

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Análisis de series temporales respecto tasas de mortalidad general e intrahospitalaria en egresos hospitalarios, población pediátrica oncohematológico, Chile 1997-2016.

Analysis of timeseries related general and in-hospital mortality rates in hospital discharges, pediatric onco hematological population, Chile 1997-2016.

Valentina Jesús Montenegro Cerda¹, Natalia Méndez Román¹, Benjamín Coloma Pedraza¹, Gustavo Gómez Barbieri², Mauricio Soto Suazo³.

Recibido el 21 de Diciembre de 2020.

Aceptado el 29 de Marzo de 2021.

Correspondencia: Valentina Jesús Montenegro Cerda
Correo: vmontenegroc@uft.edu

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo. Sin fuentes de financiamiento.

RESUMEN

Introducción: Antes del inicio del programa GES en 2002, la mortalidad era 128,2 muertes por millón de niños menores de 15 años (RENCI). Este programa público logró asegurar la oportunidad de diagnóstico y tratamiento en menores de 15 años y aquellos menores de 25 años que recidivan.

Objetivo: Evaluar cómo el GES ha impactado en la mortalidad y letalidad intrahospitalaria entre 1997 a 2016.

Métodos: Estudio retrospectivo de control de casos en 28.997 egresos hospitalarios y 12.434 defunciones analizadas mediante series temporales de Prais-Weinstein entre los años 1997 a 2016. Se prepararon tablas de contingencia con datos sobre: egresos hospitalarios, edad, sexo y previsiones para 2001 y 2016. Se utilizó la prueba $p < 0.05$ de Fisher.

Resultados: Se observó para el período PreGES un incremento de 1.8% en la tasa mortalidad cruda masculina, mientras que para el período Post GES se observó un incremento con punto de quiebre a fines del año 2008, con incremento del 11,04% respecto al período PreGES. Se observó incremento no sostenido en la tasa mortalidad femenina. Los odd's ratios asociados al sexo (mayor mortalidad en hombres que en mujeres) 0.816 IC-0.679-0.982; $p < 0,05$; OR'S edad 1,047 (0.981 por año) IC-1.044-1.051; $p < 0.0001$ PREVISIÓN (FONASA-1.942 IC 1.304-2.89 / ISAPRE = 2.186; IC = 1,267-3,773 $p < 0.005$); Días de Hospitalización = 1,031 confirmó nuestra hipótesis de investigación 1,026-1,035 $p < 0.0001$.

Conclusión: Este estudio encontró que hay diferencias estadísticamente significativas respecto egresos hospitalarios entre el sistema público privado, en relación con la mortalidad e incremento en la mortalidad cruda masculina sostenida entre los años 1997 a 2016. acción en la función auditiva mediante audiometría tonal.

Keywords: Oncohematológico, pediatría, mortalidad, publico, leucemia, linfoma.

ABSTRACT

Introduction: Before the start of the GES program in 2002, mortality was 128.2 deaths per million children under 15 years of age (RENCI). This public program managed to ensure the opportunity for diagnosis and treatment in children under 15 years of age and those less than 25 years of age who recur.

Objective: To assess how GES has impacted on in-hospital mortality and lethality between 1997 and 2016.

Methods: Retrospective case control study of 28,997 hospital discharges and 12,434 deaths analyzed using Prais-Weinstein time series between the years 1997 to 2016. They prepared contingency tables with data on: hospital discharges, age, sex and forecasts for 2001 and 2016. Fisher's $p < 0.05$ test was used.

Results: For the PreGes period an increase of 1.8% in the male crude mortality rate was observed, while for the Post Ges period an increase was observed with a breaking point at the end of 2008, with an increase of 11.04% compared to the PreGes period. An unexpected increase in the female mortality rate was observed. The odd's ratios associated with sex (higher mortality in men than in women) 0.816 CI-0.679- 0.982; $p < 0.05$; OR'S age 1,047 (0.981 per year) IC-1.044-1.051; $p < 0.0001$ FORECAST (FONASA-1.942 IC 1.304-2.89 / ISAPRE = 2.186; IC = 1.267-3.773 $p < 0.005$); Hospitalization days = 1.031 confirmed our research hypothesis 1.026-1.035 $p < 0.0001$.

Conclusion: This study found that there are statistically significant differences regarding hospital discharges between the public-private system, in relation to mortality and increase in sustained crude male mortality between the years 1997 to 2016.

Keywords: Oncohematological, pediatric, mortality, public, leukemia, lymphoma.

(1) Interno/a de medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago-Chile.

(2) Licenciado de Medicina Universidad Finis Terrae. Santiago-Chile. MEMBER ACP: 03786865

(3) Vicedecano Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago-Chile.
Doctor en Biología Celular y de Tejidos, Universidad de Sao Paulo, Brasil.

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil, constituye la segunda causa de muerte entre los 5 y 15 años de edad, su incidencia es de 12 casos por 100.000 niños menores de 15 años. Las neoplasias hematológicas en pacientes pediátricos constituyen el 50%, dentro de las cuales el 37% son leucemias y 13% linfomas. Las neoplasias no hematológicas constituyen el otro 50%. Dentro de las leucemias, el 80% son linfoblástica o linfoide, mientras que el 20% es mieloblástica o mieloide ¹. En el mundo la incidencia varía, lo que puede estar relacionado en parte por las diferencias diagnósticas ². Se estima que la incidencia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en hispanos es de 43 casos por millón, lo cual es mayor en relación a pacientes de raza blanca (36/millón) y afroamericanos (15/millón). El punto máximo de esto ocurre entre las edades de 2 a 5 años, siendo más común en pacientes del sexo femenino ^{3,4}.

Los tumores malignos de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, incluyen linfomas, leucemias, neoplasias mieloproliferativas, tumores histiocíticos, neoplasias de mastocitos, células dendríticas y células plasmáticas. Los primeros sistemas de clasificación se basaron en la arquitectura del tejido y la apariencia citológica de las células en cuestión; la última actualización de la clasificación de la OMS el año 2016, amplió aún más, con el uso de criterios de diagnóstico objetivo ^{5,6}.

La leucemia es el cáncer más común en la edad pediátrica y que afecta a todas las edades en distinta proporción. Es más frecuente entre los 2 y 5 años. La incidencia en Chile aproximadamente es de 4,2/100.000 habitantes ⁷. Es una enfermedad primaria de la médula ósea hematopoyética. Se produce a causa de una transformación de un progenitor, ya sea linfoide, mieloide o eritroide, y una expansión clonal de esta célula transformada, con depleción de las células normales con pancitopenia o insuficiencia medular. Es una enfermedad sistémica e invariablemente fatal, si no es tratada ^{8,9}.

Los linfomas son neoplasias que se forman a partir de las estructuras linfáticas. En Chile representan el 13% de todos los cánceres pediátricos. El 60% de los linfomas lo constituyen los linfomas no Hodgkin (LNH), y el resto, los linfomas de Hodgkin (LH). Es de predominio en varones, durante la edad escolar – adolescente, siendo rara su presentación antes de los 10 años. Los Linfomas corresponden a la infiltración por células neoplásicas del tejido linfoide ².

En Chile el Programa PINDA (Programa Infantil de drogas antineoplásicas) se funda en 1989, y constituye el primer programa público de gestión y financiamiento de los tratamientos para niños con enfermedades neoplásicas, que cuenta con el financiamiento del MINSAL a través de FONASA, quien aporta drogas antineoplásicas, drogas de apoyo (antieméticas, analgésicos, etc), exámenes corrientes y especializados (inmunofenotipos, biología molecular), exámenes radiológicos corrientes y especializados (TC, RM, PET), cintigrafía, histopatología (corriente e inmunohistoquímica), trasplante de progenitores hematopoyéticos. En algunos casos se deben comprar servicios a centros privados. Los sueldos del personal médico, enfermeras, psicólogos y otros profesionales, personal paramédico dependen de cada centro ⁷.

El PINDA es dirigido por un coordinador nacional y un comité directivo. Cada protocolo tiene un encargado con la colaboración de otros 2 a 3 oncólogos. Algunos aspectos transversales son estudiados por comités con participación de numerosos miembros que elaboran normas y documentos complementarios: Enfermería, Infectología, Farmacia, Patología, Trasplantes, Psicosocial, Cuidados Paliativos, Seguimiento y Estudios de secuelas a largo plazo, etc.



Red PINDA 2014 en rojo: centros integrales; subrayados: centros parciales (Tomado de: Cuaderno de Hematología y oncología Pediátrica; HSJD, 2015. Gentileza de la Dra. Myriam Campbell)

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio en 28.897 egresos hospitalarios y 12.434 defunciones, con diseño de carácter analítico, longitudinal y de tipo observacional. Para realizar este estudio se utilizaron las bases de datos desde el sitio web www.deis.cl con fecha 4 de Enero de 2020. Antes de ingresar a ellos, se procedió a revisar el manual de codificación CIE 10 verificando que la codificación de variable fuera la adecuada. Para ello se contaron el número de datos incompletos (18), dejándose fuera todos aquellos individuos egresados de un centro hospitalario que no entregaron información de tipo previsional y aquellos casos donde no se informó la previsión.

Se realizó un análisis estadístico univariado con el fin de

evaluar la población estudiada, constituido por población hospitalaria en Chile dentro del periodo 1997-2016, utilizando el software Excel 2013, con el fin de ver el tipo de distribución de edades, sexo y pronóstico. Se aplicaron las pruebas de distribución de Smirnov-kolmogorov y Poisson para evaluar la distribución de los días de hospitalización y edades. Posteriormente se utilizó la prueba de contraste de la hipótesis exacta de la prueba de Fisher para evaluar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, luego se empleó el modelo de regresión logística binaria, calculando los OR para ambos grupos según la edad, el sexo, la previsión, cirugía y los días de estancia hospitalaria. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0.05$. Para evaluar los cambios en la letalidad y la mortalidad hospitalaria, se llevó a cabo un análisis en serie temporal de prais-weinstein, la construcción de una función de autoregresión para el período 1997-2005 y 2006-2016, determinando los coeficientes de regresión, para determinar la tendencia secular o rechazarlo con un valor de 0,1 y un $p < 0.05$, todos las altas hospitalarias fueron consideradas durante el año 1997 a 2016 con el diagnóstico Q20.0-Q28.9, dividiéndolo en dos cohortes 1997-2005 y 2006 - 2016, se comparó el público y el privado respecto sus pronósticos, en función de observar si habían diferencias estadísticas entre ambos grupos. En consecuencia, nuestra hipótesis de investigación es la incorporación al programa de Garantías Explícitas de Salud (GES) de tumores oncohematológicos en población menor de 15 años, redujo significativamente la mortalidad por dicha patología en población pediátrica oncohematológica chilena.

RESULTADOS

Al realizar el modelo de regresión GES-Tiempo, se observó una interacción tiempo-tiempo significativa con respecto a la constante con coeficiente de regresión -0.8895 , observando una interrupción en la tendencia $p < 0.0001$. Para el período

1997-2005, se observó un descenso de la mortalidad a una tasa de $-0,117$ por año antes de la puesta en marcha de GES y una discreta disminución de la mortalidad en el período posterior al GES con una tasa muy inferior a lo normal, de 1,54 en el tiempo, con una interacción $GES * T = 0,002$, que no es significativa, $p > 0,05 = 0.84$, de acuerdo con el siguiente modelo de autoregresión $G(t) = .1532619 + -.0024085 * T$ (PreGES) $+ * -.0170239 T$ (PostGES) $+ 1.542658$ el 2005 empezó a bajar muy lento a una tasa muy inferior a lo normal con una interacción $ges * T$ de $-0,002$ que no es significativa con un $p > 0,05 = 0,84$.

En cuanto a los días de estadía hospitalaria en el sector público fueron superiores al sector privado 9,89 v/s 7,24 días $p < 0,05$ período de preGES para post GES, que aumentó ligeramente un 10% en el sector público y una reducción del sector privado del 1,4% en el sistema privado. La tendencia de comportamiento en la letalidad del sector público se debió a una reducción leve de la mortalidad $G(t) = -0,043 * T + 1,677$, respecto privado.

Se observó durante año 2001 53 % correspondientes a hombres y un 47 % de mujeres, con una media de edades correspondiente a 14,34 y 18,35 años de los cuales no se observaron diferencias en las mortalidades intrahospitalarias según sexo al efectuar el test de Fisher, siendo muy similares entre sí 41,29 mortalidad global $P < 0,05$ no significativo.

Los odd's ratios asociados al sexo (mayores que los hombres v/s mujeres) $OR = 0,816$ $IC = (0,679-0,982)$; $p < 0,05 = 0,031$; Edad $OR'S (1,047$ por año) $IC = 1,044- 1,051$; $p < 0.0001$; Días estada Hospitalaria $OR'S = 1,03$; $IC = 1,026-1,035$; $p < 0,001$. Por otra parte respecto a la Previsión el sector Público representado por FONASA presenta un $OR's = 1,942$; $IC = 1,304-2,890$; $p < 0,0001$ mientras que el sector Privado representado ISAPRE un $OR's = 2,186$; $IC = 1,267- 3,773$; $p = 0.0005$.

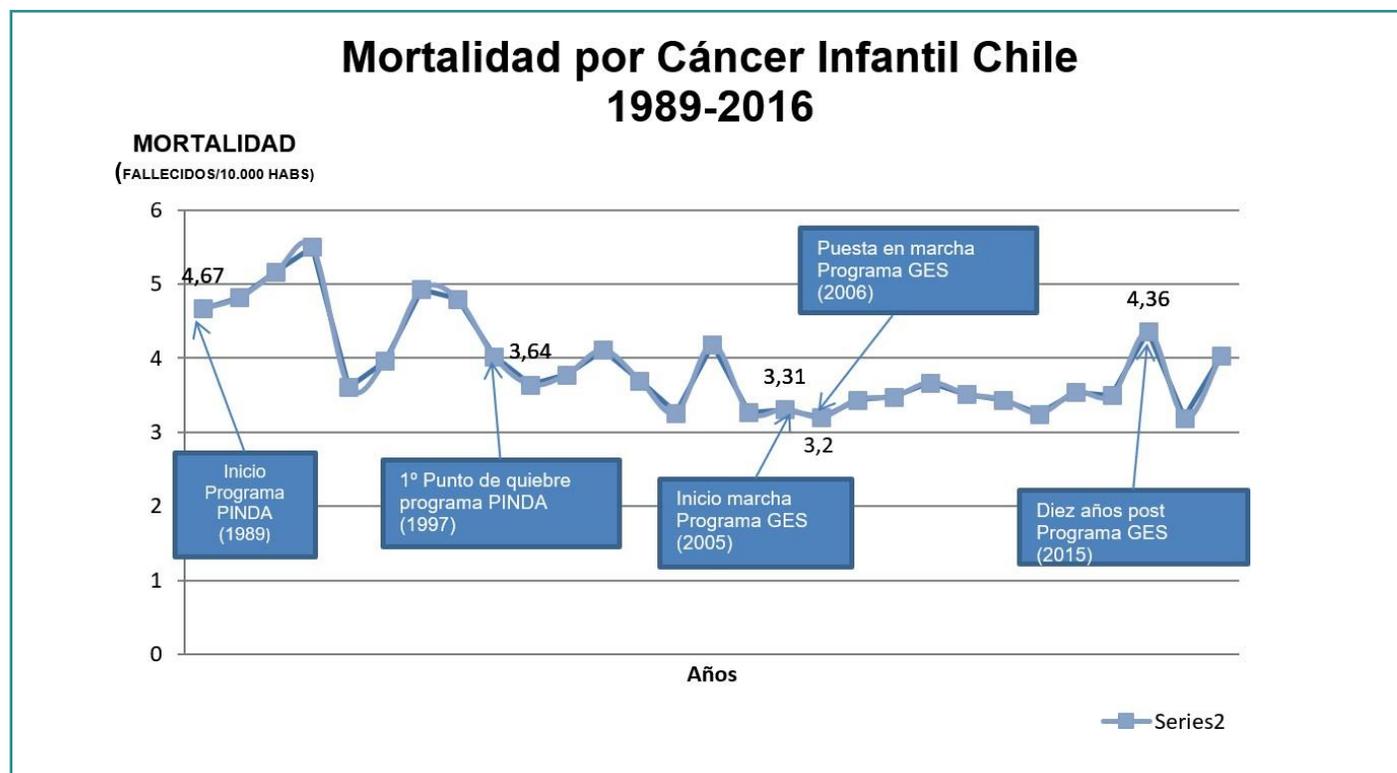


Tabla 1:**Tabla de variables respecto pacientes pediátricos menores de 15 años previo GES – posterior GES**

Variables	Previo GES (1997-2005)	Posterior GES (2006 – 2016)
Sexo	Femenino (n=2350) Masculino (n=2615)	Femenino (n=3514) Masculino (n=3955)
Edad	Pacientes pediátricos menores de 15 años n= 4965	Pacientes pediátricos menores de 15 años n= 7469
Previsión	Fonasa – Isapre – otros	Fonasa – Isapre - otros
Muertes (n= número de pacientes)	Muertes masculinas, n=2615 Muertes Femeninas, n=2350 Muertes totales en el grupo, n=4965	Muertes masculinas, n=3955 Muertes femeninas, n=3514 Muertes totales en el grupo, n= 7469

Abreviación en tabla: N = Número de pacientes

Tabla 2:**Mortalidad en población masculina: tasa cruda de todas las edades incluidas en el estudio**

Año	Muertes	Tasa cruda
1997	260	3.57
1998	272	3.69
1999	282	3.78
2000	269	3.56
2001	302	3.96
2002	312	4.04
2003	325	4.17
2004	300	3.81
2005	293	3.68
2006	321	3.99
2007	324	3.98
2008	300	3.65
2009	335	4.03
2010	336	4.00
2011	342	4.03
2012	380	4.44
2013	403	4.66
2014	398	4.55
2015	372	4.21
2016	444	4.95

Figura 3:
Mortalidad masculina por leucemia, todas las edades incluida en el estudio;
Punto de quiebre

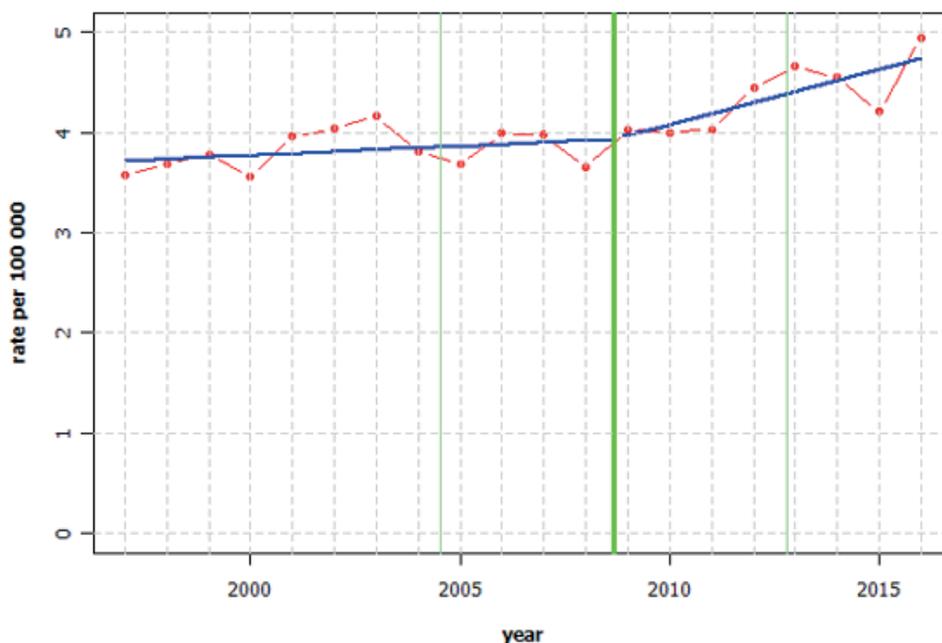


Tabla 4:
Punto de quiebre de Mortalidad masculina por leucemia

Punto de quiebre	Año	Error standard	95% CI
Estimado	2008.7	2.110485	[2004.5;2012.8]
Pendiente			
Antes (1997-2009)	0.0183	0.0179	[-0.01962;0.05627]
Después (2009-2016)	0.1104	0.03303	[0.04034;0.1804]
Cambio porcentual anual estimado			IC del 95%
Antes (1997-2009)	0.553		[-0.166;1.277]
Después (2009-2016)	2.536		[0.880;4.219]

Tabla 5:

Mortalidad femenina por leucemia: tasa cruda todas las edades incluidas en el estudio

Año	Muertes	Tasa cruda
1997	221	2.94
1998	229	3.01
1999	252	3.27
2000	247	3.17
2001	277	3.51
2002	269	3.38
2003	285	3.54
2004	283	3.48
2005	287	3.49
2006	286	3.44
2007	297	3.54
2008	311	3.66
2009	264	3.08
2010	289	3.34
2011	309	3.53
2012	315	3.56
2013	356	3.99
2014	358	3.97
2015	379	4.15
2016	350	3.79

Figura 6:

Mortalidad femenina por leucemia, incluidas todas las edades del estudio; Sin punto de quiebre

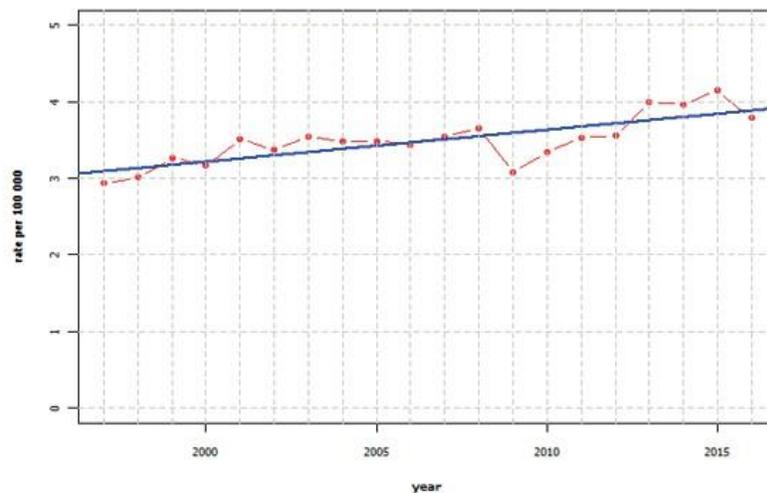


Tabla 7:**Cambio porcentual estimado de mortalidad femenina en periodo del estudio**

Periodo	Cambio porcentual anual estimado	IC del 95%
1997-2016	1.200	[0.744;1.659]
Sin punto de quiebre en este periodo.		

DISCUSIÓN

El Programa PINDA instaurado en el año 1989 ha sido una de las estrategias más exitosas de los últimos 30 años reduciendo la mortalidad de los cánceres infantiles de 5,4 fallecidos por 100000 habitantes a 2,1 casos por 100000 habitantes, reduciendo la mortalidad ha valores de países desarrollados. Este programa que se inició como un reservorio de drogas para el tratamiento del cáncer infantil marcó su primera inflexión a menos de 10 años de iniciado el programa en el año 1997 rompiendo la tendencia secular e iniciando un proceso de drástica reducción de las defunciones, mediante la agilización en el diagnóstico de patologías como leucemias, un banco de drogas tanto antineoplásicas como complementarias y un incremento en el personal especializado, quienes fueron capacitados en países extranjeros como St. Jude Hospital, Val de Hebrón en Barcelona y Curitiba en Brasil; tanto médicos como enfermeras, así como también personal de cuidados paliativos, quienes introdujeron la vanguardia en los cuidados oncológicos, generándose una red interconectada de especialistas que demostró una gran eficacia en el incremento de la sobrevivencia de los pacientes con cánceres infantiles. Esta mejor capacidad diagnóstica asociada a una mejor gestión hospitalaria y la creación de un registro hospitalario (RENCI) unificado ha generado a su vez un incremento en la incidencia de las enfermedades oncohematológicas, no obstante el Programa GES en vez de reducir estas brechas en los tiempos de diagnósticos al otorgar la garantía de oportunidad en tiempos de espera adecuados y asegurar una cobertura financiera a los pacientes que requieran trasplante medular, no mostró una interacción significativa respecto al tiempo, respecto al Programa PINDA que sí lo obtuvo evaluando iguales tiempos de exposición, observándose incluso un incremento en la tasa de mortalidad ajustada en el grupo masculino y una reducción en la velocidad de decrecimiento en la tasa de mortalidad femenina en el grupo pediátrico, demostrando nuevamente que es esencial la construcción acelerada de centros de alta complejidad que permitan abarcar y dar cobertura a las regiones de Antofagasta y Tarapacá en la ciudad de Iquique y Antofagasta; al igual que la región del Bío Bío y Talca; en específico en la ciudad de Temuco

y Talca, reduciendo no solo los tiempos de espera y de confirmación diagnóstica para el desarrollo del tratamiento sino la reducción de las distancias de viaje que incluso llevan conllevan al traslado de pacientes de regiones tan distantes como Iquique al Hospital Calvo Mackenna, mejorando la calidad de atención de los pacientes y reduciendo los riesgos asociados a la atención a largas distancias. Otras variables a considerar son los cambios genéticos y de epidemiología molecular que han manifestado los tumores oncohematológicos en los últimos años, con la aparición de tumores FLET3, en leucemias linfáticas agudas, con un muy pobre pronóstico y resistente a la mayoría de las drogas antineoplásicas conocidas y al conocido trasplante medular que en estos casos tiene una alta mortalidad en la leucemia promielocítica como refiere la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria donde la mortalidad a 100 días alcanza un 40%. Es por esto que es fundamental desarrollar una estrategia de desarrollo de centros dedicados a la investigación oncológica centrados en la estrategia de Research and development que permitan estar a la vanguardia del diseño de nuevas terapias específicas del cáncer como las conocidas T-CART cells que mejoren el pronóstico y la sobrevivencia e incluso lograr la curación del temido cáncer.

CONCLUSIÓN

Este estudio encontró que el Programa PINDA generó una reducción del 79.4% de la mortalidad global en el cáncer infantil y en un 50% la mortalidad por leucemias no así el Programa GES iniciado en 2005 y puesto en marcha en 2006; existiendo diferencias estadísticamente significativas respecto egresos hospitalarios entre el sistema público privado, en relación con la mortalidad e incremento en la mortalidad cruda masculina sostenida entre los años 1997 a 2016.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Petersmann A, Nauck M, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller U1. Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas Infantil (PINDA) del Ministerio de Salud. Cáncer en Chile. Recuperado de: www.pindachile.cl
- 2 Guía Clínica "Leucemia en personas menores de 15 años". (2010). MINSAL. Recuperado de: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc433e944a9e04001011f0113b9.pdf>
- 3 Guía GES Linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años (2016). MINSAL. Recuperado de: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/GPC-Linfoma-y-tumor-s%C3%B3lido-en-menores-de-15-a%C3%B1os.pdf
- 4 Jiménez-Morales, Silvia, Hidalgo-Miranda, Alfredo, & Ramírez-Bello, Julián. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 74(1), 13-26.
- 5 El cáncer infantil (2018). Centro de prensa: Notas descriptivas. Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- 6 Steliarova-Foucher E., Colombet M, et al. (2017). International Incidence of Childhood Cancer, 2001-10: A Population-Based Registry Study. *The Lancet. Oncology*. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410997/?from_single_result=28410997&show_create_notification_links=False
- 7 Swerdlow S., Campo E, et al (2016) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/>
- 8 Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jurgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, James W. Vardiman. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *BLOOD*, 19 MAY 2016 x VOLUME 127, NUMBER 20. DOI 10.1182/blood-2016-03-643544.
- 9 Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. *Pediatr Integral* 2016; XX (6): 380-389.
- 10 Ferrer.L, Cuaderno de Oncohematología Pediátrica. Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. *HSJD*,2015, XX, (1):144-189
- 11 Salas M., Blanco B., Pérez M., Pérez M., Hematología Clínica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Tomo 2. Capítulo 10. Recuperado de: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/>,