidos, y mielograma para patologías hematológicas malignas. Estos estudios son necesarios para conocer la tipificación, tratamiento y pronóstico del cáncer. En general los estadios de la tipificación se clasifican en: I, tumor sólo presente en el órgano originario; II, tumor con extensión local; III, Tumor con extensión regional; y IV, Tumor con metástasis a distancia⁽³⁸⁾.

Para escoger el tratamiento se debe tener en cuenta el tipo de cáncer y los factores de riesgo de las diversas modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia, quimioterapia y trasplante de médula ósea. La mayoría de los pacientes son tratados con protocolos establecidos internacionalmente; la red PINDA no utiliza ramas experimentales. Sin embargo, la mayoría de los tratamientos, especialmente la quimioterapia, tiene efectos tóxicos y colaterales, por ejemplo, uno de los más temidos es la aparición de neutropenia, que se deben tener en cuenta sobre todo al inicio del tratamiento, que es considerada la etapa más agresiva, para poder lograr la remisión del cáncer⁽³⁸⁾.

Otro problema en el tratamiento del cáncer es la recaída, que es la causa más frecuente de fracaso al tratamiento, observándose en un 15-20% de los pacientes pediátricos y, por su frecuencia elevada, se considera como el cuarto cáncer más común en niños. El pronóstico de un paciente con recaída varía en el momento en que ésta se presenta (temprana o tardía), y el sitio que la involucra, la mayoría se producen en la médula ósea en forma aislada o asociada a otros sitios, por ejemplo, en el SNC, o extramedular⁽⁴²⁾. Algunas de las explicaciones en relación a la aparición de recaída establece que puede ser debida a preexistencias, características clínicas, de laboratorio y respuesta al tratamiento debido a mutaciones que favorecen la resistencia a los medicamentos, subclones presentes en el diagnóstico, etc.⁽⁴³⁾. Por ejemplo, para leucemia mieloide aguda se observa una remisión

completa con el uso de protocolos de quimioterapia, pero 2/3 recaen durante los primeros 18 meses desde el diagnóstico y el 1-3% lo hace después de 5 años, siendo considerada como recaída tardía⁽⁴⁴⁾. En contraste, para leucemia linfoblástica aguda en países industrializados se observa una recaída de un 15 a 20%, mientras que para países en desarrollo alcanza cifras mayores a 30%⁽⁴⁵⁾.

En un estudio pediátrico de casos y controles de dos años de duración en Honduras, con niños con LLA, se determinaron los factores asociados a recaídas, observando un 20,2% de recaída en los pacientes tratados. En relación a factores asociados, los pacientes al momento del diagnóstico con una punción lumbar traumática tuvieron 2,53 veces más riesgo de sufrir una recaída respecto a los que no la presentaron; en relación al retraso en el protocolo de inducción se observó en el 16,2%, existiendo 1,51 veces más riesgo de recaída debido al retraso del inicio del tratamiento por diferentes motivos respecto a quienes no lo retrasaron. El 32% de los pacientes en los cuales se usó el protocolo de quimioterapia AHOPCA 2008, presentó recaída en comparación a los controles⁽¹⁹⁾.

Dentro de las complicaciones en las neoplasias encontramos la presencia de metástasis que consiste en la diseminación de células de un tumor primario a órganos o tejidos distantes, llegando a 90% de mortalidad en pacientes con cáncer asociado a la presencia de metástasis. La metástasis ósea se observa con mayor frecuencia en el mieloma múltiple, mama, próstata y pulmón⁽⁴⁶⁾.

Por otro lado, se estima que el 50 - 60% de los pacientes pediátricos con neuroblastoma ya presenta metástasis al diagnóstico, con una tasa de supervivencia global a los 5 años que va del 40-50%, también se describe en osteosarcoma una supervivencia a los 5 años del 60 - 80%, pero ésta disminuye considerablemente cuando hay presencia de metástasis a un 15-30%⁽⁴⁷⁾.

2.4 Neutropenia Febril

La primera línea de defensa de nuestro organismo frente a diversos patógenos es la que constituyen la serie de células inmune, destacando el rol que juegan los neutrófilos, que son un tipo específico de glóbulo blanco. Cuando se administra una quimioterapia se puede observar una disminución temporal de su recuento, por tanto una de las principales complicaciones del tratamiento con quimioterapia del cáncer infantil es la neutropenia, debido a que está asociada a morbimortalidad⁽⁴⁸⁾. Se ha reportado desde un 2-3% de mortalidad en presencia de neutropenia en niños con tratamiento antibiótico e incluso hasta un 50% en los niños que presentan retraso en el inicio de antibióticos durante las primeras 48 hrs de iniciado el cuadro⁽⁴⁹⁾. La neutropenia consiste en un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm³ y, dependiendo del valor de los neutrófilos en el

hemograma, se puede clasificar según su intensidad en neutropenia leve (neutrófilos de 1000 a 1500 céls/mm³), moderada (500 a 1000 céls/mm³), grave (neutrófilos por debajo de 500 céls/mm³), y profunda (menor a 100 céls/mm³), teniendo mayor riesgo de contraer una posible infección⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾. Cuando se presenta con fiebre, el escenario cambia y se vuelve aún más complejo, y se denomina neutropenia febril (NF), considerando fiebre a una medición de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁰⁾.

Dentro de las complicaciones de presentar una neutropenia febril se encuentra el potencial desarrollo de una infección, principalmente de origen bacteriano, que en un 20% de los casos se presenta en su forma grave⁽⁴⁹⁾, pero también infección viral y/o una infección fúngica invasiva, esta última una de las principales causas de morbimortalidad.

Dependiendo del tipo de NF a la cual nos enfrentemos, su abordaje terapéutico será distinto. Es en este escenario que se hace de vital importancia una categorización adecuada de NF, a través de factores predictores de infección bacteriana invasora (IBI, anexo 1), clasificándolas en NF de bajo o alto riesgo, con pronóstico, tratamiento y evolución diferentes. Actualmente existe una guía actualizada (2017)⁽⁴⁾ para el tratamiento de la fiebre y neutropenia en niños con cáncer y receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas, que otorga los lineamientos para un tratamiento adecuado. Dependiendo de cuándo ocurre una NF dentro del tratamiento por el cáncer, éste puede retrasarse debido a interacciones farmacológicas, lo cual debe ser sopesado con el equipo multidisciplinario: riesgo v/s beneficio de una quimioterapia con tratamiento antibiótico⁽⁴⁾.

Respecto al tratamiento de la NF, éste puede variar según la clasificación de NF y la vigilancia epidemiológica de cada centro hospitalario, pero independiente del tipo de antibiótico que se use, es fundamental que éste sea administrado en forma oportuna dentro de la primera hora del ingreso a un servicio de urgencias o en hospitalizados, ya que se ha descrito una mortalidad asociada a la presencia de NF de un 2-3% cuando reciben un tratamiento antibiótico en forma oportuna y apropiada, comparado con una mortalidad que llega hasta el 50% en caso de no recibir tratamiento⁽⁴⁹⁾. En una experiencia pediátrica de tres años (2007-2009), en un Hospital en Colombia, se describe una mortalidad del 6,7% en 105 episodios de NF estando con tratamiento antibiótico⁽⁷⁾.

En un estudio en mujeres con carcinoma de mama, en un 27,6% existió modificación en el esquema de quimioterapia debido a la presencia de NF⁽⁶⁾. Éste es otro efecto de la neutropenia, que puede reducir en un 15% la dosis para quimioterapia o retrasarla en más de 7 días⁽⁵⁾⁽⁶⁾, comprometiendo así la sobrevida a largo plazo. Algunos estudios demostraron que el 50% del riesgo de sufrir neutropenia se da en el primer ciclo de quimioterapia⁽⁵⁾⁽⁸⁾, con una mortalidad del 63%⁽⁵¹⁾. Ello, además, del potencial de complicaciones a futuro debido a la modificación o suspensión del tratamiento y sobrevida.

En otro estudio en adultos, se comparó la sobrevida a los 5 años entre quienes recibieron 12 ciclos versus 6 ciclos de quimioterapia, encontrándose un 39% y 38%, respectivamente, pero al hacer un análisis multivariado destacó el grado de afectación de los ganglios axilares con un HR 2,3 [IC95% 1,61-3,16], concluyendo que la administración de 12 ciclos no es superior a una de 6 ciclos⁽⁵²⁾.

Como se vio en los párrafos precedentes, la NF es un problema grave en los niños. Según datos del Centro de Control y Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, para el 2012 se registraron 16.859 hospitalizaciones por NF. En pediatría los niños requieren a lo largo de su evolución tratamientos antineoplásicos, que puede impactar en su sobrevida, por distintos mecanismos como sus complicaciones asociadas o por el retraso de sus quimioterapias. Las características propias de un centro de tratamiento o de los pacientes que acuden a él pueden generar diferencias en la evolución de los casos. Por consiguiente, se hace necesario evaluar el impacto de la NF en la sobrevida de estos niños en el ámbito local, contribuyendo así con información fundamental que apoye la toma de decisiones a nivel de salud pública.

Por ello, la presente tesis tiene como objetivo estimar la sobrevida a 5 años en pacientes oncológicos infantiles que han ingresado por NF a un centro de salud de derivación de la Región Metropolitana, y analizar cómo ésta se modifica de acuerdo a variables sociodemográficas.

3. Pregunta de Investigación:

En pacientes oncológicos pediátricos del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna ¿Cuál es la sobrevida a 5 años desde el diagnóstico en pacientes que han presentado neutropenia febril durante su tratamiento?

4. Objetivos:

4.1 General:

Estimar la sobrevida a 5 años en pacientes oncológicos infantiles de un centro de salud de derivación de la Región Metropolitana, afectados por neutropenia febril, según variables clínico-demográficas.

4.2 Específicos:

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes oncológicos que se atienden por NF en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna.
- Estimar el tiempo de ocurrencia de la primera neutropenia febril una vez iniciado el protocolo de quimioterapia.
- Estimar la sobrevida de los pacientes oncológicos afectados por NF.
- Identificar factores pronósticos de sobrevida según número de episodios de neutropenia febril y tiempo de concurrencia de éstos, ajustando por variables de interés (sexo, edad, diagnóstico de base, etc.).

5. Métodos:

5.1 Tipo de estudio

Estudio de sobrevivencia, cohorte histórica, pronóstico y analítico.

5.2 Fuente de información

Se utilizó la base de datos del FONDECYT 1090194 (2009-2011): “*Perfiles transcripcionales y diagnóstico microbiológico molecular para avanzar en el diagnóstico de sepsis y en la identificación del microorganismo causal en niños con cáncer, neutropenia y fiebre*”, con la autorización pertinente de la Investigadora principal (carta custodia de datos anexo 2) y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos, de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile (anexo 3).

La base de datos de la referencia se confeccionó para evaluar sepsis en niños oncológicos con neutropenia febril, cuyo outcome principal fue determinar el papel de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), a partir de muestras de sangre completa en comparación con cultivos de sangre automatizados en la detección de microorganismos relevantes que causan bacteriemia en episodios de neutropenia febril de alto riesgo en niños con cáncer. Esta base contiene todos los casos de cáncer con NF tratados en el hospital Calvo Mackenna en el período 2009-2011.

Así se lograron identificar los pacientes con cáncer que consultaron por NF (no existen registros previos de los diagnosticados por año, éstos se crean sistematizados a partir del año 2015), y sus episodios de neutropenia. Se identificó la serie de episodios de neutropenia febril pertenecientes al Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, se individualizaron por paciente y se entregó la base de datos anonimizada por el investigador principal del FONDECYT, manteniendo la confidencialidad de datos a través de la codificación de la identidad.

5.3 Población

Muestra no probabilística de niños con diagnóstico de cáncer que fueron atendidos en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna en el período 2009-2011, que firmaron consentimiento/asentimiento para participar en el FONDECYT 1090194 (participaron 126 sujetos con episodios de neutropenia febril al ingreso al hospital, o realizada durante su hospitalización).

Criterios de exclusión: niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos u órgano sólido, desde el diagnóstico del cáncer a 5 años de seguimiento, debido a las complicaciones

asociadas en los diferentes estadios posteriores al trasplante (enfermedad injerto contra huésped, infecciones, mucositis, etc.), que pudiesen interferir con el análisis.

5.4 Identificación de variables y su operacionalización

La variable neutropenia febril se definió como al episodio con RAN < 500 céls/mm³, y fiebre a la medición de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora.

La variable respuesta de resultados clínicos es:

Respuesta Primaria: a) Tiempo al evento de muerte, observable en un seguimiento de a lo más 5 años desde el diagnóstico de cáncer.

Además, se estudió: b) el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cáncer y el primer episodio de neutropenia febril, c) el número de episodios de neutropenia febril, d) retraso de la quimioterapia (días de retraso de quimioterapia debido a presencia de neutropenia febril, criterio médico apoyado en literatura y consulta con un experto¹: se consideró retraso según tipo de cáncer y su etapa de tratamiento; por ejemplo, en sarcoma de Ewing cuyo intervalo de quimioterapia entre cada ciclo es de 14 días, entonces un aplazamiento en su inicio de 72 hrs. se considera retraso, para osteosarcoma un retraso de 7 días en el inicio del nuevo ciclo se considera retraso, etc.) d) recaída (desarrollada durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después del término del tratamiento), y e) incidencia de muerte a los 5 años desde el diagnóstico del cáncer.

Se censuraron los pacientes que no presentaron el evento de interés. No existió pérdida del seguimiento ni muerte por otra causa, y se consideró un periodo de 5 años desde el diagnóstico de cáncer para la realización del análisis de sobrevida, plazo adecuado según lo revisado en la literatura. El análisis asume que las censuras son por la derecha. El seguimiento de los casos se realizó a través de la revisión de la ficha clínica y de la comprobación en el Registro Civil de Identificación en caso de fallecimiento por parte de la investigadora principal.

Se consideró censura al final de 5 años desde el diagnóstico de cáncer como:

$$\delta = \begin{cases} 0, & \text{si el evento no ocurre o se debe a otras causas} \\ 1, & \text{el evento ocurre} \end{cases}$$

¹ Oncóloga jefe Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna

Tabla 3. Variables a considerar en el estudio. (En anexo 4 tabla con variables y operacionalización completa).

Variables	Operacionalización
Edad	Meses cumplidos al ingreso del estudio.
Sexo	Sexo del sujeto de estudio. 0: Femenino 1: Masculino
Nacionalidad	Pertenencia del sujeto a un estado o nación. 0: Chilena 1: Peruana 2: Boliviana 3: Colombiana 4: Haitiana 5: Venezolana 6: Otra
Nivel educacional madre/cuidador	Nivel de educación más alto que la madre/cuidador ha terminado. 0: Básica 1: Media 2: Superior
Zona geográfica	zonas territoriales que se delimitan a partir de determinadas características de la naturaleza. Donde reside el sujeto 0: Norte grande 1: Norte chico 2: Zona central 3: Zona sur 4: Zona austral
Región Residencia	Región correspondiente al domicilio del sujeto.
Comuna	División administrativa menor donde reside el sujeto.
Ruralidad	Urbano: conjunto de viviendas concentradas, con más de 2.000 habitantes, o entre 1.001 y 2.000 habitantes cuando el 50% o más de la población económicamente activa esté dedicada a actividades secundarias y/o terciarias. 0: Rural 1: Urbano
Tipo de Cáncer	Clasificación Internacional del Cáncer Infantil basado en la Tercera Edición IICC-3. 0: Leucemia linfoblástica aguda (LLA) 1: Leucemia mieloblástica aguda (LMA) 2: Linfoma no Hodgking cel B 3: Linfoma no Hodgking no cel B 4: Linfoma Hodgking 5: Sarcoma partes blandas 6: Neuroblastoma 7: Tumor de Wilms

	8: Sarcoma de Ewing 9: Osteosarcoma 10: Retinoblastoma 11: Tumor Sistema nervioso central 12: LLA recaída 13: LMA recaída 14: Recaída tumor sólido 15: Otro
Agrupación cáncer	0: Leucemias y Linfomas (LLA, LMA, linfoma no Hodgking cel B y linfoma no Hodgking no cel B) 1: Tumor órgano sólido (Neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, sarcoma partes blandas, retinoblastoma, T. sistema nervioso central, otro) 2: Osteosarcoma
Recaída Cáncer	Desarrollada durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después del término del tratamiento. 0: No 1: Si
Comorbilidad ingreso y posterior al diagnóstico	Trastorno o enfermedad que ocurre al mismo tiempo en el sujeto. 0: No 1: Si
Tipo de comorbilidad	0: Sd. Down 1: Desnutrición 2: Sobrepeso/Obesidad 3: Prematuro 4: Sd. Bronquial obstructivo 5: Hipertensión arterial 6: Malformación 7: Cardiotoxicidad 8: Tubulopatía 9: Neurotoxicidad 10: Insuficiencia Renal 11: Depresión 12: Alergia a quimioterapia 13: Resistencia insulina 14: Daño pulmonar 15: Arritmia/disfunción sistólica
Agrupación comorbilidad	0: Fisiológicas: Sd. Down, desnutrición, sobrepeso/obesidad, prematuro, Sd. Bronquial obstructivo, hipertensión arterial, malformación, daño pulmonar, depresión. 1: Relacionadas a quimioterapia: Cardiotoxicidad, Neurotoxicidad, alergia a quimioterapia, Tubulopatía, arritmia/disfunción sistólica, resistencia insulina.
Estación del año al diagnóstico del Cáncer	Estaciones del año, determinadas por las condiciones climáticas. 0: Verano 1: Invierno 2: Primavera

	3: Otoño
Días desde diagnóstico a 1º NF	Número de días desde el diagnóstico de cáncer al primer episodio diagnosticado de neutropenia febril.
Tipo de NF al ingreso	Diagnóstico médico diferencial de neutropenia febril. 0: Bajo riesgo 1: Alto riesgo
Días desde última QMT*- 1º NF	Número de días transcurridos desde el último día de administración de la última quimioterapia hasta el diagnóstico de la primera neutropenia febril.
Factor de Riesgo de IBI**	Criterios de alto o bajo riesgo de infección bacteriana invasora en episodios de neutropenia febril (anexo 1).
Retraso QMT* por NF	Retraso de quimioterapia debido a presencia de neutropenia febril, criterio médico apoyado en literatura. 0: No 1: Si
Días retraso QMT* por NF	Número de días transcurridos por el criterio de retraso para el inicio de quimioterapia.
Nº de NF desde diagnóstico a término de protocolo	Número de episodios de neutropenia febril entre el diagnóstico y el término del protocolo de tratamiento.
Nº episodios de NFAR***	Número de episodios diagnosticados como neutropenia febril de alto riesgo.
Nº episodios de NFBR****	Número de episodios diagnosticados como neutropenia febril de bajo riesgo.
IFI***** en algún episodio	Proceso patológico causado por una infección por hongos en el sujeto(53). 0: Sin IFI 1: Posible 2: Probable 3: Probada
Sepsis en algún episodio	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped frente a una infección ⁽⁵⁴⁾ . 0: No 1: Si
Presencia de Metástasis	Diseminación de células de un tumor primario a órganos o tejidos distantes. 0: No 1: Si
Fallecimiento	Condición de fallecido al finalizar el seguimiento 0: No 1: Si
Meses desde diagnóstico a fallecimiento	Número de meses transcurridos desde el diagnóstico del cáncer hasta la fecha de fallecido.

* QMT: Quimioterapia, ** IBI: Infección bacteriana invasora *** NFAR: Neutropenia febril de alto riesgo, ****NFBR: Neutropenia febril de bajo riesgo, *****IFI: Infección fúngica invasora.

5.5 Procesamiento y análisis de la información

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, usando frecuencia y porcentaje para variables categóricas. Para evaluar la distribución de las variables cuantitativas se usó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar si hubo distribución normal; dependiendo de la naturaleza de la variable se utilizó mediana y rango intercuartílico (RIC) o media con desviación estándar.

Para el análisis comparativo de los datos se realizó el test de Fisher para las variables categóricas y para las variables cuantitativas se usó el test de Kruskal-Wallis. Se consideró significación estadística con un $p\text{ value} < 0,05$.

En relación al análisis de sobrevida, se evaluaron los factores pronósticos de mayor o menor sobrevida en niños con neutropenia febril, estimando el cociente de riesgos o hazard ratio (HR). Además de estimar la sobrevida global y específica con un horizonte de 5 años, censurando a los niños que mueren por otras causas o que no presentaron el evento. ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Para el cálculo de sobrevida global:

$$\frac{\text{Número de pacientes vivos a 5 años desde el diagnóstico de x cáncer}}{\text{Pacientes diagnosticados con x cáncer en 5 años}} \times 100$$

Cálculo de sobrevida específica o neta:

$$\frac{\text{Número de pacientes que no mueren por x cáncer a 5 años desde el diagnóstico de x cáncer}}{\text{Pacientes diagnosticados con x cáncer en 5 años}} \times 100$$

Para la estimación de las curvas de sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier y se compararon las funciones de sobrevida mediante el modelo de regresión de Cox, en las variables que resultaron de interés, según el cumplimiento de los supuestos de riesgos proporcionales.

Al resultado de las variables pronósticas ingresadas en el modelo de Cox univariado, se les aplicó el criterio de pesquisa de Hosmer – Lemeshow con un nivel de significación p del 0,25, esto quiere decir que, para la confección del modelo de Cox multivariado 1, se

incorporaron las variables con este nivel de significancia ($p < 0,25$) y la metodología stepwise con un nivel de significación primero del 0,1 y, posteriormente, del 0,05 (Modelo de Cox multivariado 2), para el ingreso de variables y así ir evaluando los factores pronósticos de supervivencia. Respecto al modelo final de Cox Multivariado 3 se utilizaron variables clínicas evaluadas con criterio médico de experto² independiente de su nivel de significancia y las obtenidas por la metodología de prueba de Hosmer_Lemeshow ($p < 0,25$) y metodología stepwise ($p < 0,05$).

Además al utilizar el criterio de selección de Hosmer y Lemeshow permitió investigar posibles variables pronósticas para la construcción del modelo multivariado y usar la metodología de stepwise depuró esta investigación, dejando las variables que no presentaron colinealidad.

En el caso de valores perdidos o faltantes en la base de datos, debido a falta de información o pérdida de seguimiento. Dado que la magnitud de los datos faltantes es menor al 10% y se consideró que no afecta la robustez del análisis, se decide no imputar datos⁽¹⁶⁾⁽⁵⁵⁾.

Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico StataSE versión 14.0.

² Infectóloga y Oncóloga jefe del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna.

5.6 Consideraciones éticas

El siguiente estudio se adhiere a los principios éticos y Buenas Prácticas Clínicas que rige la actual legislación. El protocolo fue sometido y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (anexo 3), además de solicitar por escrito al investigador principal del FONDECYT n° 1090194 la custodia de la base (anexo 2). Los datos obtenidos fueron entregados anonimizados en una base de datos que se construyó en Stata SE versión 14.0 para tal fin, debidamente encriptada, manteniendo la confidencialidad de los sujetos de estudio y sólo serán de uso para este estudio con fines académicos.

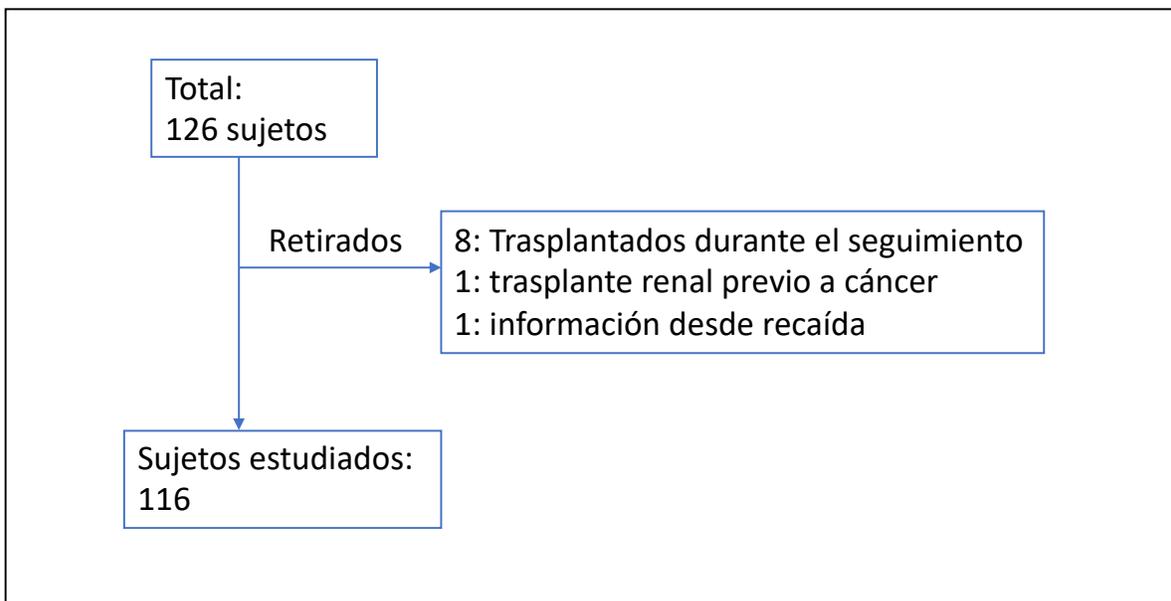
Con el fin de recolectar información faltante de la base de datos original, se solicitó al investigador principal del FONDECYT n° 1090194 y/o jefe de la unidad de oncología completar información y entregarla anonimizada.

7. Resultados

7.1 Análisis descriptivo

Para cumplir con el OE1. “Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes oncológicos que se atienden por NF en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna”, se realizó un análisis descriptivo de la base de datos entregada en el marco del proyecto FONDECYT n° 1090194 período 2009-2011, el cual contó con 126 sujetos. De ellos, se excluyeron 10 (8 fueron sometidos a trasplante durante el seguimiento de 5 años; 1, por falta de información en la ficha clínica, sólo se contaba con información a partir de la recaída del cáncer; y 1 por presentar trasplante renal previo y estar con tratamiento inmunosupresor previo al diagnóstico de cáncer) (Figura 1). No existió pérdida de seguimiento para ninguno de los casos analizados.

Figura 1. Diagrama de flujo de sujetos incluidos en el estudio



En la tabla 4, se observan las variables sociodemográficas de los 116 niños estudiados. Se agruparon los tipos de cáncer en tres categorías: leucemias-linfomas (51,7%), osteosarcoma (25,9%) y otros tumores de órgano sólido (22,4%). Para la primera condición observamos un 78,3% de leucemias linfoblástica y un 18,3% de leucemias mieloide. En el grupo de otros tumores de órgano sólido se observó un 26,9% para tumor del sistema nervioso central y sarcoma de partes blandas. Además, encontramos que el sexo masculino predominó en leucemias y linfomas con un 58,3% y con 53,8% en otros tumores de órgano sólido, pero no constituye una diferencia significativa. Se observó una mediana de edad mayor en los niños con otro tumor de órgano sólido ($p=0,002$). La mayoría eran de nacionalidad chilena en los tres grupos. El principal nivel educacional del cuidador fue enseñanza media completa y se observó una mayor ruralidad para el grupo de leucemias y linfomas, pero este valor no fue significativo.

Tabla 4. Características sociodemográficas en los niños estudiados por agrupación del diagnóstico de cáncer

Variable n, (%)	Leucemias y linfomas n=60	Osteosarcoma n=30	Otros T. órgano sólido n=26	<i>p value</i>
Sexo masculino	35 (58,3)	14 (46,7)	14 (53,8)	0,569
Edad en meses, mediana [RIC]*	73 [44,5-118]	74,5 [44,5-118]	133,5 [53-167]	0,002
Nacionalidad (chilena)	58 (96,7)	30 (100)	26 (100)	0,730
N. educacional básico del cuidador	14 (23,3)	6 (20)	7 (26,9)	0,807
N. educacional medio del cuidador	30 (50)	17 (56,7)	13 (50)	0,882
N. educacional superior del cuidador	15 (25)	6 (20)	3 (11,5)	0,406
Zona geográfica				0,022
Norte	17 (63)	2 (6,7)	8 (30,7)	
Norte chico	0	2 (6,7)	0	
Central	41 (68,3)	23 (76,7)	16 (61,5)	
Sur	1 (1,7)	3 (10)	2 (7,7)	
Región de residencia				0,000
Arica y Parinacota	2 (3,3)	0	0	
Tarapacá	8 (13,3)	0	4 (15,4)	
Antofagasta	7 (11,7)	2 (6,7)	4 (15,4)	
Coquimbo	0	2 (6,7)	0	
Valparaíso	1 (1,7)	4 (13,3)	1 (3,9)	
Metropolitana	19 (31,7)	13 (43,3)	5 (19,2)	
L. Bernardo O'Higgins	0	3 (10)	1 (3,9)	
Maule	21 (35)	0	8 (30,7)	
Ñuble	0	1 (3,3)	0	
Biobío	1 (20)	3 (10)	1 (3,9)	
Araucanía	0	2 (6,7)	2 (7,7)	
Lima	1 (1,7)	0	0	
Ruralidad	17 (28,3)	7 (23,3)	6 (23,1)	0,885

*RIC: rango intercuartílico (para evaluar la normalidad de la distribución de los datos en edad en meses se aplicó el test de Shapiro-Wilk, con un p 0,05 y test Kruskal-Wallis para evaluar el p value), variable nivel educacional n= 111 (missing 4,3% de los datos). Para obtener el p value en variables categóricas se utilizó el Test de Fisher. Se consideró un p value significativo < 0,05.

Para cumplir el OE2. “Estimar el tiempo de ocurrencia de la primera neutropenia febril una vez iniciado el protocolo de quimioterapia”, observamos en la tabla 5 la descripción de las características clínicas de los niños. Se observó para esta variable una mediana de 5 días con un rango de 1 a 7 días para el grupo de leucemias-linfomas, 7 días con un rango de 7 a 8 días para osteosarcoma y para otros tumores de órgano sólido una mediana de 7 días con un rango de 5 a 8 días, con una diferencia estadísticamente significativa. Además de un aumento en la comorbilidad pre diagnóstico de cáncer y posterior a éste de un 135%, 175% y 137,5%, respectivamente. La mediana días en el inicio de síntomas al diagnóstico para el primer grupo fue de 18 días con un rango de 10,5 a 34 días, 50 días con un rango de 45 a 82 días para osteosarcoma y 42 días con un rango de 27 a 100 días para otro tumor de órgano sólido, no siendo significativa la diferencia. Falleció un 28,3%, 36,7% y 50% de los niños, respectivamente. Para más detalles ver tabla completa en anexo 5.

Tabla 5. Descripción de las características clínicas de los niños estudiados, según agrupación del diagnóstico de cáncer

Variable n (%)	Leucemias y linfomas n=60	Osteosarcoma n=30	Otros T. órgano sólido n=26	p value
Comorbilidad al ingreso	20 (33,3)	8 (26,7)	8 (30,8)	0,835
Comorbilidad post diagnóstico	47 (78,3)	22 (73,3)	19 (73,1)	0,745
Días de consulta al diagnóstico de cáncer ^{3*} , mediana [RIC]	18 [10,5-34]	50 [45-82]	42 [27-100]	0,000
Presencia de recaída	33 (55)	6 (20)	9 (34,6)	0,004
Días desde el diagnóstico a recaída ^{4**} , media (DE)	824,4 (± 514,8)	676,8 (± 183,1)	538,5 (± 262,4)	0,372
Neutropenia febril de alto riesgo en el 1º episodio	44 (73,3)	21 (70)	10 (38,5)	0,053
Días de diagnóstico a 1ª neutropenia febril ^{5*} , mediana [RIC]	38 [14-72]	35 [16-61]	134,5 [25-218]	0,009
Días de quimioterapia a 1ª neutropenia febril ^{6*} , mediana [RIC]	5 [1-7]	7 [7-8]	7 [5-8]	0,000
Nº episodios de neutropenia febril, mediana [RIC]	4 [3-6]	4,5 [3-6]	2 [1-4]	0,001
Nº episodios de neutropenia febril de alto riesgo, mediana [RIC]	4 [2-6]	3 [2-5]	1 [0-2]	0,000
Nº episodios de neutropenia febril de bajo riesgo, mediana [RIC]	0 [0-1]	1 [1-2]	1 [1-2]	0,002
Retraso quimioterapia por neutropenia febril	5 (8,3)	4 (13,3)	2 (7,7)	0,701
Infección bacteriana invasora (IBI) en algún episodio	45 (75)	24 (80)	13 (50)	0,035
Factor de riesgo de IBI en 1ª neutropenia febril				
Proteína C. reactiva ≥ 90mg/L	21 (35)	11 (36,7)	8 (30,8)	0,934
Hipotensión	9 (15)	5 (16,7)	3 (11,5)	0,941
Número de factores de riesgo de IBI en 1ª neutropenia febril	2 [1-3]	2 [1-2]	1 [1-2]	0,004
Infección fúngica invasora en algún episodio	13 (21,7)	1 (3,3)	0	0,003
Infección fúngica probada/probable en algún episodio	12 (20)	1 (3,3)	0	0,006
Sepsis en algún episodio	23 (38,3)	9 (30)	5 (19,2)	0,221
Finaliza tratamiento	37 (61,7)	19 (63,3)	13 (50)	0,558
Ingreso a cuidados paliativos	14 (23,3)	9 (30)	6 (23,1)	0,783
Días desde diagnóstico a ingreso cuidados paliativos, media (DE)	1073,6 (± 780,6)	520,7 (± 401,9)	686,5 (± 325,4)	0,152
Metástasis	0	17 (56,7)	12 (46,2)	0,000
Metástasis al diagnóstico de cáncer	0	5 (29,4)	4 (33,3)	0,568
Finaliza tratamiento y presenta metástasis posterior	0	1 (5,9)	2 (15,4)	0,607
Fallece	17 (28,3)	11 (36,7)	13 (50)	0,156
Meses desde el diagnóstico a fallecido, media (DE)	23,8 (± 14,7)	28,2 (± 16,7)	22,8 (± 13,6)	0,779
Finaliza tratamiento y presenta recaída posterior (n=19)	10 (83,3)	1 (33,3)	3 (75)	0,259

*n=115 (missing 0,9% de los datos), **n=45 (missing 6,2% de los datos), RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, para las variables cuantitativas se usó el test de Shapiro-Wilk para evaluar normalidad con un p <0,05. Para variables categóricas se utilizó Kruskal- Wallis y para obtener el p value en variables categóricas se utilizó el Test de Fisher. Se consideró un p value significativo < 0,05.

³ Días desde consulta al servicio de salud a diagnóstico de cáncer

⁴ Días desde el diagnóstico de cáncer a la recaída

⁵ Días desde el diagnóstico de cáncer a 1ª neutropenia febril

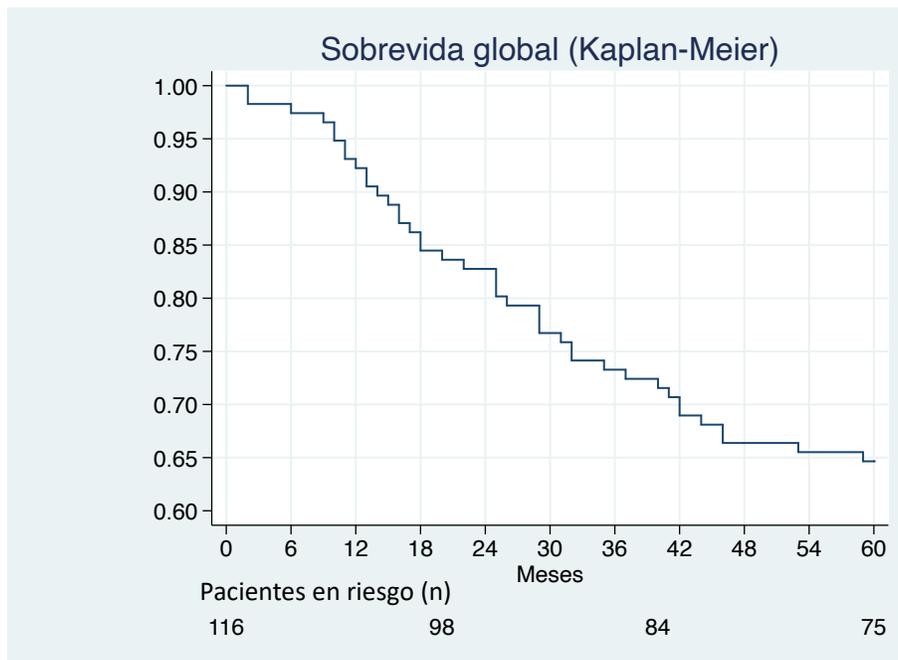
⁶ Días desde término quimioterapia a 1ª neutropenia febril

7.2 Análisis de Sobrevida

Para dar respuesta al OE3. “Estimar la sobrevida de los pacientes oncológicos afectados por NF”, se realizó un análisis de sobrevida a 5 años. Del total de los 116 sujetos seguidos durante 5 años, con un tiempo total de análisis en riesgo y en observación de 5523 meses con una última observación de 60 meses, 41 fallecieron (presentaron el evento de interés) con un tiempo en riesgo de 1023 meses, y una incidencia de 0,04 (41 casos/1023 meses). A los 32 meses del seguimiento, estaba vivo el 25% de los niños (Figura 2). La sobrevida global y específica de los pacientes oncológicos afectados por NF fue de 64,7% a 5 años, habiéndose constatado que todos los pacientes fallecieron por su cáncer (Figura 2).

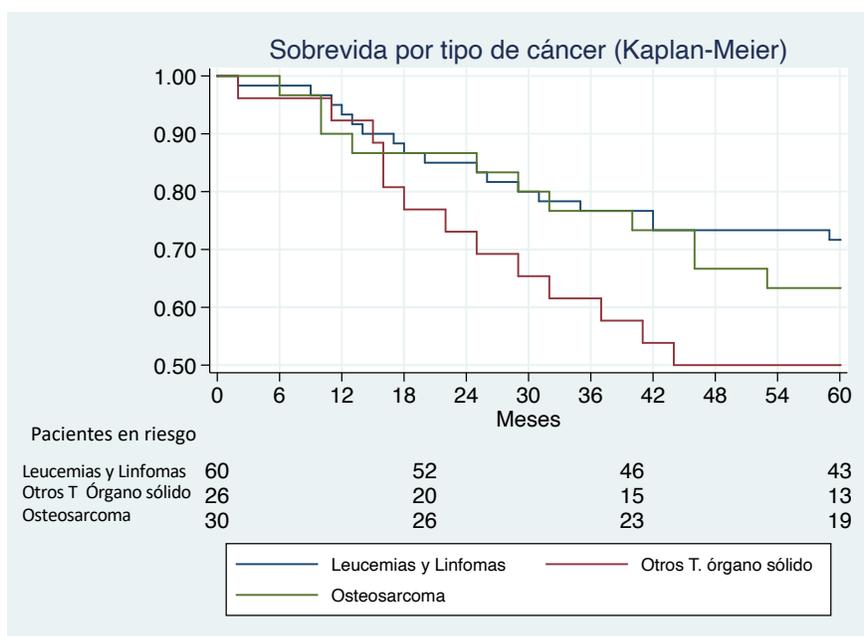
La sobrevida libre de enfermedad invasiva fue de un 20% para las leucemias y linfomas y del 40% para tumor órgano sólido, en cuanto a la sobrevida libre de progresión fue de un 96,4% para el grupo de tumor de órgano sólido.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier, Sobrevida global de pacientes oncológicos de un hospital público pediátrico.



En la figura 3, podemos observar además la sobrevida por agrupación del diagnóstico de cáncer, donde encontramos para el grupo de las leucemias un tiempo en riesgo de 2985 meses; a los 42 meses de seguimiento estaban vivos el 25% de los niños con una incidencia de 0,006. Para el grupo de osteosarcoma una incidencia de 0,008 en 1450 meses en riesgo. Para otros tumores de órgano sólido se observó que a los 44 meses de seguimiento el 50% de los niños permaneció vivo y se encontró una incidencia de 0,012 en 1088 meses en riesgo (Tabla 6).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier, Sobrevida de pacientes oncológicos de un hospital público pediátrico por agrupación del diagnóstico de cáncer.



Comparación de curvas de sobrevida con prueba de log-rank $p=0,146$ (leucemia y linfomas $p=0,12$, osteosarcoma $p=0,94$, otro T. órgano sólido $p=0,06$) Comparación de curvas de sobrevida usando test de Wilcoxon $p=0,165$.

Tabla 6. Tipo de cáncer e incidencia

Tipo de cáncer	Sujetos	Eventos	Tiempo en riesgo (meses)	Incidencia	Tiempo Sobrevida	
					25%	50%
Leucemias y linfomas	60	17	2985	0,006	42	
Osteosarcoma	30	11	1450	0,008	40	
Otros T. órgano solido	26	13	1088	0,012	22	44

7.2.1 Análisis de factores pronósticos de sobrevida

Para dar respuesta al OE4 “Identificar factores pronósticos de sobrevida según número de episodios de neutropenia febril y tiempo de concurrencia de éstos, ajustando por variables de interés (sexo, edad, diagnóstico de base)”, se realizó primero un análisis univariado de las variables con el modelo de Cox (Tabla 7). Se confirmó la proporcionalidad de riesgos con el test estadístico de suposición de proporcionalidad de hazards, donde podemos observar que la edad en meses sería un factor de riesgo, donde con cada aumento en un mes de vida, aumenta en un 1% el riesgo de morir (HR1,01 IC95% 1,00-1,01). El nivel educacional medio del cuidador actuaría como factor protector (HR 0,46 IC95% 0,24-0,88). Además, haber presentado sepsis en algún episodio aumenta 2,84 veces el riesgo de morir frente a los pacientes que no la presentaron durante el seguimiento (HR2,84 IC95% 1,54-5,26). Otro factor de riesgo es el retraso de quimioterapia por neutropenia febril aumentando en 2,32 veces el riesgo de morir respecto a los niños que no tuvieron retraso (HR2,32 IC95% 1,03-5,26). Cabe destacar que la variable sexo masculino se observó que tiene un HR 1,11, pero no presenta relevancia pronóstica significativa. El tener osteosarcoma u otro tumor de órgano sólido aumenta en 1,02 y 1,83 veces el riesgo de morir, pero no alcanza a tener una significación estadística.

Tabla 7. Modelo de Cox. Análisis univariado crudo, según factores pronósticos de sobrevida en niños con cáncer y neutropenia.

Variable	H.R	[IC 95%]		p value
Sexo (masculino)	1,11	0,60	2,06	0,737
Edad (meses)	1,01	1,00	1,01	0,007
Nivel educacional básico del cuidador	1,85	0,96	5,58	0,066
Nivel educacional medio del cuidador	0,46	0,24	0,88	0,019
Nivel educacional superior del cuidador	1,38	0,69	2,76	0,357
Ruralidad	1,33	0,69	2,58	0,384
Comorbilidad al ingreso	0,68	0,34	1,40	0,305
Comorbilidad post al diagnóstico de cáncer	0,58	0,30	1,12	0,107
Días desde consulta a diagnóstico	1,00	0,99	1,00	0,474
Leucemia y linfomas	0,61	0,33	1,14	0,125
Otro tumor órgano sólido	1,83	0,95	3,55	0,070
Osteosarcoma	1,02	0,51	2,05	0,938
Neutropenia febril de alto riesgo 1º episodio	1,65	0,83	3,30	0,154
Días desde diagnóstico a 1ª neutropenia febril	0,99	0,99	1,00	0,156
Días desde última quimioterapia a 1ª neutropenia febril	1,01	0,93	1,10	0,770
Nº episodios de neutropenia febril	1,05	0,92	1,19	0,420
Nº episodios de neutropenia febril alto riesgo	1,09	0,98	1,23	0,113
Nº episodios de neutropenia febril bajo riesgo	0,77	0,57	1,05	0,103
Nº de factores de riesgo de IBI	1,34	0,96	1,86	0,076
Infección bacteriana invasora en algún episodio	1,32	0,65	2,71	0,433
Sepsis en algún episodio	2,84	1,54	5,26	0,001
Retraso quimioterapia por neutropenia febril	2,32	1,03	5,26	0,042
Infección fúngica invasora en algún episodio	1,79	0,79	4,04	0,161
Infección fúngica probada/probable en algún episodio	1,51	0,63	3,59	0,351
Metástasis al diagnóstico de cáncer	1,30	0,50	3,41	0,585

A los resultados del modelo de Cox univariado, se aplicó el criterio de Hosmer – Lemeshow con un nivel de significación del 0,25 y, además, se utilizó el procedimiento de stepwise con una significancia de retención de variables del 0,1. Con esto se obtuvo el modelo de Cox multivariado 1 (Tabla 8).

Tabla 8. Modelo de Cox multivariado 1, según factores pronósticos de sobrevida en niños con cáncer y neutropenia.

Variable	HR	IC 95%		<i>p value</i>
Edad (meses)	1,01	1,00	1,01	0,004
Nivel educacional básico del cuidador	1,17	0,50	2,76	0,709
Nivel educacional medio del cuidador	0,31	0,14	0,74	0,008
Comorbilidad post diagnóstico	0,41	0,18	0,91	0,029
Otro Tumor órgano sólido	13,24	3,69	47,42	0,000
Leucemias y linfomas	1,08	0,38	3,04	0,885
Neutropenia febril alto riesgo 1º episodio	2,03	0,52	7,87	0,307
Nº episodios de neutropenia febril bajo riesgo	0,84	0,57	1,24	0,372
Nº episodios de neutropenia febril alto riesgo	1,11	0,95	1,31	0,200
Días desde el diagnóstico a 1ª neutropenia febril	0,99	0,99	0,99	0,013
Número de factores de riesgo de IBI	0,87	0,48	1,56	0,633
Sepsis en algún episodio	1,46	0,69	3,08	0,322
Retraso quimioterapia por neutropenia febril	2,12	0,84	5,36	0,111
Infección fúngica invasora en algún episodio	3,02	1,04	8,82	0,043

Modelo de Cox multivariado 1 $p=0,0000$ con 115 observaciones. Criterios de pesquisa de Hosmer y Lemeshow ($p<0,25$) y procedimiento stepwise con nivel de significación del 0,1.

En el modelo de Cox multivariado 1, observamos que cobran relevancia pronóstica las siguientes variables: nivel educacional medio del cuidador, siendo factor protector al igual que haber presentado comorbilidad posterior al diagnóstico de cáncer. El tumor de órgano sólido tiene 13,24 veces más riesgo de morir respecto a los otros grupos de cáncer, considerándose un factor de riesgo (HR 13,24 IC95% 3,69-47,42), y haber presentado retraso en la quimioterapia es un factor de riesgo significativo para la sobrevida (HR 2,12 IC95% 0,84-5,36). Se observó además que presentar en algún episodio una infección fúngica invasora tiene 3 veces más riesgo de morir (HR 3,02 IC95%1,04-8,82). La edad pierde significancia en este modelo y haber presentado diferentes tipos de neutropenia durante el seguimiento al parecer no es un factor relevante para la sobrevida.

Con el fin de depurar aún más el modelo, se realizó un nuevo modelo de Cox multivariado 2 con el procedimiento de stepwise al 0,05 para la retención de variables. (Tabla 9).

Tabla 9. Modelo de Cox multivariado 2, según factores pronósticos de sobrevida en niños con cáncer y neutropenia febril.

Variable	HR	IC 95%		p value
Edad (meses)	1,01	1,01	1,02	0,000
Nivel educacional medio del cuidador	0,28	0,14	0,56	0,000
Comorbilidad post diagnóstico	0,38	0,18	0,79	0,009
Otro Tumor órgano sólido	10,75	4,01	28,83	0,000
Nº episodios de neutropenia febril alto riesgo	1,20	1,05	1,38	0,007
Días desde el diagnóstico a 1ª neutropenia febril	0,99	0,99	1,00	0,014
Sepsis en algún episodio	2,00	1,00	3,98	0,047
Retraso quimioterapia por neutropenia febril	2,14	0,88	5,21	0,094
Infección fúngica invasora en algún episodio	3,47	1,28	9,38	0,014

Modelo de Cox multivariado 2 $p=0,0000$ con 110 observaciones. Criterios de pesquisa de Hosmer y Lemeshow ($p<0,25$) y procedimiento stepwise con nivel de significación del 0,05.

El modelo de Cox multivariado 2 mostró como factores significativos en la sobrevida a las siguientes variables: el nivel educacional medio del cuidador y la comorbilidad posterior al diagnóstico como factores protectores. Para la agrupación de cáncer, el presentar otro tumor de órgano sólido tiene 10,75 veces más riesgo de morir comparado con las otras dos clasificaciones (HR 10,75 IC95%4,01-28,83), siendo un factor de riesgo. Haber presentado sepsis en algún episodio de neutropenia febril, aumenta en 2 veces el riesgo de morir respecto a quienes no presentaron sepsis durante el seguimiento (HR 2,00 IC95% 1,00-3,98). El retraso en la quimioterapia debido a neutropenia febril es un factor de riesgo, no significativo estadísticamente, pero relevante en la sobrevida por cáncer, al igual que haber presentado en algún episodio una infección fúngica.

La tabla 10, muestra el modelo final multivariado de Cox 3

Tabla 10. Modelo de Cox multivariado 3, de acuerdo a variables significativas y aquellas relevantes según criterio de expertos para factores pronósticos y sobrevida en niños con cáncer y neutropenia febril.

Variable	HR	IC 95%		<i>p value</i>
Sexo (masculino)	1,59	0,82	3,11	0,171
Edad (meses)	1,01	1,00	1,02	0,005
Nivel educacional medio del cuidador	0,36	0,18	0,73	0,005
Comorbilidad post diagnóstico	0,33	0,16	0,67	0,002
Otro tumor órgano sólido	3,43	1,64	7,19	0,001
Sepsis en algún episodio	2,89	1,47	5,70	0,002
Retraso quimioterapia por neutropenia febril	2,94	1,17	7,40	0,022
Infección fúngica (probada/probable) invasora en algún episodio	3,36	1,22	9,22	0,019

Modelo de Cox multivariado 3 $p=0,0000$ con 116 observaciones. Criterios de pesquisa de Hosmer y Lemeshow ($p<0,25$) y procedimiento stepwise con nivel de significación del 0,05 y criterio de experto.

Al ingresar las variables pronósticas según significancia estadística y clínica (Tabla 10), se observa que el sexo masculino es un factor de riesgo, aunque sin significancia estadística; por otro lado, el nivel educacional medio del cuidador actúa como factor protector, semejante a lo reportado para comorbilidad posterior al diagnóstico de cáncer. Presentar otro tipo de tumor de órgano sólido tiene 3,43 veces más riesgo de morir respecto a padecer otro tipo de cáncer, considerándose un factor de riesgo (HR 3,43 IC95% 1,64-7,19). Respecto a la variable sepsis, los niños que la presentaron en algún episodio tienen 2,89 veces más riesgo de morir en relación a quienes no la desarrollaron (HR 2,89 IC95% 1,47-5,70). Se observó para el retraso en la quimioterapia por neutropenia que es un factor de riesgo significativo para la sobrevida. En relación a la variable infección fúngica invasora (probada/probable) en algún episodio, que tiene relevancia clínica según expertos consultados en el Hospital Luis Calvo Mackenna, cobra relevancia estadística, objetivándose como factor de riesgo y con relevancia en la sobrevida, donde los niños que la presentan en algún episodio tienen 3,3 veces más riesgo de morir respecto a los que no la desarrollaron (HR 3,36 IC95% 1,22-9,22).

8. Discusión

En esta investigación se estudió la serie del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna de 116 niños con cáncer y neutropenia febril, reportándose su sobrevida y factores pronósticos que inciden en ella.

Se reportó una sobrevida global de 64,7%, por debajo de lo reportado en el primer informe del RENCI⁽²⁾ que fue de 71,4% para los menores de 15 años, y menor a lo encontrado en un estudio pediátrico realizado en Suiza que fue de 88,2% a 5 años⁽²³⁾, al igual que lo reportado en un artículo desarrollado en Estados Unidos durante el 2001 al 2016 que fue de 81,3% en menores de 15 años⁽⁵⁶⁾. Una razón de esto podría ser que la serie está basada en pacientes que desarrollaron neutropenia, por lo cual se observa una sobrevida menor.

Respecto a las variables sociodemográficas, el sexo masculino fue predominante en la serie, con un 54,3% entre las agrupaciones de cáncer, coincidente con lo reportado por otros autores. En un estudio sobre sobrevida y factores predictivos en niños con cáncer realizado en Brasil en menores de 19 años se observó un 51,4% de sexo masculino⁽⁵⁷⁾, y en el estudio de Kara et al, se encontró una relación de hombre/mujer de 1,5 veces⁽⁵⁸⁾. Esto se explica en parte porque en niños menores de 6 años el sexo predominante en morbilidad es el masculino, lo cual es concordante con los hallazgos⁽⁵⁹⁾. Además, en el Plan Nacional de Cáncer 2018-2028⁽⁶⁰⁾ realizaron una comparación de la probabilidad de sobrevivir en niños y niñas a 5 años del diagnóstico de cáncer, donde se observa un 69,6% y 73,6%, respectivamente, lo cual apunta a que el sexo es relevante desde un punto de vista clínico. Además se encontró un 25,9% de población rural en la serie (leucemias y linfomas 28,3%, osteosarcoma 23,3% y otro tumor órgano sólido 23,1%), superior a lo observado por Harrington et al⁽⁶¹⁾, en una cohorte de sobrevida en menores de 18 años donde un 12,9% pertenecía a zona rural. Otro estudio en pediatría que analizó la incidencia y determinantes demográficos en leucemia infantil encontraron un 14,2% para el área rural⁽⁶²⁾. Este hallazgo en la serie se podría explicar por el tipo de población que atiende el Hospital, además que es un centro que pertenece a la red pública, y que es un centro de referencia nacional para osteosarcoma. Pertenecer al mundo rural podría influir en forma negativa en la sobrevida, aunque en esta serie los resultados no fueron significativos, debido a la lejanía para asistir a controles o requerimientos de servicios de urgencia, cuando no es posible trasladarse a vivir a Santiago, o en períodos en que se pueden ir a su zona de origen dependiendo en qué etapa de su protocolo de tratamiento se encuentren. Otro punto en que la ruralidad podría afectar en forma negativa, es el constituir una red de apoyo más pobre. Por otra parte, ser una carga económica importante para cubrir los traslados y gastos asociados al traslado al centro.

En cuanto a las variables clínicas, en la serie se observó una distribución para el diagnóstico de base de un 51,7% para el grupo de leucemias y linfomas, un 25,9% para osteosarcoma y un 22,4% para otro tumor de órgano sólido, relación similar a lo reportado por Kara et al., con una prevalencia mayor en leucemia del 61,3% y un 38,7% para tumores sólidos en

menores de 18 años en una muestra de 150 pacientes donde evaluaron los factores de riesgo de bacteriemia en niños con neutropenia febril⁽⁵⁸⁾. De lo expuesto en resultados, en relación a la variable comorbilidad previa al diagnóstico de cáncer, se encontró en un 31% y posterior al diagnóstico de cáncer en un 75,9%, superior a lo reportado por otro estudio de Harrington et al. donde se observó un 22,5% en enfermedad crónica, aunque no se especifica en el artículo si ésta es previa o posterior al diagnóstico de cáncer⁽⁶³⁾. Una explicación podría ser que, en la serie del Hospital Luis Calvo Mackenna, se incluyeron trastornos fisiológicos (34,1%) derivados del propio cáncer, como del tratamiento quimioterápico (34,1%). Además tener una comorbilidad podría influir en forma positiva y relevante en la sobrevida, debido al mayor número de controles y vigilancia más estricta de estos trastornos por parte del equipo multidisciplinario del Hospital.

Dursun et al.⁽⁶⁴⁾, no encontró diferencias en la agrupación de cáncer (malignidad hematológica y tumores sólidos), como factor pronóstico en la sobrevida, en cambio en esta serie se observó para el grupo de otro tumor de órgano sólido un HR 3,43 [1,64-7,19], considerándose un factor de riesgo. Esto podría deberse a que en la serie de este estudio se encontró un porcentaje considerable de tumor del sistema nervioso central (26,9%), versus un 5% reportado por Dursun et al. Este tipo de tumor es considerado dentro de las principales causas de muerte por tumor sólido en niños y concuerda con el análisis epidemiológico de la mortalidad por tumores sólidos descrito por Jorge Szot M. en Chile, para el año 1999.⁽⁶⁵⁾

Nuestro estudio encontró que la presentación de sepsis en algún episodio se presentó en un 31,9% en el total de la serie (38,3% para leucemias y linfomas, 30% para osteosarcoma y un 19,2 % para tumor órgano sólido), levemente inferior a lo encontrado por Aljabari et al.⁽⁶⁶⁾, en una muestra de 1002 niños con cáncer entre los años 2008 a 2012, donde se reportó que un 45% de los pacientes fueron hospitalizados por sepsis comprobada o sospechosa. El hallazgo de nuestra serie fue levemente mayor a lo reportado por Dursun A, et al.⁽⁶⁷⁾, en 48 niños, durante los años 2015 a 2018, donde observó un 25% de sepsis como causa de ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos, con una mortalidad del 58,3% por esta causa. Los hallazgos de esta tesis son similares a lo reportado en un estudio para evaluar los factores pronósticos en pacientes pediátricos con cáncer ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, donde se observó como principal motivo de ingreso, sepsis con un 36% durante el 2004 a 2007 en 36 pacientes pediátricos⁽⁶⁴⁾.

En cuanto a la variable “días desde la última quimioterapia administrada hasta la presentación de neutropenia febril”, se encontró similitud con lo reportado por Kara et al⁽⁵⁸⁾, con una mediana de 8 días, mientras que en esta serie se observó para leucemias y linfomas una mediana de 5 días [1-7], 7 días [7-8] para osteosarcoma y para otro tumor de órgano sólido 7 días [5-8]. Este hallazgo podría deberse a que la caída del RAN se produce más o menos una semana posterior a la quimioterapia y los padres/tutores están educados en que el escenario

de neutropenia puede desarrollarse post quimioterapia, conocen las medidas a tomar y que deben consultar en forma oportuna frente a signos de alarma.

Respecto al retraso de quimioterapia no se encontró reportes en cáncer infantil para la realidad nacional, por consiguiente, estos resultados observados en esta tesis son un aporte relevante. Existe literatura que concuerda que la presencia de neutropenia febril está asociada a reducciones de dosis, retrasos o suspensión de la quimioterapia en este escenario, lo cual puede afectar el resultado del tratamiento⁽⁶⁸⁾.

Para el caso de la infección fúngica invasora, en el estudio de epidemiología de la enfermedad fúngica invasiva en pacientes hematológicos realizado en Brasil, de 192 enrolados adultos y niños, se encontró una frecuencia del 26,1% en leucemia mieloide aguda y 16,7% en leucemia linfoblástica aguda durante el 2015 a 2016⁽⁶⁹⁾. En nuestra serie se observó un valor similar para esta variable de un 21,7% en el grupo de leucemias y linfomas. Esto se puede deber a que los aportes de la literatura y estudios realizados en este ámbito, han ido mejorando los elementos diagnósticos y protocolos de sospecha de presentar un cuadro de infección fúngica en niños, entonces en cualquier cuadro de neutropenia febril de más de 4 días de evolución ya se aplica este protocolo⁽⁴⁾.

Por otro lado, la presencia de metástasis durante el seguimiento fue mayor a lo reportado por Cristina L et al⁽⁵⁷⁾, donde realizaron un análisis de supervivencia y factores predictivos en pacientes pediátricos con cáncer (56,3% para malignidad hematológica y un 43,7% para tumor sólido y mucositis oral grave), que fue de un 9,9% frente a un 25% encontrado en la serie del Hospital Luis Calvo Mackenna (56,7% para osteosarcoma y un 46,2% para otro tumor de órgano sólido). Esto puede deberse a que el hospital es centro de referencia en osteosarcoma y en esta serie se reportó un 25,9% de casos con este tipo de tumor, considerablemente mayor a lo observado por el estudio de Cristina L et al, de un 13,4%⁽⁵⁷⁾.

8.1 Sobrevida y factores pronósticos en niños con cáncer y neutropenia

En relación a la sobrevida y factores pronósticos, en este estudio no se encontró diferencias entre residencia rural y urbana como factor pronóstico en la sobrevida, en contraposición con lo reportado por M. Hashibe et al, en un análisis de disparidad metropolitano – rural, pero realizado en adultos residentes de Utah, observando una sobrevida relativa a 5 años para los residentes rurales 5,2% más baja comparada con los residentes metropolitanos⁽⁷⁰⁾. Resultados similares a lo encontrado por Erdmann et al.⁽⁷¹⁾ donde evaluaron las circunstancias familiares con la sobrevida en niños con tumor del sistema nervioso central, ellos reportaron un HR 1,38, para vivir en áreas rurales [IC95% 1,00-1,09].

En relación a la sobrevida y el nivel educacional de los padres como cuidadores, reportado en el mismo estudio de Erdmann et al.⁽⁷¹⁾, no encontró diferencias relevantes para esta variable, lo cual difiere a lo observado para este estudio, donde el nivel educacional medio del cuidador actúa como factor protector respecto al nivel educacional básico y superior ($p=0,005$). Estos hallazgos se podrían deber al tipo de población que concurre al hospital y se correlaciona con lo informado por el censo nacional año 2017 donde el 44,6% de la población declara tener educación media completa. Además en la serie el 51,7% corresponde a este nivel educacional versus un 20,7% para el nivel educacional superior, el n de la serie pudo haber afectado en la significancia para un mayor nivel de instrucción del cuidador. Pertenecer a este grupo educacional medio, puede favorecer el entender indicaciones, participar en forma activa en los cuidados de los niños, educarse en temas propios de la enfermedad de base y solicitar ayuda en caso de signos de alarma.

Respecto a la variable edad al momento del diagnóstico, se encontró que es relevante como factor predictivo para esta serie después de ser ingresado en el modelo de Cox multivariante 3 ($p=0,005$), pero pierde significancia en su intervalo de confianza del 95%, por lo cual se considera relevante, pero no significativa, similar a lo reportado por Aljabari et al.⁽⁶⁶⁾ en su análisis univariado ($p=0,70$), mismo efecto encontrado por estos autores para el sexo ($p=0,49$), lo cual fue concordante con el hallazgo para esta serie del Hospital Luis Calvo Mackenna en el análisis ($p=0,171$). Estos resultados son coincidentes con lo reportado para la edad y sexo por Mendes Lins et al. en su estudio de sobrevida y factores de riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos con LMA en un país de ingresos bajos-medios⁽⁷²⁾. Por otra parte, en el estudio de E.A.H. Loeffen et al.⁽⁷³⁾, se encontró similitud para lo observado en el sexo ($p=0,547$) con esta serie. Pero se discrepó en la variable edad, para el análisis multivariado, ellos reportaron significancia estadística en los menores de 1 año ($p=0,04$), como factor de riesgo, al igual que lo reportado por L. Salvo Aguilera, G. Cavada Ch.⁽⁷⁴⁾, donde encontraron significancia relevante para la edad ($p=0,00$), en un estudio de factores pronósticos de sobrevida en mayores de 15 años con osteosarcoma, lo cual es concordante con la opinión de los expertos.

Los resultados para la serie de estas variables (edad y sexo), ingresadas en el modelo podrían explicarse debido a que pierden significancia al agregarlas en el modelo frente a otras variables, porque en la serie podría no haber diferencia en ellas por el tamaño de la muestra, presentar hospitalizaciones más complejas en los que tienen mayor edad o la edad y el sexo no ser significativa en todos los tipos de cáncer.

La variable infección fúngica invasora (probada/probable), ingresada al modelo de Cox multivariante 3⁷, es relevante como factor de riesgo ($p=0,007$), concordante a lo reportado por Dursun et al⁽⁶⁴⁾, reportando una sobrevida a los 30 días para pacientes que desarrollaron infección fúngica menor respecto a pacientes sin esta infección ($p<0,001$), pero al realizar el modelo multivariante, estos autores no encontraron relevancia significativa. Presentar un cuadro de infección fúngica invasora en contexto de neutropenia febril, presenta relevancia clínica y es un escenario desfavorable ya que constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños inmunocomprometidos⁽⁷⁵⁾.

La presencia de sepsis sí es considerada un factor de riesgo relevante en la sobrevida, según lo observado por el mismo estudio⁽⁶⁴⁾ ($p=0,05$), lo cual es similar a lo reportado para esta serie ($p=0,002$). Esto concuerda con la literatura respecto a que la variable sepsis constituye una de las principales causas de mortalidad.

Por otra parte, Dursun et al. ⁽⁶⁴⁾ no encontraron como factor pronóstico el tipo de cáncer como diagnóstico de base, lo cual difiere a lo reportado por la serie del Hospital Luis Calvo Mackenna, donde se encontró relevancia significativa para otro tipo de tumor de órgano sólido ($p=0,001$), lo cual puede deberse a que en esta serie el tumor del sistema nervioso central constituye un 26,9% del grupo de otros tumores de órgano sólido, siendo la segunda causa de mortalidad infantil por cáncer en Chile en el 2013⁽⁷⁶⁾.

En el estudio de Kuderer et al.⁽⁴⁸⁾ de mortalidad y morbilidad en adultos con cáncer, realizaron un análisis de regresión logística multivariante para los factores predictores, donde reportaron diferentes comorbilidades como factor de riesgo, pero no detallan si fueron previo o posterior al diagnóstico, con un Odds ratio mayor a 1 ($p<0,001$), lo cual difiere a lo encontrado en esta serie, donde la comorbilidad actúa como un factor protector. Esto se puede deber a diferencias propias de las poblaciones, o a que, al tener una comorbilidad con variabilidad en su gravedad, los niños pudiesen presentar más controles por las diversas patologías y los padres estar más contenidos por el hospital.

8.2 Fortalezas y debilidades

Las fortalezas del proyecto, es poder aportar con el primer estudio nacional en una serie oncológica pediátrica que analiza sobrevida en pacientes con neutropenia febril y sus factores pronósticos, además de poder realizar un modelo de Cox multivariado concordante con lo reportado por otros autores.

⁷ Modelo de Cox multivariado 3, de acuerdo a variables significativas y aquellas relevantes según criterio de expertos para factores pronósticos y sobrevida en niños con cáncer y neutropenia febril.

Entre las debilidades y limitaciones del estudio, al ser un trabajo retrospectivo con revisión de fichas puede existir falta de datos o datos incompletos. Además, los casos identificados se limitan a aquellos que fueron registrados para el estudio FONDECYT n° 1090194, que sólo incluye a niños que presentaron neutropenia febril durante el periodo de desarrollo del estudio, no considera a los niños que no presentaron neutropenia en el mismo periodo, por lo tanto, no se puede comparar la sobrevida con la población pediátrica oncológica, ya que pueden existir características especiales entre ambos grupos que no pueden ser evaluables.

Considerando que los niños que se atienden en el hospital son principalmente de la población de referencia zona oriente, Isla de Pascua y derivados de centros de otras regiones, y que existen niños con diagnóstico de cáncer que por falta de registros no pudieron ser identificados, se podría presentar sesgos de selección en este estudio. Por consiguiente, algunas variables como, por ejemplo, los diferentes niveles educativos, podrían estar sobre o sub representados al pertenecer las familias a una zona del país que se considera con mejores ingresos y accesos, respecto a otras pertenecientes al sistema público, o con menores ingresos respecto a los pacientes correspondientes a ISAPRE.

Cabe destacar que no se contó con el número de episodios de sepsis, infección bacteriana e infección fúngica, sólo si presentaron éstas en algún episodio. Contar con el número de episodios podría reflejar de mejor manera la presentación de los cuadros de neutropenia febril, además de contar con una escala de evaluación objetiva de severidad del episodio de neutropenia.

La presente investigación contribuye con información de la realidad local que no había sido analizada previamente, con una primera mirada en la sobrevida infantil considerando la triada cáncer infantil, factores pronósticos y neutropenia febril. Desde un enfoque en salud pública, se refuerza la necesidad de contar con registros de buena calidad y con la importancia de poder acceder a los datos para realizar investigación que contribuya en la propuesta de intervenciones específicas para grupos poblacionales vulnerables, como son los niños. Es relevante impulsar a futuro nuevos estudios que continúen en la senda de evaluar la sobrevida en niños con cáncer, considerando las evoluciones propias de los tratamientos, técnicas diagnósticas, protocolos para tratamiento en base al riesgo de neutropenia febril y desarrollo de escalas de riesgo, que se han incorporado y desarrollado a lo largo de los años y que podrían ser evaluadas para su mejora o continuidad. Además, es relevante destacar que en este estudio se contó con información sociodemográfica, que permite dar una mirada más global, considerando los determinantes sociales que pudiesen afectar de sobremanera la sobrevida en cáncer infantil. Como sugerencia, se hace necesario incorporar una mirada cualitativa con el fin de tener una perspectiva integral de los episodios de neutropenia febril y las consecuencias en el niño y familia por este tipo de cuadros y lo que esto implica (hospitalización, alejamiento de familiares, procedimientos, etc.).

Podemos concluir, que las variables predictoras reportadas para la serie del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, tanto con fundamento estadístico y clínico, apoyado por expertos del mismo centro, son coincidentes con lo reportado por artículos internacionales, contribuyendo así con evidencia no tan sólo para el Hospital, sino que para la red del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). Por consiguiente, contar con esta información podría ayudar a fortalecer las estrategias de prevención ya existentes y plantear nuevos lineamientos como, por ejemplo, actualizar guías para la profilaxis de infección fúngica. Por otra parte, fortalecer el empoderamiento vinculante con padres/tutores y los propios niños sobre signos de alarma para consultar tempranamente y sobre los cuidados en el hogar/colegio, sobre todo en el nuevo escenario multicultural, y contexto de pandemia actual se hace indispensable.

Cabe destacar que las conclusiones del trabajo van en la misma línea del Plan Nacional del Cáncer 2018-2028, donde podemos mencionar, por ejemplo, la línea estratégica n°4, que hace mención al fortalecimiento de sistemas de registro e información: con esta tesis se refuerza la necesidad de contar con datos de buena calidad que faciliten la planificación e investigación en salud pública a futuro. Además, en todas las líneas de acción destaca la mirada de determinantes sociales de la salud, algunos de los cuales fueron incluidos en el desarrollo de este proyecto, ya que es necesaria una visión global de cómo influyen estos factores en la sobrevivencia de los niños. Por otra parte, estas recomendaciones van en la misma dirección que las realizadas por la OCDE en 2019, respecto a que esta organización sugiere el desarrollo de registros nacionales para diferentes cánceres y así monitorizar y evaluar la efectividad de programas, además de fomentar la investigación.

10. Bibliografía:

1. Cancer IA of research on. Cancer Today [Internet]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=904_152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=2&nb_items=5&gro
2. Minsal. Primer Informe Del Registro Nacional De Cancer Infantil De Chile (Menores De 15 Años), Renci, Quinquenio 2007-2011. Chile. 2018;Primera ed.
3. MINSAL De Chile. Guía Practica Clínica Linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años. Chile. 2015;42. Available from: http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/GPC-Linfoma-y-tumor-sólido-en-menores-de-15-años.pdf
4. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2082–94.
5. Ozer H. The timing of chemotherapy-induced neutropenia and its clinical and economic impact. *Oncology.* 2006;20(5, Supplement 4):1–5.
6. Link BK, Thomas Budd G, Scott S, Dickman E, Paul D, Lawless G, et al. Delivering adjuvant chemotherapy to women with early-stage breast carcinoma: Current patterns of care. *Cancer.* 2001;92(6):1354–67.
7. Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal DA, Garcés C. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un hospital de Colombia, período 2007-2009. *Rev Chil Infectol.* 2012;29(6):672–6.
8. Organización Mundial de la Salud OMS. El cáncer infantil [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>. Acceso marzo 2019
9. Naturaleza del Cáncer. Instituto Nacional del Cancer [Internet]. Available from: <tps://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es/>. Acceso marzo 2019
10. Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Rediseño de RED. 2013;1–140.
11. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-Adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749–68.
12. Woodward ER, Evans DG. Global burden of childhood and adolescent cancer. *Chinese Clin Oncol [Internet].* 2020;9(5):1–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2020.04.03>
13. Force LM, Abdollahpour I, Advani SM, Agius D, Ahmadian E, Alahdab F, et al. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of

- Disease Study 2017. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1211–25.
14. CONSEJO EJECUTIVO 140.^a reunión. Prevención y control del cáncer en el contexto de un enfoque integrado. 2016;10. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_31-sp.pdf
 15. Mariotto AB, Noone AM, Howlader N, Cho H, Keel GE, Garshell J, et al. Cancer survival: An overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2014;2014(49):145–86.
 16. Henquin R. *Epidemiología y Estadística para principiantes*. 1^a edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos; 2013. 250–255 p.
 17. Tenías Burillo JM, Fraga Fuentes MD. *Medidas de efecto en epidemiología*. 1^a edición. Valencia: Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut, 27 Valencia: Escuela Valenciana de Estudios de la Salud; 2014. 11–13 p.
 18. Trujillo C. Conceptos básicos de oncología. *Medwave* [Internet]. 2003 Oct 1;3(9):e5588–e5588. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3274>. Acceso octubre 2019
 19. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M SA. SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD EN UNA COHORTE PERUANA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018;35(3):416–25.
 20. Actualización en investigación clínica. Glosario de términos. Fund Inst Roche [Internet]. 2019;Fund. Inst. Roche. Available from: https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf
 21. Allemani c, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Valkov M, Matz M et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). *Lancet.* 2018;17(1):1023–75.
 22. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Estudios de la OCDE sobre salud pública. Chile: hacia un futuro más sano. *Ocde.* 2019;31.
 23. Schindler M, Belle FN, Grotzer MA, von der Weid NX, Kuehni CE. Childhood cancer survival in Switzerland (1976–2013): Time-trends and predictors. *Int J Cancer.* 2017;140(1):62–74.
 24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
 25. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):363–85.
 26. Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, Fedewa SA, Pinheiro PS, Tortolero-Luna G, et al. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):425–45.
 27. Wong SF, Matheson L, Morrissy K, Pitson G, Ashley DM, Khasraw M, et al. Retrospective

- analysis of cancer survival across South-Western Victoria in Australia. *Aust J Rural Health*. 2016;24(2):79–84.
28. Riquelme CAH, Kuhn-Barrientos L, Astorga RR, De La Jara JJ. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Chile según diferencias por nivel educacional, 2000-2010. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2015;37(1):44–51.
 29. Zubieta M, Vogel E, González C, Rosenblut M, Fernández J, Salgado C, et al. Perfil socioeconómico de familias de niños diagnosticados con cáncer. *Rev Chil Salud Pública*. 2017;21(1):28.
 30. Stewart A, Webb J, Hewitt D. A survey of childhood malignancies. *Br Med J*. 1958;1(5086):1495–508.
 31. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*. 2004;23(38):6429–44.
 32. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The Immunology of Epstein-Barr Virus–Induced Disease. *Annu Rev Immunol*. 2015;33(1):787–821.
 33. Morillas M. Sarcoma de Kaposi. *An Med Interna*. 2003;20(4):167–9.
 34. Yoshida T, Kato J, Maekita T, Yamashita S, Enomoto S, Ando T, et al. Altered mucosal DNA methylation in parallel with highly active *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Gastric Cancer*. 2013;16(4):488–97.
 35. Jacobo Velázquez PM, Huerta López JG, Cravioto Quintana P. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas* [Internet]. 2017;26(2):56–63. Available from: <http://www.medigraphic.com/alergia/>
 36. International Incidence of Childhood Cancer 3 [Internet]. Available from: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/America-Latin/America-Latin_CHILE_Paediatic.pdf. Acceso marzo 2019
 37. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457–67.
 38. Vargas P. L. Cáncer en pediatría: Aspectos generales. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2000 Jul;71(4). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 39. Scheel BI, Holtedahl K. Symptoms, signs, and tests: The general practitioner’s comprehensive approach towards a cancer diagnosis. *Scand J Prim Health Care* [Internet]. 2015 Jul 3;33(3):170–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02813432.2015.1067512>
 40. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ* [Internet]. 2007 May 19;334(7602):1040. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39171.637106.AE>
 41. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and central nervous system (CNS): Early

endocrine manifestations: A guide for early recognition. *Am Fam Physician*. 2013;88(3):185–92.

42. Makiya M. Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída. *Hematología* [Internet]. 2013;17:82–8. Available from: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol17.n.extra.82.88.pdf>
43. Jonas BA. On the origin of relapse in AML. *Sci Transl Med*. 2017;9(398):2017–8.
44. Yilmaz M, Wang F, Loghavi S, Bueso-Ramos C, Gumbs C, Little L, et al. Late relapse in acute myeloid leukemia (AML): clonal evolution or therapy-related leukemia? *Blood Cancer J* [Internet]. 2019;9(2):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-019-0170-3>
45. Jaime-Pérez JC. El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. *Rev Hematol Mex*. 2017;18(1):1–3.
46. Vicent S, Luis-Ravelo D, Antón I, Hernández I, Martínez S, De Las Rivas J, et al. Las metástasis óseas del cáncer. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(2):177–88.
47. Barbel P, Peterson K. Reconocimiento de los sutiles signos y síntomas del cáncer pediátrico. *Nurs* (Ed española). 2015;32(6):20–7.
48. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258–66.
49. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2018;35(1):62–71. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000100062&lng=en&nrm=iso&tlng=en
50. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2010;21(SUPPL. 5):v252–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq196>
51. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, Colomer R, Pen DL, Otero J, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 Jun;16(6):2065–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.6.2065>
52. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S, Gianni L, et al. 30 Years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: Cohort study. *Br Med J*. 2005;330(7485):217–20.
53. Pauw B De, Thomas J, Walsha, Donnellya JP, Stevens D a., Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813–21.

54. S.M. P, M. G, D.F. G. Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock. Scand J Trauma Resusc Emerg Med [Internet]. 2012;20:41. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=22737991>
55. Dagnino J. Bioestadística y Epidemiología DATOS FALTANTES (MISSING VALUES). Rev Chil Anest [Internet]. 2014;43(4):332–4. Available from: <http://revistachilenadeanestesia.cl/PII/revchilanestv43n04.13.pdf>
56. Article O. Pediatric Cancer Mortality and Survival in the United States ., 2020;4379–89.
57. Cristina L, Damascena L, Nando N, Lima I, Ribeiro A, Pereira TL, et al. Severe Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients : Survival Analysis and Predictive Factors. 2020;
58. Kara SS, Tezer H, Polat M, Ceylan B, Yayla C, Demİrdağ TB. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. 2019;1198–205.
59. López B IM, Sepúlveda B H, Guerra C JF, Nazar S R, Valle P. Perfil de morbilidad anual de menores de 6 años consultantes. Rev Chil pediatría [Internet]. 2000;71(4):321–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
60. PLAN NACIONAL DE CÁNCER 2018 – 2028. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores. Ministerio de salud.
61. Article O. Impact of Multimorbidity Subgroups on the Health Care Use of Early Pediatric Cancer Survivors. 2020;649–58.
62. Gómez-Mercado CA, Segura-cardona AM, Dubán Enrique Pájaro-Cantillo, Mesa-largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfoide aguda en pacientes con cáncer pediátrico , Antioquia Resumen Introducción. Univ y Salud. 2020;22:112–9.
63. Harrington RL, Schumock GT, Qato DM, Lee TA, Antoon JW, Caskey RN. Multimorbidity and healthcare utilization among early survivors of pediatric cancer. 2019;(January):4–7.
64. Dursun O, Hazar V, Karasu T, Uygun V. Prognostic Factors in Pediatric Cancer Patients Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. 2009;31(7):481–4.
65. Szot M J. Análisis epidemiológico de la mortalidad por tumores sólidos en la Región Metropolitana, Chile, 1999. Rev Med Chil [Internet]. 2003 Jun;131(6):641–9. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003000600008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
66. Aljabari S, Balch A, Larsen GY, Fluchel M, Workman JK. Severe Sepsis-Associated Morbidity and Mortality among Critically Ill Children with Cancer. 2019;122–9.
67. Dursun A, Özsoylu S, Akyıldız BN. Outcomes and prognostic factors for pediatric cancer patients admitted to an intensive care unit in a university hospital. 2020;(April):252–8.
68. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. Gac Mex Oncol. 2016;15(4):212–21.

69. Souza L, Nouér SA, Morales H, Simões B, Solza C, Marcio FQ, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. 2021;(October 2020):252–6.
70. Hashibe M, Kirchhoff AC, Kepka D, Kim J, Millar M, Sweeney C, et al. versus rural residence in Utah. 2018;
71. Erdmann F, Winther JF, Dalton SO, Zeeb H, Krøyer A, Bautz A, et al. Survival from tumours of the central nervous system in Danish children: Is survival related to family circumstances? *Int J Cancer*. 2018;142(4):671–80.
72. Lins MM, Julia M, Mello G, Ribeiro RC, Camargo B De, Fátima M De. Survival and risk factors for mortality in pediatric patients with acute myeloid leukemia in a single reference center in low – middle-income country. 2019;1403–11.
73. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen EAML, Merks JHM, Reedijk AMJ, et al. ScienceDirect Treatment-related mortality in children with cancer : Prevalence and risk factors. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019;121:113–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.008>
74. Salvo L, Ch C. « Factores pronósticos de sobrevida de pacientes con osteosarcoma ». *Atención Primaria* [Internet]. 2016;57(1):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchot.2016.01.001>
75. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(1):S3–11.
76. Contreras LE. Epidemiología De Tumores Cerebrales. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(3):332–8.
77. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Jul 15;19(14):3415–21. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.14.3415>

9. Anexos:

Anexo 1

Criterios de alto o bajo riesgo de infección bacteriana invasora (IBI), en episodios de neutropenia febril

Factores de riesgo de IBI	Alto riesgo de IBI
• Proteína c reactiva ≥ 90 mg/L	Presencia de dos o más factores cualquiera
• Hipotensión arterial	Presencia de alguno de los siguientes factores:
• Leucemia en recaída	• Proteína c reactiva >90 mg/L
• Leucemia linfoblástica	• Hipotensión arterial
• Leucemia mieloide aguda	• Leucemia en recaída
• Linfoma no Hodgkin B	• Leucemia linfoblástica
• Neuroblastoma etapa IV	• Leucemia mieloide aguda
• Recaída de tumores sólidos	• Linfoma no Hodgkin B
• Recuento de plaquetas ≤ 50.000 mm ³	• Neuroblastoma etapa IV
• Menos de 7 días desde la última quimioterapia	• Recaída de tumores sólidos
	Bajo riesgo
	Ausencia de factores de riesgo
	Presencia de alguno de los siguientes como factor único:
	• Recuento de plaquetas ≤ 50.000 mm ³
	• Menos de 7 días desde la última quimioterapia

Fuente: Elaboración propia en base a Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever⁽⁷⁷⁾.

Anexo 2

Carta custodia de datos de Investigador Principal, FONDECYT n° 1090194



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
DEPTO. DE PEDIATRÍA Y CIRUGÍA INFANTIL ORIENTE
HOSPITAL LUIS CALVO MACKENNA

Santiago, 30 de Diciembre 2020

Señores
Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Presente

Yo, María Elena Santolaya, soy la investigadora principal del proyecto **FONDECYT N° 1090194 (2009-2011): "Perfiles transcripcionales y diagnóstico microbiológico molecular para avanzar en el diagnóstico de sepsis y en la identificación del microorganismo causal en niños con cáncer, neutropenia y fiebre"**, aprobado por vuestro comité el 29 de Julio de 2008. Como investigadora principal tengo la custodia de los datos derivados de este proyecto y autorizo a la alumna Romina Valenzuela a utilizar la base de datos del mismo.

La finalidad de esta autorización es que la alumna Romina Valenzuela utilice esta información como apoyo para optar al grado de Magíster en Salud Pública, con su Tesis: **"Neutropenia febril y sobrevida en cáncer infantil"**. Esta base de datos se entregará en forma anonimizada.

Agradeciendo de antemano su disposición, los saluda atentamente,

María Elena Santolaya de Pablo
Investigadora principal
Proyecto FONDECYT **1090194**

Anexo 3

Aprobación Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

(Documento en versión 3.1 corregida 17.11.2020)

Con fecha 19 de enero 2021, el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dr. Manuel Oyarzún G., Médico Neumólogo, Profesor Titular, Presidente
Dra. Lucía Cifuentes O., Médico Genetista, Profesor Titular, Vicepresidente Subrogante
Sra. Claudia Marshall F., Educadora, Representante de la comunidad
Dra. Grisel Orellana, Médico Neuropsiquiatra, Profesor Asociado
Prof. Julieta González B., Bióloga Celular, Profesor Asociado
Dra. María Angela Delucchi Bicocchi, Médico Pediatra Nefrólogo, Profesor Titular
Dr. Miguel O’Ryan, Médico Infectólogo, Profesor Titular
Dra. María Luz Bascuñán Psicóloga PhD, Profesor Asociado
Sra. Karima Yarmuch G., Abogada, Dirección Jurídica, Facultad de Medicina
Srta. Javiera Cobo R., Nutricionista, Secretaria Ejecutiva
Dr. Dante Cáceres L., Médico Veterinario, Doctor en Salud Pública, Profesor Asociado

Ha revisado el Proyecto de Investigación titulado: **“NEUTROPENIA FEBRIL Y SOBREVIVENCIA EN CÁNCER INFANTIL”**, Cuyo investigador responsable es la Srta. Romina Valenzuela, quien es alumna de postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- Proyecto de Tesis para optar al grado de Magister en Salud Pública
- CV del Investigador
- Carta Compromiso del investigador para comunicar los resultados del estudio una vez finalizado este

El proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2016, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Sobre la base de esta información el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se ha pronunciado de la siguiente manera sobre los aspectos del proyecto que a continuación se señalan:

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl





UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

Se extiende este documento por el periodo de **2 años** a contar desde la fecha de aprobación prorrogable según informe de avance y seguimiento bioético.

Lugar de realización del estudio:

•



Srta. Javiera Cobo Riveros
Secretaria Ejecutiva CEISH

Santiago, 19 de Enero de 2020.

Proyecto: N° 275-2020
Archivo acta: N° 175

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl



Anexo 4

Tabla 3. Variables y su operacionalización

Variables	Tipo de Variable	Tiempo de medición en el estudio +	Medida de Frecuencia/ Dispersión		Operacionalización
Edad	Cuantitativa	Inicio	Media, DE*	Mediana, RIC*	Meses cumplidos al ingreso del estudio.
Sexo	Catagórica Nominal Dicotómica	Inicio	Frecuencia, porcentaje		Sexo del sujeto de estudio. 0: Femenino 1: Masculino
Nacionalidad	Catagórica Nominal	Inicio	Frecuencia, porcentaje		Pertenencia del sujeto a un estado o nación. 0: Chilena 1: Peruana 2: Boliviana 3: Colombiana 4: Haitiana 5: Venezolana 6: Otra
Nivel educacional madre/cuidador	Catagórica Ordinal	Inicio	Frecuencia, porcentaje		Nivel de educación más alto que la madre/cuidador ha terminado. 0: Básica 1: Media 2: Superior
Zona geográfica	Catagórica Nominal	Inicio	Frecuencia, porcentaje		zonas territoriales que se delimitan a partir de determinadas características de la naturaleza. Donde reside el sujeto. 0: Norte grande 1: Norte chico 2: Zona central 3: Zona sur 4: Zona austral
Región Residencia	Catagórica Nominal	Inicio	Frecuencia, porcentaje		Región correspondiente al domicilio del sujeto.
Comuna	Catagórica Nominal	Inicio	Frecuencia, porcentaje		División administrativa menor donde reside el sujeto.
Ruralidad	Catagórica Nominal Dicotómica	Inicio	Frecuencia, porcentaje		Rural: densidad población es inferior a 150 (hab./km ²), con una población máxima de 50.000 habitantes. 0: Rural 1: Urbano
Tipo de Cáncer	Catagórica Nominal	Inicio	Frecuencia, porcentaje		Clasificación Internacional del Cáncer Infantil basado en la Tercera Edición IICC-3. 0: Leucemia linfoblástica aguda (LLA) 1: Leucemia mieloblástica aguda (LMA) 2: Linfoma no Hodgking cel B

				3: Linfoma no Hodgking no cel B 4: Linfoma Hodgking 5: Sarcoma partes blandas 6: Neuroblastoma 7: Tumor de Wilms 8: Sarcoma de Ewing 9: Osteosarcoma 10: Retinoblastoma 11: Tumor Sistema nervioso central 12: LLA recaída 13: LMA recaída 14: Recaída tumor sólido 15: Otro
Agrupación cáncer	Catagórica Nominal	Inicio	Frecuencia, porcentaje	0: Leucemias y Linfomas (LLA, LMA, linfoma no Hodgking cel B y linfoma no Hodgking no cel B) 1: Tumor órgano sólido (Neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, sarcoma partes blandas, retinoblastoma, T. sistema nervioso central, otro) 2: Osteosarcoma
Recaída Cáncer	Catagórica Nominal Dicotómica	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje	Desarrollada durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después del término del tratamiento. 0: No 1: Si
Comorbilidad pre y post diagnóstico	Catagórica Nominal Dicotómica	Inicio	Frecuencia, porcentaje	Trastorno o enfermedad que ocurre al mismo tiempo en el sujeto. 0: No 1: Si
Tipo de comorbilidad	Catagórica Nominal	Inicio/ seguimiento	Frecuencia, porcentaje	0: Sd. Down 1: Desnutrición 2: Sobrepeso/Obesidad 3: Prematuro 4: Sd. Bronquial obstructivo 5: Hipertensión arterial 6: Malformación 7: Cardiotoxicidad 8: Tubulopatía 9: Neurotoxicidad 10: I. Renal 11: Depresión 12: Alergia a quimioterapia 13: Resistencia insulina 14: Daño pulmonar 15: Arritmia/disfunción sistólica
Agrupación comorbilidad	Catagórica Nominal	Inicio	Frecuencia, porcentaje	0: Fisiológicas: Sd. Down, desnutrición, sobrepeso/obesidad, prematuro, Sd. Bronquial obstructivo, hipertensión arterial, malformación, daño pulmonar, depresión.

					1: Relacionadas a quimioterapia: Cardiotoxicidad, Neurotoxicidad, alergia a quimioterapia, Tubulopatía, arritmia/disfunción sistólica, resistencia insulina.
Estación del año al diagnóstico Cáncer	Categoría Nominal	Inicio	Frecuencia, porcentaje		Estaciones del año, determinadas por las condiciones climáticas. 0: Verano 1: Invierno 2: Primavera 3: Otoño
Días desde diagnóstico a 1º NF	Cuantitativa	Seguimiento	Media, DE	Mediana, RIC	Número de días desde el diagnóstico de cáncer al primer episodio diagnosticado de neutropenia febril.
Tipo de NF al ingreso	Categoría Nominal Dicotómica	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje		Diagnóstico médico diferencial de neutropenia febril. 0: Bajo riesgo 1: Alto riesgo
Días desde última QMT**- 1º NF	Cuantitativa	Seguimiento	Media, DE	Mediana, RIC	Número de días transcurridos desde el último día de administración de la última quimioterapia hasta el diagnóstico de la primera neutropenia febril.
Factor de Riesgo de IBI***	Categoría Nominal	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje		Criterios de alto o bajo riesgo de infección bacteriana invasora en episodios de neutropenia febril (anexo 1).
IBI en algún episodio	Categoría Nominal	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje		Aislamiento de una bacteria patógena en algún líquido /sitio estéril: 0: No 1: Demostrada 2: Posible
Retraso QMT por NF	Categoría Nominal Dicotómica	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje		Retraso de quimioterapia debido a presencia de neutropenia febril, criterio médico apoyado en literatura. 0: No 1: Si
Días retraso QMT por NF	Cuantitativa, discreta	Seguimiento	Media, DE	Mediana, RIC	Número de días transcurridos por el criterio de retraso para el inicio de quimioterapia.
Nº de NF desde diagnóstico a término de protocolo	Cuantitativa, discreta	Seguimiento	Media, DE	Mediana, RIC	Número de episodios de neutropenia febril entre el diagnóstico y el término del protocolo de tratamiento.
Nº episodios de NFAR****	Cuantitativa	Seguimiento	Media, DE	Mediana, RIC	Número de episodios diagnosticados como neutropenia febril de alto riesgo.

Nº episodios de NFBR****	Cuantitativa	Seguimiento	Media, DE	Mediana, RIC	Número de episodios diagnosticados como neutropenia febril de bajo riesgo.
IFI***** en algún episodio	Categórica Nominal Dicotómica	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje		Proceso patológico causado por una infección por hongos en el sujeto ⁽⁵³⁾ . 0: Sin IFI 1: Posible 2: Probable 3: Probada
Sepsis en algún episodio	Categórica Nominal Dicotómica	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje		Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped frente a una infección ⁽⁵⁴⁾ . 0: No 1: Si
Presencia de Metástasis	Categórica Nominal Dicotómica	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje		Diseminación de células de un tumor primario a órganos o tejidos distantes. 0: No 1: Si
Fallecimiento	Categórica Nominal Dicotómica	Seguimiento	Frecuencia, porcentaje		Condición de fallecido al finalizar el seguimiento 0: No 1: Si
Meses desde diagnóstico a fallecimiento	Cuantitativa	Seguimiento	Media, DE	Mediana, RIC	Número de meses transcurridos desde el diagnóstico del cáncer hasta la fecha de fallecido.

DE: Desviación estándar, RIC: rango intercuartílico; según distribución

** QMT: Quimioterapia, *** IBI: Infección bacteriana invasora**** NFAR: Neutropenia febril de alto riesgo, *****NFBR: Neutropenia febril de bajo riesgo, *****IFI: Infección fúngica invasora.

+ Tiempo de medición en el estudio: Inicio se refiere a las variables que son medidas independientes del tiempo. Seguimiento corresponde a las variables que son dependientes del tiempo transcurrido desde el comienzo del estudio.

Anexo 5

Tabla 5. Descripción de las características clínicas de los niños estudiados, según agrupación del diagnóstico de cáncer.

Variable n (%)	Leucemias y linfomas n=60	Osteosarcoma n=30	Otros T. órgano sólido n=26	p value
Comorbilidad al ingreso	20 (33,3)	8 (26,7)	8 (30,8)	0,835
Comorbilidad post diagnóstico	47 (78,3)	22 (73,3)	19 (73,1)	0,745
Tipo de comorbilidad post diagnóstico				0,000
Fisiológicas	11 (23,4)	4 (18,2)	15 (78,9)	
Relacionadas a quimioterapia	13 (27,7)	14 (63,6)	3 (15,8)	
Días de consulta al diagnóstico de cáncer[1]*, mediana [RIC]	18 [10,5-34]	50 [45-82]	42 [27-100]	0,000
Estación del año diagnóstico de cáncer				0,853
Otoño	22 (36,7)	10 (33,3)	6 (23,1)	
Verano	15 (25)	6 (20)	8 (30,8)	
Segundo cáncer	0	0	1 (3,9)	0,224
Presencia de recaída	33 (55)	6 (20)	9 (34,6)	0,004
8Días desde el diagnóstico a recaída[2]**, media (DE)	824,4 (± 514,8)	676,8 (± 183,1)	538,5 (± 262,4)	0,372
Más de 1 recaída	8 (24,2)	1 (16,7)	1 (11,1)	0,859
Neutropenia febril de alto riesgo en el 1º episodio	44 (73,3)	21 (70)	10 (38,5)	0,053
Días de diagnóstico a 1ª neutropenia febril[3]*, mediana [RIC]	38 [14-72]	35 [16-61]	134,5 [25-218]	0,009
Días de quimioterapia a 1ª neutropenia febril[4]*, mediana [RIC]	5 [1-7]	7 [7-8]	7 [5-8]	0,000
Nº episodios de neutropenia febril, mediana [RIC]	4 [3-6]	4,5 [3-6]	2 [1-4]	0,001
Nº episodios de neutropenia febril de alto riesgo, mediana [RIC]	4 [2-6]	3 [2-5]	1 [0-2]	0,000
Nº episodios de neutropenia febril de bajo riesgo, mediana [RIC]	0 [0-1]	1 [1-2]	1 [1-2]	0,002
Retraso quimioterapia por neutropenia febril	5 (8,3)	4 (13,3)	2 (7,7)	0,701
Infección bacteriana invasora (IBI) en algún episodio	45 (75)	24 (80)	13 (50)	0,035
Factor de riesgo de IBI en 1ª neutropenia febril				
Proteína C. reactiva ≥ 90mg/L	21 (35)	11 (36,7)	8 (30,8)	0,934
Hipotensión	9 (15)	5 (16,7)	3 (11,5)	0,941
≤ 7 días último ciclo QT-inicio fiebre	49 (81,7)	17 (56,7)	17 (65,4)	0,034
Plaquetas ≤ 50.000 /mm ³	32 (53,3)	16 (53,3)	8 (30,1)	0,122
Número de factores de riesgo de IBI en 1º neutropenia febril	2 [1-3]	2 [1-2]	1 [1-2]	0,004
Infección fúngica invasora en algún episodio	13 (21,7)	1 (3,3)	0	0,003

¹ Días desde consulta al servicio de salud a diagnóstico de cáncer

² Días desde el diagnóstico de cáncer a la recaída

³ Días desde el diagnóstico de cáncer a 1ª neutropenia febril

⁴ Días desde término quimioterapia a 1ª neutropenia febril

Infección fúngica probada/probable en algún episodio	12 (20)	1 (3,3)	0	0,006
Sepsis en algún episodio	23 (38,3)	9 (30)	5 (19,2)	0,221
Finaliza tratamiento	37 (61,7)	19 (63,3)	13 (50)	0,558
Ingreso a cuidados paliativos	14 (23,3)	9 (30)	6 (23,1)	0,783
Días desde diagnóstico a ingreso cuidados paliativos, media (DE)	1073,6 (\pm 780,6)	520,7 (\pm 401,9)	686,5 (\pm 325,4)	0,152
Metástasis	0	17 (56,7)	12 (46,2)	0,000
Metástasis al diagnóstico de cáncer	0	5 (29,4)	4 (33,3)	0,568
Finaliza tratamiento y presenta metástasis posterior	0	1 (5,9)	2 (15,4)	0,607
Fallece	17 (28,3)	11 (36,7)	13 (50)	0,156
Meses desde el diagnóstico a fallecido, media (DE)	23,8 (\pm 14,7)	28,2 (\pm 16,7)	22,8 (\pm 13,6)	0,779
Finaliza tratamiento y presenta recaída posterior (n=19)	10 (83,3)	1 (33,3)	3 (75)	0,259

*n=115 (missing 0,9% de los datos), **n=45 (missing 6,2% de los datos), RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, para las variables cuantitativas se uso el test de Shapiro-Wilk para evaluar normalidad con un $p < 0,05$. Para variables categóricas se utilizó Kruskal-Wallis y para obtener el *p value* en variables categóricas se utilizó el Test de Fisher. Se consideró un *p value* significativo $< 0,05$.