

## Factores pronósticos de sobrevida en niños con cáncer y neutropenia febril

### Prognostic factors for survival in children with cancer and febrile neutropenia

Romina Valenzuela<sup>a,e</sup>, María Elena Santolaya<sup>a,b</sup>, Milena Villarroel<sup>c</sup>, Gabriel Cavada<sup>d,f</sup>, Tania Alfaro<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación, Departamento de Pediatría y Cirugía infantil, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>b</sup>Unidad de Infectología, Departamento de Pediatría y Cirugía infantil, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>c</sup>Servicio de Oncología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

<sup>d</sup>Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>e</sup>Enfermera.

<sup>f</sup>Profesor de Matemáticas.

Recibido: 26 de enero de 2024; Aceptado: 8 de junio de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La presencia de neutropenia febril (NF), como complicación del tratamiento de niños con cáncer, está asociada a morbilidad, debido a retrasos o suspensión de tratamiento oncológico y por el desarrollo de infecciones oportunistas, afectando la sobrevida.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Estudio de sobrevida, de cohorte histórica, pronóstico y analítico, que analiza variables de riesgo y protectoras mediante hazard ratio. Se presenta además un análisis univariado y un Modelo multivariado de Cox, construido con las variables de interés clínico, criterio médico de experto y significancia estadística, tríada que no se había estudiado para sobrevida a nivel local en esta población. Se observó una sobrevida global de 64,7% a 5 años

#### Resumen

El cáncer sigue siendo una de las enfermedades más importantes en salud pública. **Objetivo:** Estimar la sobrevida a 5 años en pacientes oncológicos pediátricos afectados por NF, según variables clínico-demográficas. **Pacientes y Método:** Estudio de sobrevida, cohorte histórica, pronóstico y analítico. Se agrupó el cáncer en: leucemias-linfomas, osteosarcoma y otros tumores sólidos. El análisis descriptivo se realizó con test de Fisher y Kruskal-Wallis, los factores pronósticos como edad, tipo de cáncer y sepsis fueron analizados con hazard ratio (HR). Para las curvas de sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier y el Modelo de regresión de Cox. **Resultados:** Se estudió a 116 sujetos con diagnóstico de leucemias-linfomas (51,7%), osteosarcoma (25,9%) y otros tumores sólidos (22,4%). La mediana

#### Palabras clave:

Cáncer;  
Sobrevida;  
Oncología;  
Neutropenia Febril;  
Factores Pronósticos

de días entre la quimioterapia y el primer episodio de NF fue de 5 días [1-7], 7 [7-8] y 7 [5-8], respectivamente. La sobrevida global fue de 64,7% a 5 años. Fueron factores protectores según Modelo de Cox: comorbilidad post cáncer (HR 0,33 IC95% 0,16-0,67) y nivel educacional medio del cuidador (HR 0,36 IC95% 0,18-0,73) y fueron factores de riesgo: presencia de otro tipo de tumor 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:** Nuestro estudio analizó factores pronósticos en la sobrevida de niños con cáncer y NF, encontrando factores de riesgo y protectores concordantes con la literatura. Se confirmó como factores de riesgo la presencia de un tumor de órgano sólido y sepsis, en tanto la presencia de comorbilidad post cáncer y el nivel educacional medio fueron factores protectores en la sobrevida.

## Abstract

Cancer remains one of the most important diseases in public health. **Objective:** To estimate 5-year survival in pediatric cancer patients affected by FN, according to clinical-demographic variables. **Patients and Method:** Survival, prognostic, and analytical study with historical cohort. analytical. Cancer was grouped into leukemias-lymphomas, osteosarcoma, and other solid tumors. Descriptive analysis was performed with Fisher and Kruskal-Wallis tests; prognostic factors like age, type of cancer, and sepsis were analyzed with hazard ratio (HR). The Kaplan-Meier method and the Cox regression model were used for the survival curves. **Results:** We studied 116 subjects diagnosed with leukemia-lymphoma (51.7%), osteosarcoma (25.9%), and other solid tumors (22.4%). The median number of days between chemotherapy and the first episode of FN was 5 days [1-7], 7 [7-8], and 7 [5-8], respectively. Overall survival was 64.7% at 5 years. Protective factors according to Cox Model were post-cancer comorbidity (HR 0.33 CI95% 0.16-0.67) and average educational level of the caregiver (HR 0.36 CI95% 0.18-0.73) and risk factors were the presence of another type of solid organ tumor (HR 3.43 CI95% 1.64-7.19), sepsis (HR 2.89 CI95% 1.47-5.70), delay in chemotherapy (HR 2.94 CI95% 1.17-7.40), and invasive fungal infection (HR 3.36 CI95% 1.22-9.22). **Conclusion:** Our study analyzed prognostic factors on survival in children with cancer and FN, finding risk and protective factors consistent with the literature. The presence of a solid organ tumor and sepsis were confirmed as risk factors, while the presence of post-cancer comorbidity and average educational level were protective factors in survival.

## Keywords:

Cancer;  
Survival Analysis;  
Febrile Neutropenia;  
Oncology;  
Prognostic Factors

## Introducción

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

La neutropenia es una de las consecuencias más frecuentes del tratamiento quimioterápico en los niños con cáncer, definida como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm<sup>3</sup>. Cuando la cifra de neutrófilos es inferior a 500 céls/mm<sup>3</sup> favorece la aparición de infecciones y se presenta clínicamente como fiebre, constituyendo el cuadro de neutropenia febril (NF)<sup>3-6</sup>, principal complicación infecciosa que presen-

tan los pacientes con cáncer durante su tratamiento. La NF se clasifica en bajo o alto riesgo de presentar infección bacteriana invasora, lo que implica diferencias en el pronóstico, tratamiento y evolución<sup>5</sup>.

En adultos, se ha observado que uno de los efectos adversos de la neutropenia es la necesidad de retrasar la quimioterapia o reducir la dosis<sup>5,6</sup>, lo que puede impactar en la eficacia del tratamiento y, por tanto, afectar la sobrevida<sup>7</sup>. Sin embargo, la investigación en población pediátrica sobre el efecto de los episodios de NF en la sobrevida global de los niños con cáncer aún es limitada. En Chile no existen datos al respecto. 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 con información para la definición de estrategias locales.

El objetivo de este estudio fue estimar la sobrevida a 5 años en pacientes oncológicos pediátricos afectados por NF, según variables clínico-demográficas.

## Pacientes y Método

Estudio de sobrevida, de cohorte histórica, pronóstico y analítico. Se utilizó la base de datos de los niños con NF enrolados de manera prospectiva en el proyecto FONDECYT regular n° 1090194, entre los años 2009 y 2011, con la autorización pertinente de la Investigadora principal y del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. De esta base, se usó la serie actualizada de niños con cáncer y NF tratados en el hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, de una muestra no probabilística. Además, se agrupó el cáncer en tres categorías: leucemias-linfomas, osteosarcoma y otros tumores sólidos. El hospital Dr. Luis Calvo Mackenna es un hospital pediátrico, público, perteneciente a la red del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). Los criterios de exclusión fueron: niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos u órgano sólido, antes o después del diagnóstico de cáncer y hasta cumplir cinco años de seguimiento. Se definió la variable NF como un episodio con RAN < 500 céls/mm<sup>3</sup> sumado a fiebre, definida como 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<sup>3-6</sup>. La variable de respuesta primaria fue el tiempo al evento de muerte, observable en un seguimiento de máximo cinco años desde el diagnóstico de cáncer. La variable comorbilidad fisiológica fue definida como el trastorno o enfermedad que ocurre al mismo tiempo en el sujeto, y la comorbilidad relacionada a la quimioterapia como la morbilidad que se presenta al recibir este tratamiento.

Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de los datos (test de Fisher para las variables categóricas y test de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas). Se consideró significación estadística con un valor de  $p < 0,05$ . En relación al análisis de sobrevida, se evaluaron los factores pronósticos de sobrevida en niños con NF, estimando el hazard ratio (HR), además de estimar la sobrevida global y específica con un horizonte de cinco años<sup>9-11</sup>.

Para la estimación de las curvas de sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier, se compararon las funciones de sobrevida mediante el modelo de regresión de Cox, 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 ( $p < 0,25$ ) y la metodología stepwise ( $p < 0,05$ ), hasta tener un modelo final de Cox multivariado, en el cual se utilizaron variables clínicas evaluadas con criterio de médico experto, independiente de su nivel de significancia, y las obtenidas por la metodología mencionada.

Para los análisis se utilizó el software estadístico StataSE versión 14.0.

## Resultados

Se realizó un análisis de la base de datos, que contó con 126 sujetos. De ellos, se excluyeron diez, ocho por haber sido sometidos a algún tipo de trasplante durante el seguimiento, uno por haber sido sometido a un trasplante renal previo al diagnóstico de cáncer y uno por información incompleta. No existió pérdida de seguimiento para ninguno de los casos analizados ni muerte por otra causa. La magnitud de los datos faltantes fue menor al 10%, por tanto, se consideró que esto no afectaba la robustez del análisis, por lo que se decidió no imputar datos<sup>10,12</sup>.

En la tabla 1 se observan las variables sociodemográficas de los 116 niños incluidos en el estudio. Distribuyéndose en las tres categorías para cáncer: leucemias-linfomas, (N = 60, 51,7%), osteosarcoma, (N = 30, 25,9%) y otros tumores sólidos, (N = 26, 22,4%). Dentro del grupo de leucemias-linfomas, un 78,3% de los pacientes tuvo leucemia linfoblástica y un 18,3% leucemia mielóide. En el grupo de otros tumores sólidos un 26,9% fueron tumores del sistema nervioso central y un 26,9% sarcomas de partes blandas. La edad fue menor en los niños con leucemia/linfoma y osteosarcoma en comparación con los que tuvieron otros tumores sólidos ( $p = 0,002$ ). El principal nivel educacional del cuidador fue enseñanza media completa y se observó una tendencia a una mayor ruralidad para el grupo de leucemias y linfomas, valor que no fue significativo.

La tabla 2 muestra la descripción de las características clínicas de los niños con episodios de NF, según tipo de cáncer. La mediana de días desde el inicio de síntomas al diagnóstico de cáncer fue de 18 días [10,5 a 34 días] para los niños con leucemia/linfoma, de 50 días [45 a 82 días] para osteosarcoma y de 42 días [27 a 100 días] para otros tumores sólidos ( $p < 0,001$ ). Al comparar la comorbilidad pre diagnóstico de cáncer y posterior a éste, se vio un aumento de 135%, 175% y 137,5%, en los niños con leucemia/linfoma, osteosarcoma y otros tumores sólidos, respectivamente. La presencia de recaída fue significativamente mayor en los niños con leucemia/linfoma (55%) que en los que tuvieron osteosarcoma u otro tipo de tumor sólido (20% y 34,6%),  $p = 0,004$ . Falleció un 28,3%, 36,7% y 50% de los niños, respectivamente ( $p = \text{NS}$ ).

El tiempo transcurrido desde el inicio de la quimioterapia hasta la presentación del primer episodio de NF fue significativamente menor en los niños con leucemia/linfoma, comparado con los niños con osteosarcoma y con otros tumores sólidos ( $p = 0,000$ ).

**Tabla 1. Características sociodemográficas en los niños estudiados por agrupación del diagnóstico de cáncer**

Variable n, (%)	Leucemias y linfomas n = 60	Osteosarcoma n = 30	Otros tumores sólidos n = 26	Valor de p
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]	<b>0,002</b>
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				<b>0,022</b>
Norte	17 (63)	4 (13,3)	8 (30,7)	
Central	41 (68,3)	23 (76,7)	16 (61,5)	
Sur	1 (1,7)	3 (10)	2 (7,7)	
Región de residencia				<b>&lt; 0,001</b>
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 (3,3)	
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), N: nivel. variable nivel educacional  $n = 111$  (falta un 4,3% de los datos). L: Libertador. Para obtener el  $p$  value en variables categóricas se utilizó el Test de Fisher. Se consideró un  $p$  value significativo  $< 0,05$ .

El número de episodios de NF fue significativamente mayor en los niños con leucemia/linfoma y con osteosarcoma, comparado con los niños con otros tumores sólidos ( $p = 0,001$ ). La infección bacteriana invasora fue más frecuente en los niños con leucemia/linfoma y con osteosarcoma ( $p = 0,035$ ) y la infección fúngica invasora en los niños con leucemia/linfoma ( $p = 0,003$ ).

Del total de 116 niños seguidos durante cinco años, con un tiempo total de análisis en riesgo y en observación de 5.523 meses con una última observación de 60 meses, 41 fallecieron (presentaron el evento de interés), con un tiempo en riesgo de 1.023 meses, y una incidencia de 0,04 (41 casos/1023 meses en riesgo). A los 32 meses del seguimiento, estaba vivo el 75% de los niños. La sobrevida global y específica de los pacientes oncológicos afectados por NF fue de 64,7% a cinco años. Se revisaron todos los casos de los 41 pacientes fallecidos, estableciendo que la causa de muerte fue el cáncer en todos ellos.

En la figura 1 se muestra la sobrevida según tipo de cáncer. En el grupo de leucemias/linfoma a los 42 meses de seguimiento estaba vivo el 75% de los niños, para el grupo de osteosarcoma a los 40 meses de seguimiento estaba vivo el 75% de los niños y para el grupo de otros tumores sólidos a los 44 meses de seguimiento el 50% de los niños estaba vivo.

#### Factores pronósticos de sobrevida

Para identificar factores pronósticos de sobrevida según número de episodios de NF y tiempo de concurrencia de estos, ajustando por variables de interés, se realizó primero un análisis univariado de las variables con el modelo de Cox (tabla 3). Se confirmó la proporcionalidad de riesgos con el test estadístico de suposición de proporcionalidad de hazards, donde se vio que la edad en meses es un factor de riesgo, aumentando en un 1% el riesgo de morir por cada mes de vida adicional (HR 1,01 IC95% 1,00-1,01), junto con haber pre-

**Tabla 2. 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 tumores sólidos n = 26	Valor de p
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				<b>&lt; 0,001</b>
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]	<b>&lt; 0,001</b>
Segundo cáncer	0	0	1 (3,9)	0,224
Presencia de recaída	33 (55)	6 (20)	9 (34,6)	<b>0,004</b>
Días 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]	<b>0,009</b>
Días de quimioterapia a 1ª neutropenia febril[4]*, mediana [RIC]	5 [1-7]	7 [7-8]	7 [5-8]	<b>&lt; 0,001</b>
Nº episodios de neutropenia febril, mediana [RIC]	4 [3-6]	4,5 [3-6]	2 [1-4]	<b>0,001</b>
Nº episodios de neutropenia febril de alto riesgo, mediana [RIC]	4 [2-6]	3 [2-5]	1 [0-2]	<b>&lt; 0,001</b>
Nº episodios de neutropenia febril de bajo riesgo, mediana [RIC]	0 [0-1]	1 [1-2]	1 [1-2]	<b>0,002</b>
Retraso de quimioterapia por neutropenia febril	5 (8,3)	4 (13,3)	2 (7,7)	0,701
Infección bacteriana invasora en algún episodio	45 (75)	24 (80)	13 (50)	<b>0,035</b>
Factor de riesgo de IBI en 1ª neutropenia febril				
Proteína C. reactiva > 90 mg/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)	<b>0,034</b>
Plaquetas < 50.000 /mm <sup>3</sup>	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]	<b>0,004</b>
Infección fúngica invasora en algún episodio	13 (21,7)	1 (3,3)	0	<b>0,003</b>
Infección fúngica probada/probable en algún episodio	12 (20)	1 (3,3)	0	<b>0,006</b>
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)	<b>&lt; 0,001</b>
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

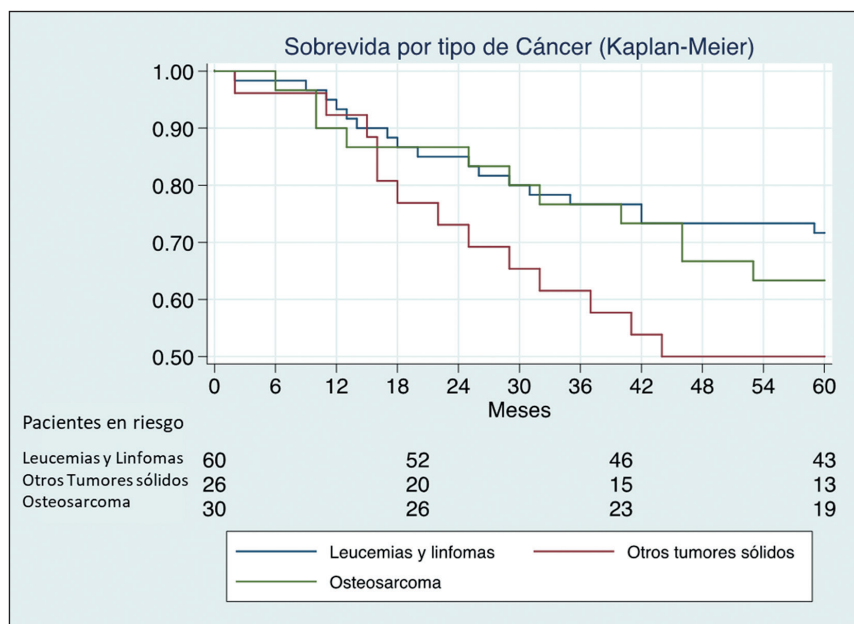
\*n = 115 (falta 0,9% de los datos), \*\*n = 45 (falta 6,2% de los datos), RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, IBI: Infección bacteriana invasora, QT: quimioterapia. Para las variables cuantitativas se usó el test de Shapiro-Wilk para evaluar normalidad con un p < 0,05. Para variables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

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



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida global a 5 años de 116 pacientes pediátricos con cáncer tratados en un hospital público de Santiago, Chile, según agrupación del diagnóstico de cáncer. Comparación de curvas de supervivencia con prueba de log-rank  $p = 0,146$  (leucemia y linfomas  $p = 0,12$ , osteosarcoma  $p = 0,94$ , otros tumores sólidos  $p = 0,06$ ) Comparación de curvas de supervivencia usando test de Wilcoxon  $p = 0,165$ .

**Tabla 3. Modelo de Cox. Análisis univariado crudo, según factores pronósticos de supervivencia en niños con cáncer y episodios de neutropenia febril**

Variable	H.R	[IC 95%]		Valor de $p$
Sexo (masculino)	1,11	0,60	2,06	0,737
Edad (meses)	1,01	1,00	1,01	<b>0,007</b>
Nivel educacional básico del cuidador	1,85	0,96	5,58	0,066
Nivel educacional medio del cuidador	0,46	0,24	0,88	<b>0,019</b>
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 posterior al diagnóstico de cáncer	0,58	0,30	1,12	0,107
Días desde consulta al diagnóstico de cáncer	1,00	0,99	1,00	0,474
Leucemia y linfomas	0,61	0,33	1,14	0,125
Osteosarcoma	1,02	0,51	2,05	0,938
Otros tumores sólidos	1,83	0,95	3,55	0,070
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 de alto riesgo	1,09	0,98	1,23	0,113
Nº episodios de neutropenia febril de 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	<b>0,001</b>
Retraso quimioterapia por neutropenia febril	2,32	1,03	5,26	<b>0,042</b>
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

**Tabla 4. Modelo de Cox multivariado, de acuerdo a variables significativas y aquellas relevantes según criterio de expertos para factores pronósticos y sobrevida en niños con cáncer y episodios de neutropenia febril**

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

Modelo de Cox multivariado  $p = 0,0000$  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.

sentado sepsis en algún episodio, lo que aumenta 2,84 veces el riesgo de morir (HR 2,84 IC95% 1,54-5,26) y el retraso de la quimioterapia por NF, que aumenta 2,32 veces el riesgo de morir respecto a los niños que no tuvieron retraso (HR 2,32 IC95% 1,03-5,26). En este análisis resultó protector el nivel educacional del cuidador, lo que disminuye significativamente el riesgo de muerte en los niños (HR 0,46 IC95% 0,24-0,88).

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 0,05 y el criterio médico de experto. Con esto se obtuvo el modelo final de Cox multivariado. Al ingresar las variables pronósticas según significancia estadística y clínica (tabla 4), se identifican como factores de riesgo significativos la mayor edad (HR 1,01; IC95% 1,00-1,02;  $p = 0,005$ ), el tener un tumor sólido distinto de osteosarcoma (HR 3,43 IC95% 1,64-7,19,  $p = 0,001$ ), el haber tenido sepsis en algún episodio de NF (HR 2,89 IC95% 1,47-5,70,  $p = 0,002$ ), el retraso de la quimioterapia posterior a episodios de NF (HR 2,94 IC95% 1,17-7,40,  $p = 0,022$ ) y el haber tenido algún episodio de infección fúngica invasora (HR 3,36 IC95% 1,22-9,22,  $p = 0,019$ ). Esta última variable fue incorporada al modelo por recomendación de los expertos consultados en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, cobrando significancia estadística y objetivándose como factor de riesgo con relevancia en la sobrevida.

## Discusión

En esta investigación se estudió una serie de un hospital público pediátrico de 116 niños con cáncer y

episodios de NF, reportándose su sobrevida y factores pronósticos que inciden en ella. Se reportó una sobrevida global de 64,7%, por debajo de lo descrito en el primer informe RENCIP<sup>2</sup> que fue de 71,4% para los menores de 15 años, y menor a lo encontrado en estudios pediátricos realizados en Suiza (88,2% a 5 años)<sup>13</sup> y en Estados Unidos (81,3% a 5 años)<sup>14</sup>.

En relación a la sobrevida y factores pronósticos, no encontramos diferencias entre residencia rural y urbana como factor pronóstico, posiblemente por ser tratados en centros de referencia y estar albergados en hogares de acogida. Ello se contrapone con lo reportado por M. Hashibe et al, en un análisis de disparidad metropolitano-rural realizado en adultos residentes de Utah, donde vieron una sobrevida relativa a 5 años para los residentes rurales 5,2% más baja comparada con los residentes urbanos<sup>15</sup>, similar a lo descrito por Erdmann et al.<sup>16</sup> donde evaluaron la sobrevida en niños con tumores del sistema nervioso central, reportando un HR de 1,38 para los que vivían en áreas rurales [IC95% 1,00-1,09].

En el mismo estudio de Erdmann et al, no se encontró relación entre el nivel educacional de los padres como cuidadores con la sobrevida a cinco años<sup>16</sup>, lo que difiere con lo observado en nuestro 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 del año 2017<sup>17</sup> donde el 44,6% de la población declara tener educación media completa. En nuestra serie el 51,7% corresponde a este nivel educacional *versus* un 20,7% para el nivel educacional superior, por lo que el n de la serie pudo haber afectado en la significancia para un mayor nivel de instrucción del cuidador. Pertener 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 relevante como factor predictivo para esta serie después de ser ingresado en el modelo de Cox multivariante ( $p = 0,005$ ), pero pierde significancia en su IC 95%, por lo cual se considera relevante, pero no significativa, similar a lo reportado por Aljabari et al.<sup>18</sup> en su análisis univariado ( $p = 0,70$ ), mismo efecto encontrado por estos autores para el sexo masculino ( $p = 0,49$ ), lo cual fue concordante con nuestro hallazgo ( $p = 0,171$ ). 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 leucemia mieloide aguda en un país de ingresos bajos-medios<sup>19</sup>. Por otra parte, en el estudio de Loeffen et al.<sup>20</sup>, se encontró similitud para lo observado en el sexo ( $p = 0,547$ ) con esta serie y se discrepó en el análisis multivariado para la variable edad, en que ellos reportaron la edad menor de 1 año ( $p = 0,04$ ) como factor de riesgo. Por otra parte, L. Salvo y G. Cavada Ch.<sup>21</sup>, reportaron significancia relevante para la edad ( $p = 0,00$ ) en un estudio de factores pronósticos de sobrevida en mayores de 15 años con osteosarcoma, lo que es concordante con la opinión de los expertos.

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

La variable infección fúngica invasora (probada/probable) fue relevante como factor de riesgo concordante a lo reportado por Dursun et al.<sup>22</sup>, con una menor sobrevida a los 30 días para pacientes que desarrollaron infección fúngica respecto a pacientes sin esta infección ( $p < 0,001$ ), lo que en ese estudio perdió significancia al realizar un modelo multivariante. Presentar un cuadro de infección fúngica invasora en contexto de NF tiene relevancia clínica y es un escenario desfavorable, constituyendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños con cáncer<sup>23</sup>.

La presencia de sepsis es considerada un factor de riesgo relevante en la sobrevida, según lo observado por el mismo estudio<sup>22</sup> ( $p = 0,05$ ), lo que es similar a lo reportado para esta serie ( $p = 0,002$ ) y concuerda con la literatura<sup>18</sup>. Por otra parte, Dursun et al.<sup>22</sup> no encontraron que el tipo de cáncer fuera un factor pronóstico, lo que difiere a lo reportado en nuestra serie, donde tener un tumor sólido distinto de osteosarcoma se re-

lacionó significativamente con mortalidad ( $p = 0,001$ ), lo que puede deberse a que en esta serie el tumor del sistema nervioso central constituye un 26,9% del grupo de otros tumores sólidos, siendo la segunda causa de mortalidad infantil por cáncer en Chile en el año 2013<sup>24</sup>.

En el estudio de Kuderer et al.<sup>25</sup> 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 previas o posteriores al diagnóstico de cáncer, con un  $OR > 1$  ( $p < 0,001$ ), distinto 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, los niños pudiesen presentar más controles y los padres estar más contenidos por el hospital.

Este trabajo corresponde al primer estudio nacional en una serie oncológica pediátrica que analiza sobrevida en pacientes con episodios de NF y sus factores pronósticos, además de poder realizar un modelo de Cox multivariado concordante con lo reportado por otros autores. Entre las limitaciones del estudio está su diseño retrospectivo, por lo que puede existir falta de datos o datos incompletos. Además, los casos identificados se limitan a aquellos que fueron registrados para el proyecto FONDECYT n° 1090194, que incluye a niños que presentaron NF durante el periodo de desarrollo del estudio y no considera a los niños que no presentaron episodios de NF en el mismo periodo, por lo tanto, no se puede extrapolar la sobrevida con la población pediátrica oncológica en general.

Considerando que los niños que se atienden en el hospital son principalmente de la población de referencia del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, incluida Isla de Pascua y derivados de centros de otras regiones, se podrían presentar sesgos de selección en este estudio. Por consiguiente, algunas variables como los diferentes niveles educacionales podrían estar sobre o sub representados al pertenecer las familias a una zona del país que se considera con ingresos y accesos distintos, respecto a otras pertenecientes al sistema público o a los pacientes correspondientes a ISAPRE.

Otra posible limitación es que no se contó con el número de episodios de sepsis, infección bacteriana e infección fúngica invasora, sino sólo con el dato de si presentaron éstas en algún episodio. Contar con el número de estos eventos podría reflejar de mejor manera el efecto de estas variables en el pronóstico global de la sobrevida, además de contar con una escala de evaluación objetiva de severidad del episodio de NF.

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 NF. 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 las terapias, técnicas diagnósticas, 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 y protocolos para tratamiento en base al riesgo de NF. Además, cabe destacar que en este estudio se contó con información sociodemográfica, que permite dar una mirada más global, considerando los determinantes sociales que pudiesen afectar la sobrevida en el cáncer infantil. Como sugerencia, se hace necesario incorporar una mirada cualitativa con el fin de tener una perspectiva integral de los episodios de NF y las consecuencias en el niño y su familia por este tipo de cuadros y lo que esto implica.

Podemos concluir, que las variables predictoras reportadas para la serie del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, tanto con fundamento estadístico como clínico, apoyado por expertos del mismo centro, siendo factor de riesgo la presencia de un tumor de órgano sólido y sepsis, por otra parte, la presencia de comorbilidad post cáncer y el nivel educacional medio como factor protector en la sobrevida, son coincidentes con lo reportado por artículos internacionales. Por consiguiente, contar con esta información podría ayudar a

fortalecer las estrategias de prevención ya existentes y plantear nuevos lineamientos.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado:** Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente. Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Financiamiento

FONDECYT 1200964.

## Referencias

1. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. [Internet]. World Health organization. [cited 2019 March] Available from: [http://gco.iarc.fr/today/online-analystable?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&group=0](http://gco.iarc.fr/today/online-analystable?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&group=0)
2. Minsal. Primer Informe Del Registro Nacional De Cancer Infantil De Chile (Menores De 15 Años), Renci, Quinquenio 2007-2011. Chile. 2018; Primera edición.
3. Ministerio de Salud. Guía Práctica 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](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, 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.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017
5. Ozer H. The timing of chemotherapy-induced neutropenia and its clinical and economic impact. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20(5 Suppl 4):11-5. PMID: 16736983.
6. Link BK, Budd GT, Scott S, et al. Delivering adjuvant chemotherapy to women with early-stage breast carcinoma: Current patterns of care. *Cancer*. 2001;92(6):1354-67. doi: 10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1354::aid-cnrc1458>3.0.co;2-p. PMID: 11745211.
7. Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3295-304. doi: 10.1007/s00520-017-3842-1. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28842778; PMID: PMC5610660.
8. Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal DA, et al. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un hospital de Colombia, período 2007-2009. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(6):672-6. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000700015. PMID: 23412039.
9. Mariotto AB, Noone AM, Howlander N, et al. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(49):145-86. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu024. Erratum in: *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2015 May;2015(51):97. PMID: 25417231; PMID: PMC4829054.
10. Henquin R. Epidemiología y Estadística para principiantes. 1a edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos; 2013;250-5.
11. Tenías Burillo JM, Fraga Fuentes MD. Medidas de efecto en epidemiología. 1a edición. Valencia: Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut, 27 Valencia: Escuela Valenciana de Estudios de la Salud 2014;11-3.
12. Dagnino J. Bioestadística y Epidemiología Datos faltantes (Missing

- values). *Rev Chil Anest* [Internet]. 2014;43(4):332-4. Available from: <http://revistachileneadeanestesia.cl/PII/revchilanstv43n04.13.pdf>
13. Schindler M, Belle FN, Grotzer MA, et al. Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). Childhood cancer survival in Switzerland (1976-2013): Time-trends and predictors. *Int J Cancer*. 2017;140(1):62-74. doi: 10.1002/ijc.30434. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27632765.
  14. Siegel DA, Richardson LC, Henley SJ, et al. Pediatric cancer mortality and survival in the United States, 2001-2016. *Cancer*. 2020;126(19):4379-89. doi: 10.1002/cncr.33080. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32725630; PMCID: PMC9539939.
  15. Hashibe M, Kirchhoff AC, Kepka D, et al. Disparities in cancer survival and incidence by metropolitan versus rural residence in Utah. *Cancer Med*. 2018;7(4):1490-7. doi: 10.1002/cam4.1382. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29533005; PMCID: PMC5911626.
  16. Erdmann F, Winther JF, Dalton SO, 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. doi: 10.1002/ijc.31082. Epub 2017 Oct 16. PMID: 28971474.
  17. Síntesis resultados Censo 2017. Instituto Nacional de Estadísticas. Junio / 2018. 2018;1:27. Available from: <https://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017.pdf>
  18. Aljabari S, Balch A, Larsen GY, et al. Severe Sepsis-Associated Morbidity and Mortality among Critically Ill Children with Cancer. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(3):122-9. doi: 10.1055/s-0038-1676658. Epub 2018 Dec 21. PMID: 31404226; PMCID: PMC6687451.
  19. Lins MM, Mello MJG, Ribeiro RC, et al. Survival and risk factors for mortality in pediatric patients with acute myeloid leukemia in a single reference center in low-middle-income country. *Ann Hematol*. 2019;98(6):1403-11. doi: 10.1007/s00277-019-03661-7. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30915498.
  20. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, et al. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *Eur J Cancer*. 2019;121:113-22. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.008. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31569066.
  21. Salvo L, Cavada G. Factores pronósticos de sobrevida de pacientes con osteosarcoma. *Atención Primaria*. 2016;57(1):3-8. *Rev Chilena Ortop y Traum*. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchot.2016.01.001>
  22. Dursun O, Hazar V, Karasu GT, et al. Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(7):481-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181a330ef. PMID: 19564740.
  23. Pana ZD, Roilides E, Warris A, et al. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(suppl\_1):S3-S11. doi: 10.1093/jpids/pix046. PMID: 28927200; PMCID: PMC5907880.
  24. Contreras LE. Epidemiología De Tumores Cerebrales. *Rev. méd. Clín. Las Condes*. 2017;28(3):332-8. DOI 10.1016/j.rmclc.2017.05.001
  25. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66. doi: 10.1002/cncr.21847. PMID: 16575919.