



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**MARCADORES BIOLÓGICOS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON SOSPECHA DE
SARS COV2 ATENDIDOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO**

TESIS

PRESENTADA POR

LUCIO EVERARDO REVELES HERRERA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

ASESORES

DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES

ONCÓLOGO PEDIATRA

DRA. JOCIELA DOMINGUÉZ SANCHEZ

ONCÓLOGO PEDIATRA

DR. MIGUEL ÁNGEL RODRIGUEZ RUIZ

HEMATÓLOGO PEDIATRA

DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLIN

INFECTÓLOGO PEDIATRA

Aguascalientes, Ags. Febrero 2022.


DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
Jefa de Departamento de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo




DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES
Profesor Titular del Posgrado de Oncología Pediátrica.
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Asesor de Tesis


DRA. JOCIELA DOMINGUÉZ SANCHEZ
Jefa del Departamento de Oncología Pediátrica
Profesor del Posgrado de Oncología Pediátrica
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Co-Asesor de Tesis


DR. MIGUEL ANGEL RODRIGUEZ RUIZ
Hematólogo Pediatra
Profesor del Posgrado de Oncología Pediátrica
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Co-Asesor de Tesis


DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLIN
Infectólogo Pediatra
Jefe del Departamento de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Co-Asesor de Tesis



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo a 100

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

FECHA: 03 de Enero 2022

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente LUCIO EVERARDO REVELES HERRERA, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"MARCADORES BIOLÓGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON SOSPECHA DE SARS-COV2"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo,

ATENTAMENTE

DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES
ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, BUAA.
c.c.p. Archivo



Avenida Gómez Morán S/N
Cra. 1.a Fecarlan, C.P. 20250



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

FECHA: 03 de Enero 2022

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:


En respuesta a la petición hecha al médico residente LUCIO EVERARDO REVELES HERRERA, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"MARCADORES BIOLÓGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON SOSPECHA DE SARS-COV2"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DRA. JOCIELA DOMÍNGUEZ SANCHEZ
ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, EUSA.
c.c.p. Archivo



Avenida Gómez Marín S/N
Cni. La Fecundación, C.D. 20250



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

FECHA: 03 de Enero 2022

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente LUCIO EVERARDO REVELES HERRERA, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"MARCADORES BIOLÓGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON SOSPECHA DE SARS-COV2"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. MIGUEL ÁNGEL RODRIGUÉZ RUIZ
ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

FECHA: 03 de Enero 2022

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente LUCIO EVERARDO REVELES HERRERA, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"MARCADORES BIOLÓGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON SOSPECHA DE SARS-COV2"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLÍN
ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/122/21

Aguascalientes, Ags., a 07 de Diciembre de 2021

**DR. LUCIO EVERARDO REVELES HERRERA
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 18 de Noviembre de 2021, con número de registro 2021-R-60 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

***MARCADORES BIOLÓGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON SOSPECHA DE SARS COV2
ATENDIDOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO***

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


**DR. JAIME ASAELOPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.



**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CI/119/21
Aguascalientes, Ags., a 07 de Diciembre de 2021

**DR. LUCIO EVERARDO REVELES HERRERA
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 18 de Noviembre de 2021, con número de registro 2021-R-60 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**"MARCADORES BIOLÓGICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON SOSPECHA DE SARS COV2
ATENDIDOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**



AGRADECIMIENTOS

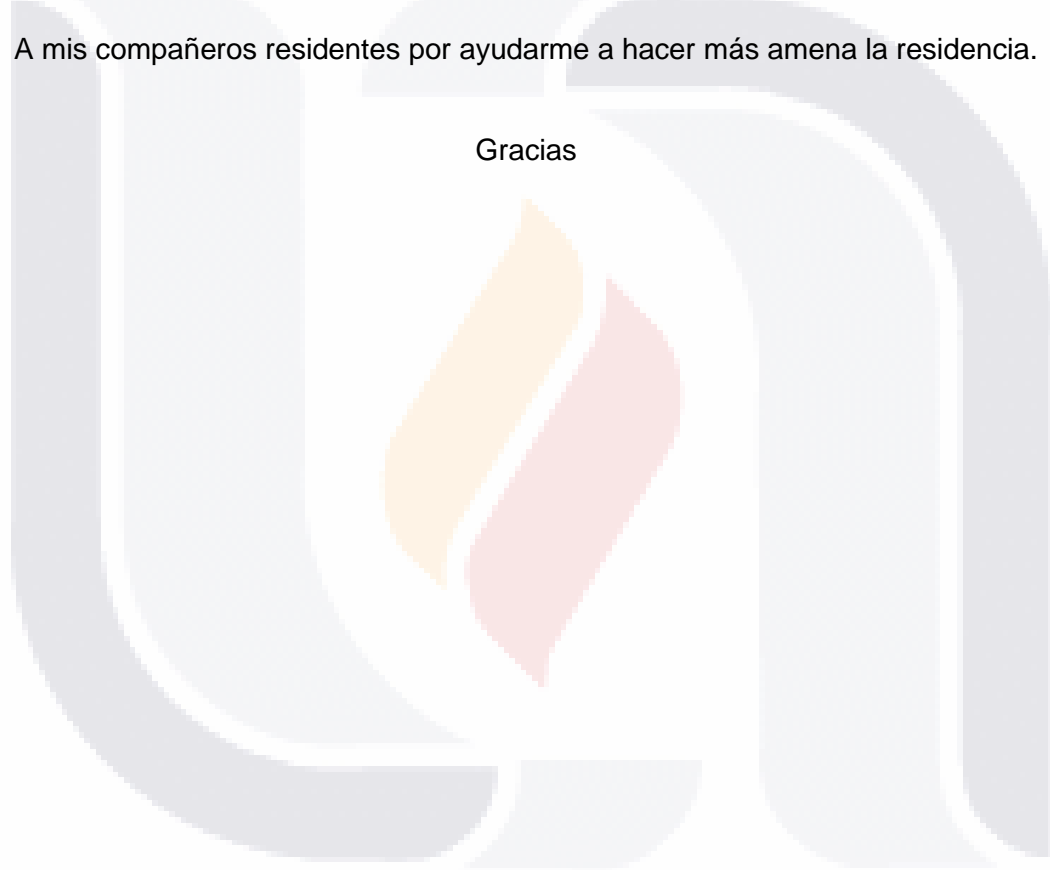
Dedicado a todos los niños a quienes tuve la oportunidad de ayudarlos un poco dentro de su tratamiento.

A mis padres; por darme la oportunidad de estudiar y apoyarme en esta etapa de mi vida.

A mis maestros y asesores, en especial al Doctor Jorge por compartirme su conocimiento y apoyarme en lo necesario dentro de estos 2 años de formación académica.

A mis compañeros residentes por ayudarme a hacer más amena la residencia.

Gracias



INDICE GENERAL

Contenido	Pagina
Índice general	1
Índice de gráficas	2
Resumen	3
Abstract	5
Introducción	7
Marco Teórico	8
Justificación	26
Hipotesis	26
Objetivos	26
Metodología del estudio	26
Tipo de estudio	27
Universo de trabajo	27
Método de selección muestra	27
Criterios de inclusión y exclusión	28
Resultados	30
Discusión	42
Conclusiones	44
Glosario	45
Referencias bibliograficas	47

Índice de gráficas

CONTENIDO

Gráfica 1. Distribución por sexos.	30
Gráfica 2. Distribución de cancer en pacientes con sospecha de infección por SARS COV2.	31
Gráfica 3. Fase de tratamiento.	32
Gráfica 4. Numero de días entre el inicio de síntomas y su ingreso.	33
Gráfica 5.- Porcentaje de pacientes con neutropenia y fiebre.	36
Gráfica 6.- Distribución de foco infeccioso.	37
Gráfica 7.- Pacientes positivos par SARS COV2.	38

Índice de tablas

Tabla 1.- Muestras clínicas para la detección de SARS COV2	20
Tabla 2.- Elevación de anticuerpos IgM e IgG según el tiempo de evolucipon de la infección COVID19	22
Tabla 3.- Signos vitales al ingreso.	34
Tabla 4.- Marcadores biológicos al ingreso.	35
Tabla 5.- Citometria hematica en pacientes positivos para SARS COV2.	39
Tabla 6.- Citometria hematica en pacientes negativos para SARS COV2.	39
Tabla 7.- Citometria hematica en el total de pacientes.	40
Tabla 8.- Marcadores biológicos en pacientes positivos para SARS COV2.	40
Tabla 9.- Marcadores biológicos en pacientes negativos para SARS COV2.	41
Tabla 10.- Marcadores biológicos en pacientes positivos para SARS COV2.	41

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los pacientes con cáncer han sido afectados negativamente por SARS COV2, esto debido a su condición crónica de salud.

Los profesionales de la salud y los pacientes han sido continuamente expuestos a encontrar un balance entre el riesgo y beneficio sobre continuar con el tratamiento en el contexto de incrementar el riesgo de infección por SARS COV2 secundario al estado de inmunosupresión.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico. El estudio abarcó pacientes oncológicos atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo con sospecha y confirmados para infección por SARS COV2 de marzo del 2020 a octubre del 2021.

OBJETIVO: Comparar marcadores inflamatorios entre pacientes con sospecha de infección por SARS COV2 y aquellos positivos confirmados por cualquier método de diagnóstico.

RESULTADOS: En el presente estudio retrospectivo se evaluaron los marcadores biológicos en los pacientes pediátricos con cáncer y que ingresaron con sospecha de infección por SARS-Cov-2, se registraron un total de 28 pacientes en el período comprendido de marzo de 2020 a octubre de 2021. Del total de pacientes el 64.3 % correspondieron al sexo masculino La edad promedió fue de 7.18 ± 4.8 años con un mínimo de 2 años y un máximo de 18 años. La patología más frecuente fue la Leucemia Linfoblástica Aguda con un 75 %. La mayoría 13 pacientes que representa el 46.4 % se encontraba en fase de mantenimiento, 4 pacientes (14.3 %) en inducción a la remisión, 3 en consolidación (10.3 %), todos estos pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, un paciente de recién diagnóstico que se encontraba en citorreducción y 2 pacientes en recaída. En relación a la sintomatología lo mas

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

frecuente que presentaron fue fiebre con un 89.3 %, seguido de tos y rinorrea con un 21.4 %, y diarrea con 17.9 %. Al ingreso a los pacientes se les tomaron laboratorios de biometría hemática, procalcitonina, proteína C reactiva, ferritina, tiempos de coagulación con fibrinógeno, dímero D, pruebas de función hepática, y renal, enzimas musculares. De los 28 pacientes pediátricos con cáncer que ingresaron con sospecha de infección por SARS-Cov-2 solo 8 (28.6 %) fueron positivos. Al analizar las diferentes marcadores biológicos en los pacientes con positivos para SARS-Cov-2 no se encontraron diferencias significativas.

CONCLUSIONES: En este estudio se englobaron un total de 28 pacientes con sospecha para infección por SARS COV2 comprendido entre marzo del 2020 y octubre 2021. De los 28 pacientes con sospecha para infección por SARS COV2, solo el 28% (8) resultaron positivos por los distintos métodos de diagnóstico. Al analizar los diferentes marcadores biológicos entre pacientes positivos y pacientes negativos, no se encontró alguna diferencia significativa en cuanto a sus valores al momento de su ingreso.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cancer patients have been adversely affected by SARS COV2 due to their chronic health condition. Health care professionals and patients have been continuously exposed to find a balance between the risk and benefit of continuing treatment in the context of increased risk of SARS COV2 infection secondary to immunosuppressed status.

METHODOLOGY: A retrospective, descriptive and analytical study was performed. The study included oncology patients attended at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo with suspected and confirmed SARS COV2 infection from March 2020 to October 2021.

OBJECTIVE: To compare inflammatory markers between patients with suspected SARS COV2 infection and those confirmed positive by any diagnostic method.

RESULTS: In the present retrospective study, biomarkers were evaluated in pediatric patients with cancer and admitted with suspected SARS-Cov-2 infection, a total of 28 patients were registered in the period from March 2020 to October 2021. Of the total number of patients, 64.3% were male. The average age was 7.18 ± 4.8 years with a minimum of 2 years and a maximum of 18 years. The most frequent pathology was Acute Lymphoblastic Leukemia with 75 %. The majority 13 patients representing 46.4 % were in maintenance phase, 4 patients (14.3 %) in remission induction, 3 in consolidation (10.3 %), all these patients with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, one newly diagnosed patient who was in cyto-reduction and 2 patients in relapse. The most frequent symptomatology was fever (89.3 %), followed by cough and rhinorrhea (21.4 %) and diarrhea (17.9 %).

On admission the patients underwent blood biometry, procalcitonin, C-reactive protein, ferritin, coagulation time with fibrinogen, D-dimer, liver and kidney function tests, and muscle enzymes. Of the 28 pediatric cancer patients admitted with suspected SARS-Cov-2 infection only 8 (28.6 %) were positive. When analyzing the different biomarkers in patients with positive for SARS-Cov-2 no significant differences were found,

CONCLUSIONS: A total of 28 patients with suspected SARS-Cov-2 infection between March 2020 and October 2021 were included in this study. Of the 28 patients with suspected SARS COV2 infection, only 28% (8) were positive by the different diagnostic methods. When analyzing the different biomarkers between positive and negative patients, no significant difference was found in their values at the time of admission.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer han sido afectados negativamente por SARS COV2, esto debido a su condición crónica de salud. (10)

Los profesionales de la salud y los pacientes han sido continuamente expuestos a encontrar un balance entre el riesgo y beneficio sobre continuar con el tratamiento en el contexto de incrementar el riesgo de infección por SARS COV2 secundario al estado de inmunosupresión. Añadiéndose la disminución en investigación relacionada con estudios clínicos de tratamiento de cáncer. (10)

Recientes estudios revelan el incremento que tienen los pacientes oncológicos para contraer infecciones severas por SARS COV2 con una mayor tasa de mortalidad secundaria a esta infección. (12)

Se ha demostrado que el estado de inmunosupresión ya sea primario o secundario es un factor de riesgo para desarrollar mayor complicación de infección por SARS COV2. (12)

En el caso de los pacientes oncológicos el estado de inmunosupresión es debido a la propia patología de base y secundario al tratamiento inmunosupresor con antineoplásicos.

Las neoplasias tanto solidas como hematológicas tienen dentro de sus complicaciones alteraciones hematológicas como lo son neutropenia, trombocitopenia además de alteraciones mecánicas como daño a las mucosas, siendo ambas alteraciones condicionantes para el desarrollo de infecciones más severa. (11)

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGÍA

Al 3 de diciembre de 2020, la pandemia secundaria a coronavirus 2019 (COVID-19), causante del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha extendido a 220 países, áreas o territorios con más de 63 millones de laboratorios. casos confirmados y más de 1,4 millones de muertes (Organización Mundial de la Salud lo que da lugar a trastornos sociales y económicos generalizados. (1)

El virus se identificó por primera vez en Wuhan, China, después de que se identificara un brote de neumonía de causa desconocida en diciembre de 2019, y la mayoría de los primeros casos informaron exposición a un mercado de animales vivos. (2)

El 31 de diciembre de 2019, China informó del brote a la Organización Mundial de la Salud y poco después, el patógeno responsable fue identificado como un nuevo coronavirus, que se denomina SARS-CoV-2 debido a su similitud de secuencia con el virus que causa el síndrome respiratorio agudo.(SARS). (2)

Los coronavirus causan una amplia gama de enfermedades, que van desde el resfriado común hasta enfermedades graves y mortales. En los últimos 20 años han surgido tres coronavirus que causan enfermedades graves en humanos: el virus que causa el SARS, que surgió en China en 2002; el virus que causa el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), que surgió en la península arábiga en 2012; y el virus que causa COVID-19. (2)

La transmisión de COVID-19 se produce principalmente a través de gotas respiratorias que se forman cuando una persona infectada tose o estornuda y pueden ser inhaladas por personas cercanas que se encuentran a corta distancia (dentro de 2 mts). (2)

El período medio de incubación es de 5 días (rango, 2-14 días).

Los niños suelen ser más susceptibles a las complicaciones de la influenza, sin embargo, hasta ahora, han experimentado tasas más bajas de lo esperado de la enfermedad COVID-19 y las muertes en los niños parecen ser raras. En más de 72 000 casos totales de China, el 1,2% fueron en pacientes de 10 a 19 años, e incluso menos (0,9%) fueron en pacientes menores de 10 años. Solo una muerte en este estudio fue en el rango de edad de la adolescencia y no murió ningún niño en el rango de edad de 0 a 10 años. En un análisis separado de 2143 casos pediátricos confirmados y sospechosos de China, los bebés tenían el mayor riesgo de enfermedad grave (10,6%), en comparación con los niños mayores (4,1% para los de 11 a 15 años; 3,0% entre los de 16 y 15 años) (2)

En México, se han reportado 111 386 casos de COVID-19 en pacientes pediátricos hasta el 18 de abril de 2021, con un total de 422 muertes. El espectro clínico de COVID-19 varía desde enfermedad auto limitada de las vías respiratorias superiores hasta neumonía grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda, además de otras manifestaciones, como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños. (3)

MICROBIOLOGÍA

La aparición de nuevos coronavirus puede haber sido posible debido a que se mantienen múltiples coronavirus en su huésped natural, lo que podría haber favorecido la probabilidad de recombinación genética.

La alta diversidad genética y la capacidad de infectar múltiples especies son el resultado de mutaciones de alta frecuencia, que ocurren debido a la inestabilidad de las ARN polimerasas dependientes de ARN junto con tasas más altas de recombinación de ARN homólogo. Identificar el origen del SARS-CoV-2 y la evolución del patógeno será útil para la vigilancia de enfermedades (12), el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos y la prevención de nuevas epidemias (4)

Recientemente, se sospechaba que las personas con infecciones asintomáticas transmitían el virus, lo que aumenta aún más la complejidad de la dinámica de transmisión de la enfermedad en las infecciones por COVID-19. (4)

La comparación del genoma del SARS-CoV-2 con el del SARS reveló que la secuencia que codifica la proteína de pico, con una longitud total de 1273 aminoácidos, mostraba 27 sustituciones de aminoácidos. Seis de estas sustituciones están en la región del dominio de unión al receptor y otras seis sustituciones están en el subdominio subyacente.

Los análisis filogenéticos han revelado que el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con dos coronavirus similares al SARS derivados del murciélago. (4)

SARS COV2

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo que tienen una amplia y promiscua gama de huéspedes naturales y afectan a múltiples sistemas (23, 24). Los coronavirus pueden causar enfermedades clínicas en humanos que pueden extenderse desde el resfriado común hasta enfermedades respiratorias más graves como el SARS y el MERS. (4)

Los coronavirus poseen un genoma de ARN de sentido positivo, monocatenario y no segmentado de alrededor de 30 kb..

El genoma del SARS-CoV-2 tiene una longitud de 29.891 pb, con un contenido de GC del 38% (31). Estos virus están rodeados por una envoltura que contiene nucleocápside viral. Las nucleocápsides en los CoV están dispuestas en simetría helicoidal, lo que refleja un atributo atípico en los virus de ARN de sentido positivo. Las micrografías electrónicas de SARS-CoV-2 revelaron un contorno esférico divergente con cierto grado de pleomorfismo, diámetros de virión que varían de 60 a 140 nm y picos distintos de 9 a 12 nm, lo que le da al virus la apariencia de una corona solar. (4)

Según la caracterización molecular, el SARS-CoV-2 se considera un nuevo Betacoronavirus perteneciente al subgénero Sarbecovirus. Algunos otros virus zoonóticos

críticos (Coronavirus relacionado con MERS y Coronavirus relacionado con SARS) pertenecen al mismo género. Sin embargo, el SARS-CoV-2 se identificó como un virus distinto según el porcentaje de identidad con otros Betacoronavirus. (4)

S glicoproteína

La proteína del coronavirus S es una proteína transmembrana viral de clase I multifuncional de gran tamaño. El tamaño de esta proteína S varía de 1.160 aminoácidos (IBV, virus de la bronquitis infecciosa, en aves de corral) a 1.400 aminoácidos (FCoV, coronavirus felino). Se encuentra en un trímero en la superficie del virión, lo que le da al virión una apariencia de corona o corona. Funcionalmente, es necesario para la entrada de las partículas infecciosas del virión en la célula a través de la interacción con varios receptores celulares del huésped (4).

Actúa como un factor crítico para el tropismo tisular y la determinación del rango de hospedadores. En particular, la proteína S es una de las proteínas inmunodominantes vitales de los coronavirus capaces de inducir respuestas inmunitarias del huésped. (4)

Proteína M

La proteína M es la proteína viral más abundante presente en la partícula del virión, dando una forma definida a la envoltura viral. Se une a la nucleocápside y actúa como un organizador central del ensamblaje del coronavirus. Las proteínas del coronavirus M son muy diversas en contenido de aminoácidos, pero mantienen una similitud estructural general dentro de diferentes géneros. La proteína M tiene tres dominios transmembrana, flanqueados por un extremo amino corto fuera del virión y un extremo carboxi largo dentro del virión. En general, el andamio viral se mantiene mediante la interacción MM. (4)

Proteína E

La proteína E del coronavirus es la más enigmática y más pequeña de las principales proteínas estructurales. Desempeña un papel multifuncional en la patogénesis, el ensamblaje y la liberación del virus. Es un pequeño polipéptido integral de membrana que actúa como viroporina. La inactivación o ausencia de esta proteína está relacionada con la virulencia alterada de los coronavirus debido a cambios en la morfología y el tropismo. La proteína E consta de tres dominios, a saber, un extremo amino hidrófilo corto, un dominio transmembrana hidrófobo grande y un dominio C-terminal eficiente. La proteína SARS-CoV-2 E revela una constitución de aminoácidos similar sin ninguna sustitución.(4)

Proteína N

La proteína N del coronavirus es polivalente. Entre varias funciones, desempeña un papel en la formación de complejos con el genoma viral, facilita la interacción de la proteína M necesaria durante el ensamblaje del virión y mejora la eficiencia de transcripción del virus. Contiene tres dominios muy conservados y distintos, a saber, un NTD, un dominio de unión a ARN o una región enlazadora (LKR) y un CTD. El NTD se une al extremo 3' del genoma viral, quizás a través de interacciones electrostáticas, y presenta grandes divergencias tanto en longitud como en secuencia.

Modula la respuesta antiviral del huésped al actuar como antagonista del interferón (IFN) y la interferencia del ARN. (4)

Aunque las personas de todas las edades y sexos son susceptibles al COVID-19, las personas mayores con una enfermedad crónica subyacente tienen más probabilidades de infectarse gravemente. Recientemente, se descubrió que los individuos con infección asintomática también actúan como fuente de infección para individuos susceptibles. Tanto los pacientes asintomáticos como los sintomáticos secretan cargas virales similares, lo que indica que la capacidad de transmisión de los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos es muy alta. (4)

Coronavirus en humanos: COVID-19

La infección por coronavirus en humanos se asocia comúnmente con enfermedades respiratorias de leves a graves, con fiebre alta, inflamación severa, tos y disfunción de órganos internos que incluso puede conducir a la muerte.

La mayoría de los coronavirus identificados causan el resfriado común en los seres humanos. Sin embargo, esto cambió cuando se identificó el SARS-CoV2.

Se sugiere que el modo de transmisión de COVID-19 es principalmente de persona a persona a través del contacto directo, aerosoles y fómites.

Estudios recientes han demostrado que el virus podría permanecer viable durante horas en aerosoles y hasta días en superficies; Por lo tanto, la contaminación por aerosoles y fómites podría desempeñar un papel importante en la transmisión del SARS-CoV-2. (4)

PATOLOGÍA CLÍNICA DEL SARS-CoV-2 (COVID-19)

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 también se denomina neumonía contagiosa específica grave (SSCP), neumonía de Wuhan y, recientemente, COVID-19. En comparación con el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 tiene una patogenicidad menos grave pero tiene una capacidad de transmisión superior, como lo demuestra el número rápidamente creciente de casos de COVID-19.

Se encontró que el período de incubación del SARS-CoV-2 en grupos familiares era de 3 a 6 días. Se encontró que el período medio de incubación de COVID-19 fue de 6,4 días, con un rango de 2,1 a 11,1 días. (4)

Independientemente del tipo de coronavirus, las células inmunes, como los mastocitos, que están presentes en la submucosa del tracto respiratorio y la cavidad nasal se consideran la principal barrera contra este virus. (4)

Respuesta primaria a la infección por SARS-CoV-2

Luego que el virus entra a la célula, el ácido ribonucleico genómico funciona como lo hace un patrón molecular asociado a patógeno que interactúa con receptores de reconocimiento de patrones de los que destacan los receptores tipo Toll, el RIG-I-MDA5, que conduce a la activación de la cascada de señalización protagonizada por NF-κB e IRF3. En los núcleos, estos factores de transcripción inducen la expresión de IFN (interferón) tipo I y otras citosinas proinflamatorias. Estas respuestas iniciales comprenden la primera línea de defensa contra la infección viral en el sitio de entrada. (5)

El SARS-CoV-2 tiene la característica de inducir respuestas aberrantes del interferón, principalmente tardías, que ocasionan la pérdida de control viral en fase temprana de la infección de hasta 48 h. (5)

La célula huésped sufre piroptosis, que es un tipo de muerte celular programada, que se ve comúnmente con los virus citopáticos en donde la activación de la caspasa 1 genera la liberación de patrones moleculares asociados con daño, incluidos ATP, ácidos nucleicos. (5)

Respuesta adaptativa a la infección por SARS-CoV-2

Es probable que al igual que SARS CoV, el SARS-CoV-2 infecte linfocitos T, macrófagos y células dendríticas derivadas de monocitos. La destrucción directa de los linfocitos por el virus podría contribuir a la linfopenia observada en pacientes.

Los linfocitos T CD4 + y T CD8 + en particular, juegan un papel antiviral significativo al equilibrar el combate contra los patógenos con riesgo de autoinmunidad o inflamación abrumadora. Los T CD4 + promueven la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la activación de células B, T-dependientes. Los linfocitos T CD8 + son citotóxicos y pueden matar a las células infectadas por virus; estos representan, aproximadamente, 80% del total de células infiltrativas en el intersticio pulmonar y

desempeñan un papel vital en la eliminación de coronavirus en las células infectadas, induciendo lesiones inmunológicas graves. (6)

Síndrome de liberación o tormenta de citocinas en el síndrome de activación de macrófago (SAM) secundaria a la infección por SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un tipo de virus citopático que induce lesiones y muerte celular y de tejidos como parte de su ciclo replicativo. Causa alta actividad de piroptosis con fuga vascular asociada. secundaria (sHLH), es un síndrome inflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitocinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. Se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en 3.7 a 4.3% de los casos con septicemia. Se caracteriza por fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. (6)

La afectación pulmonar (incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda o SDRA) ocurre, aproximadamente, en 50%, conduce a edema pulmonar y daños en el hígado, corazón y riñones. Estos síntomas se asocian con la tormenta de citocinas. (6)

La elevación sostenida de IL-6 e IL-1, además proteína C reactiva (PCR) muy elevada e hiperferritinemia, es decisiva para el diagnóstico. (6)

El SARS-CoV-2 invade el parénquima pulmonar y provoca una inflamación intersticial grave de los pulmones. Esto es evidente en las imágenes de tomografía computarizada como opacidad en vidrio deslustrado en los pulmones. Esta lesión afecta inicialmente a un solo lóbulo, pero luego se expande a múltiples lóbulos pulmonares. (4)

La evaluación histológica de las muestras de biopsia pulmonar obtenidas de pacientes infectados con COVID-19 reveló daño alveolar difuso, exudados de fibromixioide celular,

formación de membranas hialinas y descamación de neumocitos, indicativos de síndrome de dificultad respiratoria aguda. (4)

También se encontró que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 a menudo tienen linfocitopenia con o sin anomalías leucocitarias. El grado de linfocitopenia da una idea del pronóstico de la enfermedad, ya que se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad. (4)

La infección por COVID-19 se asoció con neumonía y algunos desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los índices de bioquímica sanguínea, como albúmina, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, linfocitos y neutrófilos dan una idea de la gravedad de la enfermedad en la infección por COVID-19. (4)

Durante el COVID-19, los pacientes pueden presentar leucocitosis, leucopenia con linfopenia (244), hipoalbuminemia y aumento de lactato deshidrogenasa, aspartato transaminasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina y, en particular, dímero D. (4)

DEFINICION DE CASOS

Caso sospechoso: persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya tenido, al menos, dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Disnea (dato de gravedad)
- Artralgias
- Mialgias
- Odinofagia-ardor faríngeo
- Rinorrea

- Conjuntivitis
- Dolor torácico

*En menores de cinco años la irritabilidad puede sustituir a la cefalea. (5)

Caso de infección respiratoria aguda grave: toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de enfermedad respiratoria leve y, además, tenga dificultad para respirar y esté hospitalizado. (5)

Caso confirmado: persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE. (5)

CUADRO CLINICO

Con el fin de tener criterios homogéneos de COVID-19 enfermedad, se clasifica en:

Infección asintomática (infección silente): niños con prueba positiva para SARS-CoV-2, sin evidencia de síntomas clínicos o de alteraciones radiológicas.

Enfermedad leve: infección de vías respiratorias superiores. Pacientes sintomáticos que cumplen con la definición de caso para COVID-19. Síntomas inespecíficos: fiebre, fatiga, tos (con o sin expectoración), dolor de garganta, anorexia, malestar general, dolores musculares, disnea, congestión nasal, cefalea, mialgias. Menos frecuente: diarrea, náusea y vómito. Sin evidencia de neumonía viral, hipoxia o sepsis. La mayoría se recupera en una a dos semanas. (8)

Enfermedad moderada - neumonía

a) Adolescente: con o sin fiebre. Datos clínicos de neumonía no severa: tos, aumento en la frecuencia respiratoria acorde con la edad. El diagnóstico es clínico.

No hay datos de neumonía severa ni de necesidad de administrar oxígeno. (8)

b) Niños: datos clínicos de neumonía no severa (tos, dificultad para respirar, respiración acelerada, tiraje intercostal). Sin datos de neumonía severa.

Los estudios de imagen (placa de tórax, ultrasonido, tomografía) confirman el diagnóstico y permiten detectar complicaciones. (8)

Enfermedad severa-neumonía severa

Adolescente: Datos clínicos de neumonía: fiebre, tos, disnea, aumento en la frecuencia respiratoria acorde con la edad más una de las siguientes:

- Frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Saturación de oxígeno menor de 90% respirando al aire ambiente.

Niños: Datos clínicos de neumonía (tos o dificultad para respirar) más alguno de los siguientes datos:

- Cianosis central.
- Saturación de oxígeno menor de 90%.
- Dificultad respiratoria (quejido, uso de
- Músculos accesorios, taquipnea).
- Apneas intermitentes.

Datos de alarma: intolerancia a la vía oral, signos de deshidratación, alteración del estado de conciencia (somnolencia, letargo, coma), crisis convulsivas

- Respiraciones rápidas.

El diagnóstico más común en COVID-19 severa es la neumonía grave.

Los estudios de imagen (placa de tórax, ultrasonido, tomografía), confirman el diagnóstico de la neumonía y permiten detectar complicaciones. (8)

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de ARN pueden confirmar el diagnóstico de casos de SARS-CoV-2 con RTPCR en tiempo real o secuenciación de próxima generación. En la actualidad, las técnicas de detección de ácidos nucleicos, como la RT-PCR, se consideran un método eficaz para confirmar el diagnóstico en casos clínicos de COVID-19. (4)

Los ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 se pueden detectar a partir de muestras como líquido de lavado broncoalveolar, esputo, hisopado nasal, muestra de biopsia con cepillo de fibrobroncoscopio, hisopado faríngeos, heces, sangre y orina, con diferentes niveles de sensibilidad y especificidad.

La carga viral alcanzó su punto máximo alrededor de 5 a 6 días después del inicio de los síntomas. (4)

Se ha demostrado que la carga viral es más alta en los hisopados nasales que en los hisopados faríngeos obtenidos de pacientes sintomáticos de COVID-19. Inicialmente se pensó que la carga viral estaría asociada con malos resultados, algunos informes de casos han mostrado individuos asintomáticos con cargas virales elevadas. (4)

Muestra	Recomendación ^a
Esputo líquido de lavado broncoalveolar	---
Hisopos nasales	---
Biopsia con cepillo de fibrobroncoscopio	--
Hisopos faríngeos	--
Heces	-
Sangre	-
Orina	-

Tabla 1.- Muestras clínicas para la detección de SARS COV2

---, fuerte; -, moderado; -, débil.

La presencia de SARS-CoV-2 en muestras fecales ha planteado graves problemas de salud pública. Además de la transmisión directa que ocurre principalmente a través de gotas al estornudar y toser, otras rutas, como la excreción fecal y la contaminación ambiental y por fómites, están contribuyendo a la transmisión y diseminación del SARS-CoV-2. (4)

Por lo tanto, el SARS-CoV-2 tiene todas las posibilidades de transmitirse a través de este método. La transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2, particularmente en regiones con bajos estándares de higiene y saneamiento deficiente, puede tener graves consecuencias con respecto a la alta propagación de este virus. (4)

Las técnicas de muestreo del tracto respiratorio inferior, como lo son aspirado de líquido de lavado broncoalveolar, se considera el método de elección, debido a su mayor tasa positiva en la prueba de ácido nucleico. (4)

El diagnóstico de COVID-19 se puede realizar mediante el uso de muestras de las vías respiratorias superiores recolectadas con hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos. (4)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Se ha encontrado que los hisopados anales dieron resultados positivos en mayor medida que los hisopados orales en las últimas etapas de la infección. Por lo tanto, se debe tener cuidado al dar de alta a cualquier paciente infectado con COVID-19 basándose en los resultados negativos de la prueba de hisopado oral debido a la posibilidad de transmisión fecal-oral. (4)

Se dice que un caso sospechoso de infección por COVID-19 se confirma si el hisopado del tracto respiratorio o las muestras de sangre dan positivo para el ácido nucleico del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o mediante la identificación de la secuencia genética en el tracto respiratorio. Se confirmará que el paciente está curado cuando dos hisopados bucales posteriores sean negativos. (4)

También se ha observado que el cribado inicial de pacientes con COVID-19 infectados mediante RT-PCR puede dar resultados negativos incluso si tienen hallazgos sugestivos de infección en tomografía de tórax. (4)

Por este motivo, para el diagnóstico preciso de COVID-19, se requiere una combinación de pruebas de hisopado repetidas usando RT-PCR y tomografía computarizada para prevenir la posibilidad de resultados falsos negativos durante la detección de enfermedades. (4)

RT-PCR es la prueba más utilizada para diagnosticar COVID-19. (4)

Detección de IgA, IgM, IgG o anticuerpos totales

Este tipo de pruebas permite detectar si en el plasma o suero de los pacientes ya se formaron anticuerpos IgM e IgG contra el virus SARS-Cov-2.

Por las fechas en los que se elevan dichas inmunoglobulinas vale la pena reforzar que este tipo de estudios no sirven para la fase aguda porque se incrementan después del día 10 de la enfermedad. (7)

En la actualidad existen dos técnicas para medir anticuerpos:

1. Prueba de ELISA.
2. Pruebas rápidas de inmunocromatografía.

La mediana del tiempo de seroconversión para anticuerpos totales (Ab), desde el inicio de los síntomas, es el día 11, para IgM el día 12 y para IgG el día 14. La existencia de anticuerpos fue menor de 40% entre los pacientes en la primera semana desde el inicio, y aumentó rápidamente a 100% (Ab), 94.3% (IgM) y 79.8% (IgG) a partir del día 15 después del inicio de los síntomas. Con base en estos resultados, la detección de IgM sería ligeramente más temprana que la de IgG. (7)

Días después del inicio de los síntomas	Ig M. Núm. +	Sensibilidad	IgG Núm. +	Sensibilidad
1-7	27	28.70%	18	19%
8-14	99	73.30%	73	54%
15-39	83	94%	71	79.80%

Tabla 2.- Elevación de anticuerpos IgM e IgG según el tiempo de evolución de la infección COVID19

La infección por SARS-CoV-2 también se puede confirmar mediante aislamiento y cultivo.

Se descubrió que el cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas es útil para aislar el SARS-CoV-2 (4)

La tomografía de tórax es una herramienta de diagnóstico ideal para identificar la neumonía viral secundaria a infección por SARS COV2. La sensibilidad de la tomografía de tórax es muy superior a la del cribado con rayos X. Los hallazgos de la tomografía de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tórax asociados con los pacientes infectados con COVID-19 incluyen: infiltración en parches característica que luego progresa a opacidades en vidrio despolido. (4)

Las primeras manifestaciones de la neumonía por COVID-19 pueden no ser evidentes en la radiografía de tórax. En tales situaciones, se puede realizar una tomografía de tórax, ya que se considera altamente específico para la neumonía COVID-19. Aquellos pacientes que tienen neumonía por COVID-19 exhibirán la opacidad típica de vidrio despolido. (4)

Las anomalías observadas en la tomografía de tórax asociadas con infección por COVID-19 también se han observado incluso en pacientes asintomáticos. Estas anomalías progresan desde las opacidades unilaterales focales iniciales hasta las bilaterales difusas en vidrio despolido y progresarán o coexistirán con cambios de consolidación pulmonar en 1 a 3 semanas. (4)

TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento antiviral específico autorizado para las infecciones por SARS-CoV2, el enfoque principal en los entornos clínicos sigue siendo la disminución de los signos clínicos.

Los fármacos eficaces para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 incluyen remdesivir, lopinavir / ritonavir solo o en una mezcla con interferón beta, plasma convalescente y anticuerpos monoclonales. Sin embargo, las cuestiones de eficacia y seguridad de estos fármacos requieren ensayos clínicos adicionales. (4)

Además, el uso de hidroxiclороquina y tocilizumab por su posible papel inmunomodulador la respuesta inflamatoria y su efecto antiviral se ha propuesto y discutido en muchos artículos de investigación. Aún así, no se han publicado ensayos clínicos que validen su uso rutinario. (4)

Actualmente, el tratamiento principal para los pacientes con SARS-CoV-2 con criterios de severidad que ingresan en hospitales incluye ventilación mecánica, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) así como tratamiento sintomático y de soporte.

Además, los inhibidores de la síntesis de ARN (lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato), remdesivir, inhibidores de la neuraminidasa, péptido (EK1), fármacos antiinflamatorios, abidol podrían ayudar en el tratamiento. Sin embargo, se están llevando a cabo más ensayos clínicos sobre su seguridad y eficacia . (4)

Los agentes terapéuticos que tienen actividad contra el SARS-CoV-2 pueden clasificarse ampliamente en tres categorías: medicamentos que bloquean la entrada del virus en la célula huésped, medicamentos que bloquean la replicación viral así como su supervivencia dentro de la célula huésped y medicamentos que atenúan el virus. respuesta inmune exagerada del huésped. (4)

Una tormenta de citocinas inflamatorias se observa comúnmente en pacientes con COVID-19 en estado crítico. Por este motivo pueden beneficiarse del uso de un tratamiento antiinflamatorio oportuno. (4)

Los fármacos antiinflamatorios como glucocorticoides, inhibidores de citocinas, inhibidores de JAK debe realizarse solo después de analizar la relación riesgo / beneficio en pacientes con COVID-19. (4)

Hay muy poca información con respecto a los antiinflamatorios no esteroideos en personas que sufren la enfermedad.¹¹ En Francia, al inicio de la pandemia, se reportó que estos agentes podían tener un efecto negativo con base en las observaciones de un grupo pequeño de enfermos. Las autoridades inglesas respaldaron esta idea. Sin embargo, no existe hasta el momento estudio alguno que compruebe la teoría. (9)

El tratamiento con células madre mesenquimales ha sido otra estrategia que al momento ha sido utilizada debido a su efecto inmunomodulador, disminuyendo la tormenta de citocinas en casos de infección grave. (4)

ANTICUERPOS MONOCLONALES

La exploración de anticuerpos completamente humanos (anticuerpos de cadena sencilla humana; HuscFvs) o nanocuerpos humanizados (anticuerpos de dominio único; sdAb, VH / VHH) podría ayudar a bloquear la replicación del virus, ya que estos agentes pueden atravesar las membranas celulares infectadas por el virus y puede interferir con las características biológicas de las proteínas del virus en replicación. (4)

Impacto actual en la atención e investigación de oncología pediátrica

La investigación del cáncer pediátrico se ha visto interrumpida significativamente por la pandemia COVID-19. Las interrupciones incluyen interrupciones tanto en la investigación científica básica como en la clínica, la realización de solo investigaciones de laboratorio esenciales, la apertura limitada o diferida de nuevos ensayos clínicos de intervención y no intervención, la recopilación y notificación de datos retrasados o diferidos y la reducción de ingresos para apoyar la investigación. (14)

Es importante destacar que la industria tiene un papel vital en el apoyo a la investigación del cáncer pediátrico a través del descubrimiento de fármacos, la investigación de laboratorio y el desarrollo conjunto y el apoyo a los ensayos clínicos. Los desafíos actuales que enfrenta la industria incluyen la reducción de la fuerza laboral disponible, la reasignación de recursos para enfocarse en la evaluación de presupuestos contratados para el descubrimiento de nuevos fármacos. (14)

JUSTIFICACIÓN:

El hospital centenario Miguel Hidalgo es centro de referencia de esta zona para el tratamiento de pacientes oncológicos.

Uno de los principales motivos de retraso en el tratamiento ha sido la infección por SARS COV2, pudiendo repercutir en el pronóstico de estos pacientes al tener mayor riesgo de desarrollar quimio resistencia y recaída.

HIPOTESIS:

Los marcadores inflamatorios como lo son ferritina, dimero D, fibrinógeno pueden servir como predictor de positividad para SARS COV2

OBJETIVOS:

PRIMARIO: Comparar marcadores inflamatorios entre pacientes con sospecha de SARS COV2 y aquellos positivos.

SECUNDARIOS:

- Determinar el promedio de días de hospitalización.

METODOLOGÍA:

Tipo de estudio: Retrospectivo, descriptivo y analítico

TIEMPO Y LUGAR:

Departamento de Oncología Pediátra del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, de Marzo 2020 a octubre del 2021.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico.

UNIVERSO:

- Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico de patología oncológica del 2019 al 2021 en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo que hayan sido sospechosos o positivos para infección por SARS COV2

TAMAÑO DE MUESTRA:

Se incluyeron la totalidad de pacientes que fueron sospechosos para infección por SARS COV2 en el periodo comprendido de marzo 2020 a octubre 2021.

TIPO DE MUESTREO:

Se incluyeron la totalidad de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó revisión de los expedientes impresos de los pacientes incluidos en el estudio, con captura de datos mediante hoja de recolección.

Se tomaron datos demográficos como edad, inicio de síntomas, diagnóstico, fase de tratamiento, marcadores bioquímicos

MÉTODO ESTADÍSTICO:

- Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión.
- Se utilizó el paquete SPSS versión 24.

- Para las diferencias en variables cuantitativas y/o cualitativas se utilizó, estadística paramétrica o no paramétrica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

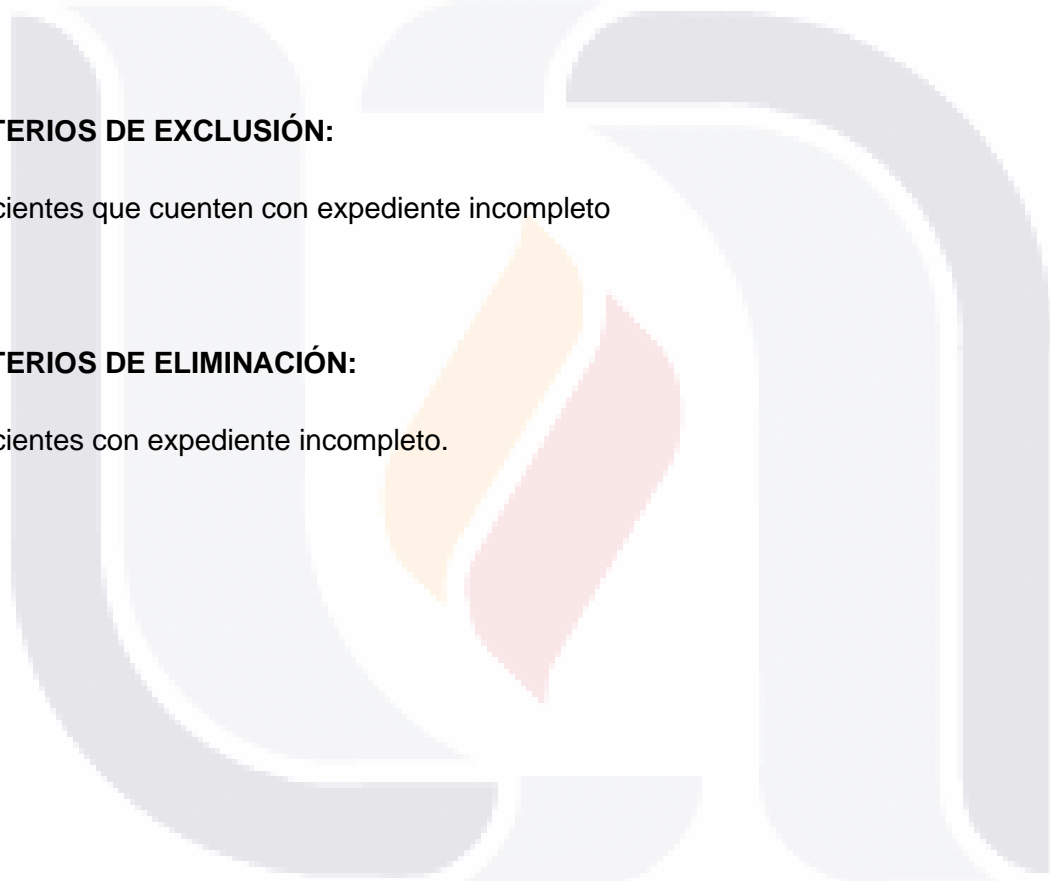
- - Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico de patología oncológica del 2019 al 2021 en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo que hayan sido sospechosos o positivos para infección por SARS COV2

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que cuenten con expediente incompleto

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes con expediente incompleto.



ASPECTOS ÉTICOS

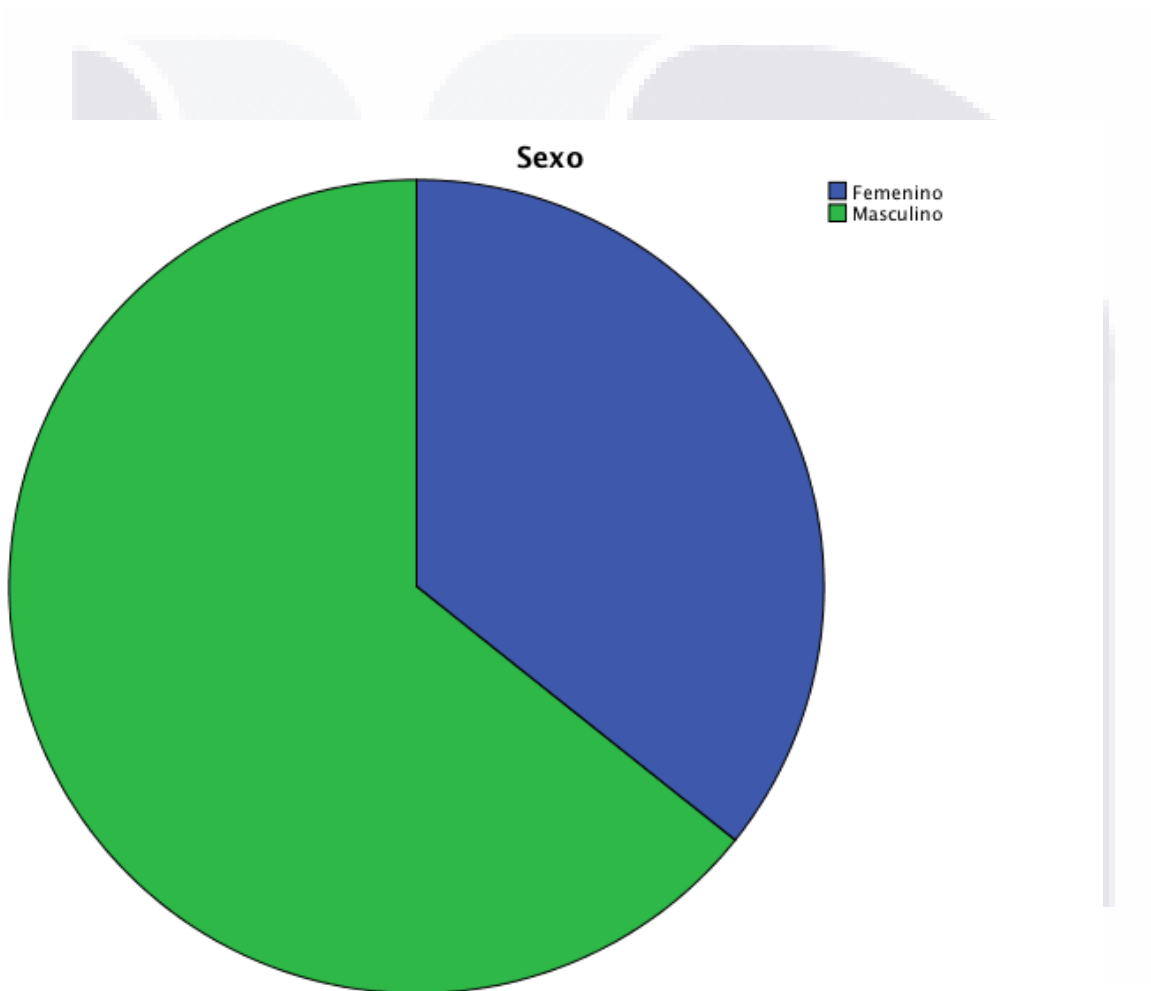
El presente ensayo clínico fue revisado y aprobado por el comité de investigación/ética del CHMH previo a su ejecución con el número de aprobación 2019-R-14, actualmente se cuenta con el consentimiento de la asesoría para la continuidad de esta segunda versión.

*Los autores no contaron con ningún conflicto de interés



RESULTADOS

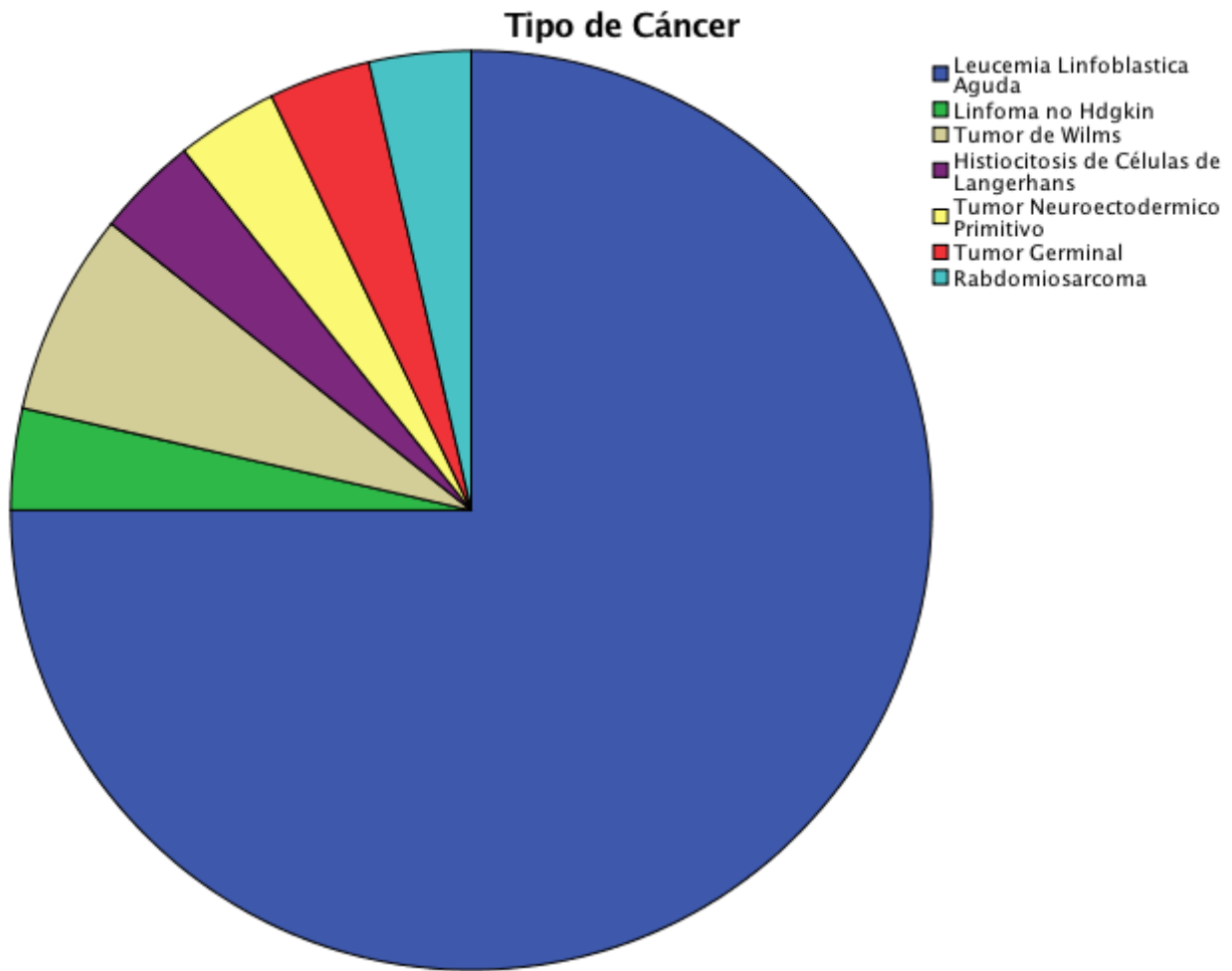
En el presente estudio retrospectivo se evaluaron los marcadores biológicos en los pacientes pediátricos con cáncer y que ingresaron con sospecha de infección por SARS-Cov-2, se registraron un total de 28 pacientes en el período comprendido de marzo de 2020 a octubre de 2021. Del total de pacientes el 64.3 % correspondieron al sexo masculino. Grafica 1.



Grafica 1. Distribución por sexo de los 28 pacientes pediátricos con sospecha de Infección por SAR-Cov-2.

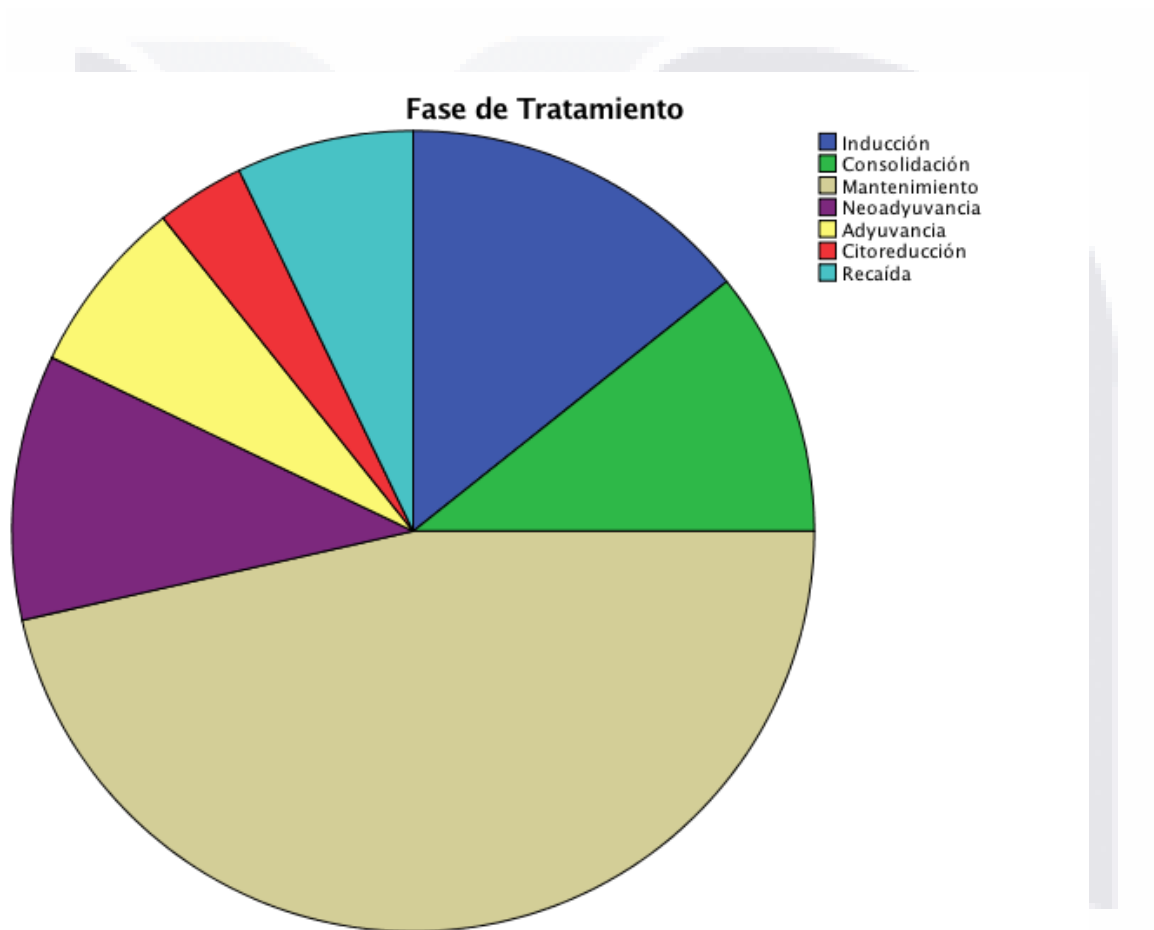
La edad promedió fue de 7.18 ± 4.8 años con un mínimo de 2 años y un máximo de 18 años.

La distribución por tipo de cáncer se muestra en la grafica 2 donde lo más frecuente fue la Leucemia Linfoblástica Aguda con un 75 %, la fase de tratamiento en la cual se encontraban al momento del ingreso se muestra en la grafica 3.



Grafica 2. Distribución de cáncer en los pacientes que ingresaron con sospecha de infección por SARS-Cov-2

La fase de tratamiento en la cual se encontraban los pacientes al momento del ingreso se muestra en la figura 3. La mayoría 13 pacientes que representa el 46.4 % se encontraba en fase de mantenimiento, 4 pacientes (14.3 %) en inducción a la remisión , 3 en consolidación (10.3 %), todos estos pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, un paciente de recién diagnóstico que se encontraba en citorreducción y 2 pacientes en recaída.



Grafica 3. Fase de tratamiento en la cual se encontraban los pacientes pediátricos que ingresaron con sospecha de infección por SARS-Cov-2.

Los familiares de los pacientes con cáncer edad pediátrica acuden en forma temprana al servicio de urgencias en forma inmediata cuando presentan algún alteración por lo que, la mayoría de los pacientes (53.6 %) acudieron dentro de las primeras 24 hrs posterior a presentar alguna manifestación clínica, el máximo de días que pasaron desde la aparición de síntomas al ingreso fue de 7 día, grafica 4



Grafica 4. Números de días que pasaron desde el inicio de síntomas al ingreso al servicio de urgencias en los pacientes pediátricos que ingresaron con sospecha de infección por SARS-Cov-2.

En relación a la sintomatología lo mas frecuente que presentaron fue fiebre con un 89.3 %, seguido de tos y rinorrea con un 21.4 %, y diarrea con 17.9 %. Otra de la sintomatología que presentaron fueron cefalea, vómito, dolor abdominal, escalofríos, disfagia.

Al ingreso a los pacientes se les tomaron laboratorios de biometría hemática, procalcitonina, proteína C reactiva, ferritina, tiempos de coagulación con fibrinógeno, dímero D, pruebas de función hepática, y renal, enzimas musculares. Tabla 2

De los signos vitales se registraron la fiebre, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación los resultados se muestran en la tabla 3.

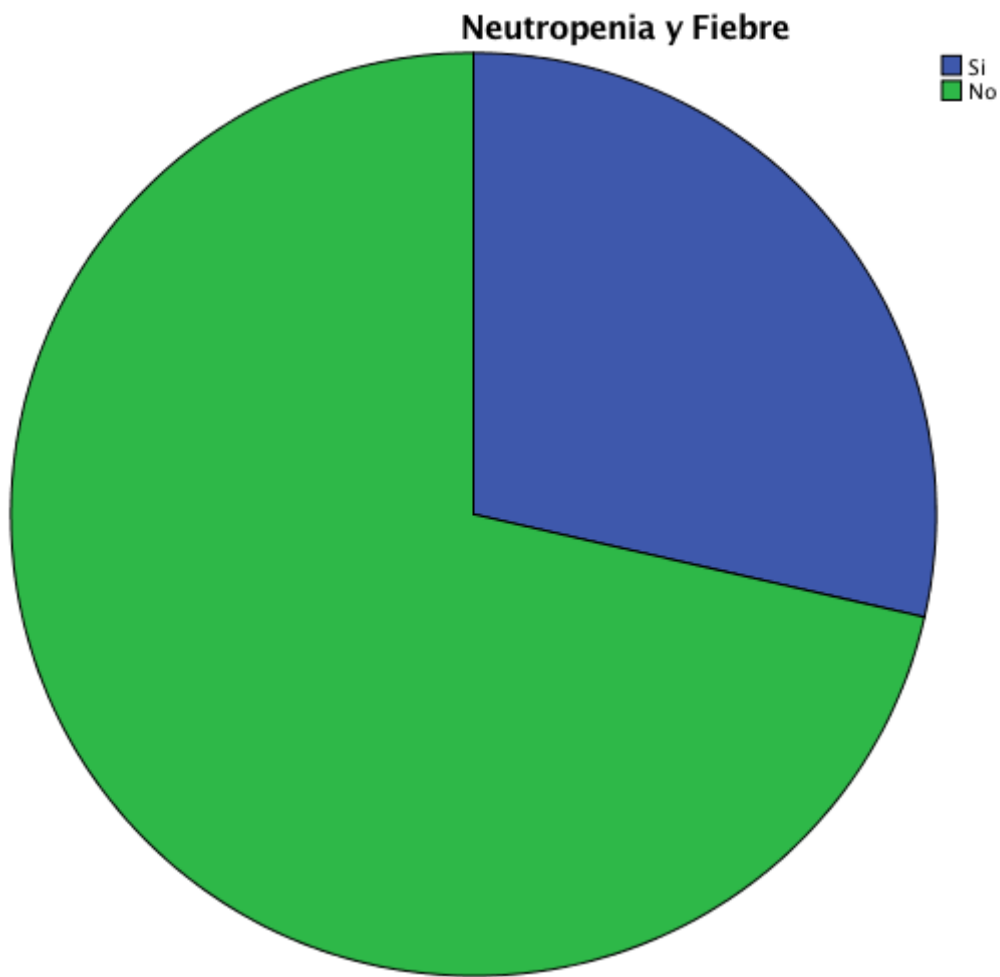
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Temperatura	36	38.8	37.36	0.8611
Frecuencia Cardíaca	84	162	125.21	23.151
Frecuencia Respiratoria	18	40	26.32	5.250
Saturación de O2	87	98	94.93	2.567

En la tabla 3 se muestran los valores de los diferentes signos vitales a su ingreso

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Leucocitos	550	25620	6450,00	7009,473
Linfocitos	100	11030	1715,21	2673,839
Neutrófilos Absolutos	20	18080	3535,75	5031,606
Hemoglobina	6,5	18,1	11,007	2,8004
Plaquetas	10000	353000	170607,14	115611,847
Proteína C Reactiva	5,0	446,0	78,556	105,7451
Ferritina	148	5700	1327,88	1408,121
Dimero D	98	14812	1932,54	3002,940
Fibrinogeno	140	740	459,50	147,312
TP	11,0	38,0	14,740	5,0756
TTP	26,0	76,6	37,540	9,8978

Tabla 4: Marcadores biológicos al ingreso.

Como se comentó anteriormente de la sintomatología más frecuente la fiebre se presentó en 26 pacientes de estos pacientes con fiebre el 28.6 % (8 pacientes) ingresaron por diagnóstico de neutropenia y fiebre grafica 5. El 100 % de los pacientes recibieron antibiótico en diferentes combinaciones.



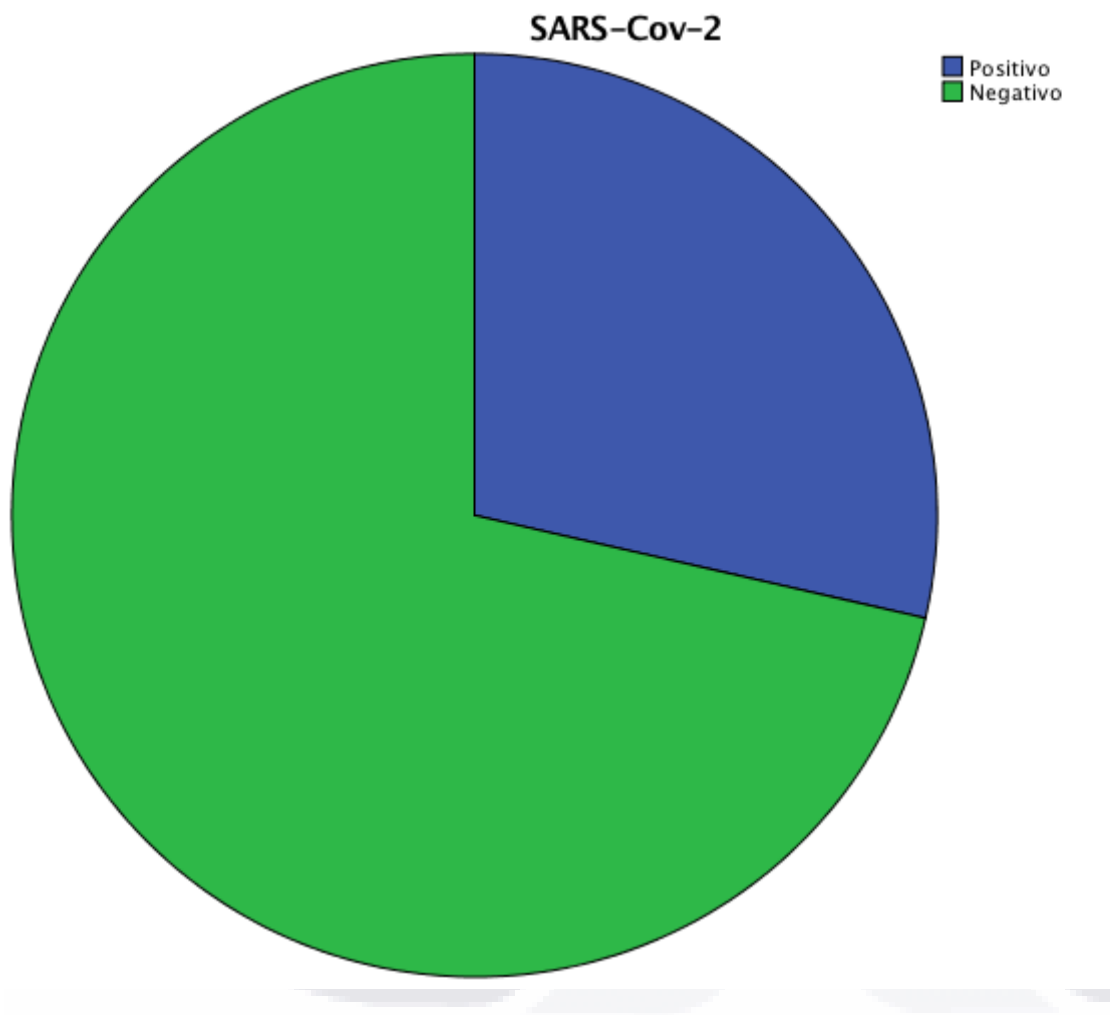
Grafica 5. Porcentaje de pacientes con cuadro de neutropenia y fiebre que ingresaron al servicio de urgencias con sospecha de infección por SARS-Cov-2.

El total de pacientes en 10 (35.7 %) presentaron un foco infeccioso en la grafica 6 se muestra el tipo de infección que presentaron estos días pacientes donde lo más frecuente fueron gastroenteritis 3 casos, seguidos de neumonía no COVID y rinofaringitis.



Grafica 6. Distribución de focos infecciosos presentes en pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con sospecha de infección por SARS-Cov-2.

De los 28 pacientes pediátricos con cáncer que ingresaron con sospecha de infección por SARS-Cov-2 solo 8 (28.6 %) fueron positivos



Grafica 7. Pacientes que resultaron positivos que ingresaron al servicio de urgencias con sospecha de infección por SARS-Cov-2.

Al analizar las diferentes marcadores biológicos en los pacientes con positivos para SARS-Cov-2 no se encontraron diferencias significativas, los resultados de muestran en la Tabla 5.

	Hemoglobina	Leucocitos	Linfocitos	Neutrófilos Absolutos	Plaquetas
Media	10,988	7301,25	840,00	5752,50	142250,00
Desviación estándar	8	8	8	8	8
Mediana	2,7997	7091,823	537,879	6494,058	101529,377
Mínimo	11,200	5710,00	610,00	3665,00	158500,00
Máximo	6,5	680	280	50	15000

TABLA 5: Citometria hematica en pacientes positivos para SARS COV 2

	Hemoglobina	Leucocitos	Linfocitos	Neutrófilos Absolutos	Plaquetas
Media	11.015	6109.50	2065.30	2649.05	181950.00
Desviación estándar	2.8733	7132.878	3098.640	4188.420	121334.889
Mediana	11.4	3205.00	905.00	998.00	179500.00
Mínimo	6.5	550	100	20	10000
Máximo	18.1	25620	11030	16490	353000

TABLA 6: Citometria hematica en pacientes negativos por SARS COV 2

	Hemoglobina	Leucocitos	Linfocitos	Neutrófilos Absolutos	Plaquetas
Media	11.007	6450.00	1715.21	3535.75	170607.14
Desviación estándar	2.8004	7009.473	2673.839	5031.606	1155611.847
Mediana	11.400	3885.00	839.00	1615.00	1765500.00
Mínimo	6.5	550	100	20	10000
Máximo	18.1	25620	11030	18080	353000

TABLA 7: Citometria en el total de pacientes.

	Proteína C Reactiva	Ferritina	Dimero D	Fibrinogeno
Media	52,014	1999,25	1593,13	456,50
Desviación estándar	53,8203	2033,122	1696,704	109,109
Mediana	42,000	1285,50	854,50	424,50
Mínimo	5,0	289	98	340
Máximo	159,0	5700	5119	635

TABLA 8: Marcadores Biológicos en pacientes positivos para SARS COV2

	Proteína C Reactiva	Ferritina	Dimero D	Fibrinogeno
Media	87,845	1029,50	2083,39	460,83
Desviación estándar	118,4763	952,599	3463,748	164,332
Mediana	31,450	784,00	796,00	507,50
Mínimo	5,0	148	172	140
Máximo	446,0	3747	14812	740

TABLA 9: Marcadores Biológicos en pacientes negativos para SAS COV2

	Proteína C Reactiva	Ferritina	Dimero D	Fibrinogeno
Media	78,556	1327,88	1932,54	459,50
Desviación estándar	105,7451	1408,121	3002,940	147,312
Mediana	31,500	795,00	796,00	485,50
Mínimo	5,0	148	98	140
Máximo	446,0	5700	14812	740

TABLA 10: Marcadores Biológicos en el total de pacientes

DISCUSIÓN

El interés de realizar este estudio retrospectivo y analítico fue el poder comparar marcadores inflamatorios entre pacientes con sospecha de infección por SARS COV2 y aquellos pacientes que fueron positivos para dicha infección.

Esto con la finalidad de tener marcadores que pudieran predecir la severidad del cuadro infeccioso y poder así brindar un tratamiento eficaz y oportuno, para así reducir la mortalidad, días de hospitalización y por lo tanto no retrasar por un tiempo prolongado el tratamiento antineoplásico.

En este estudio se englobaron un total de 28 pacientes con sospecha para infección por SARS COV2 comprendido entre marzo del 2020 y octubre 2021.

La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino.

Los pacientes que mayormente ingresaron con sospecha de SARS COV2 fueron aquellos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, probablemente secundario a mayor quimiotoxicidad y por consecuente mayor riesgo de cursar con neutropenia y fiebre. De estos pacientes la mayoría se encontraba en fase de mantenimiento. (10)

El síntoma predominante como motivo de ingreso fue la fiebre aunado a síntomas respiratorios como lo fue la tos y rinorrea, con lo cual se hacía sospechar de infección por SARS COV2 al encontrarnos en pandemia por dicha enfermedad, así como en algunos casos la presencia de diarrea la cual también se ha visto asociado a infección por dicho virus. (8)

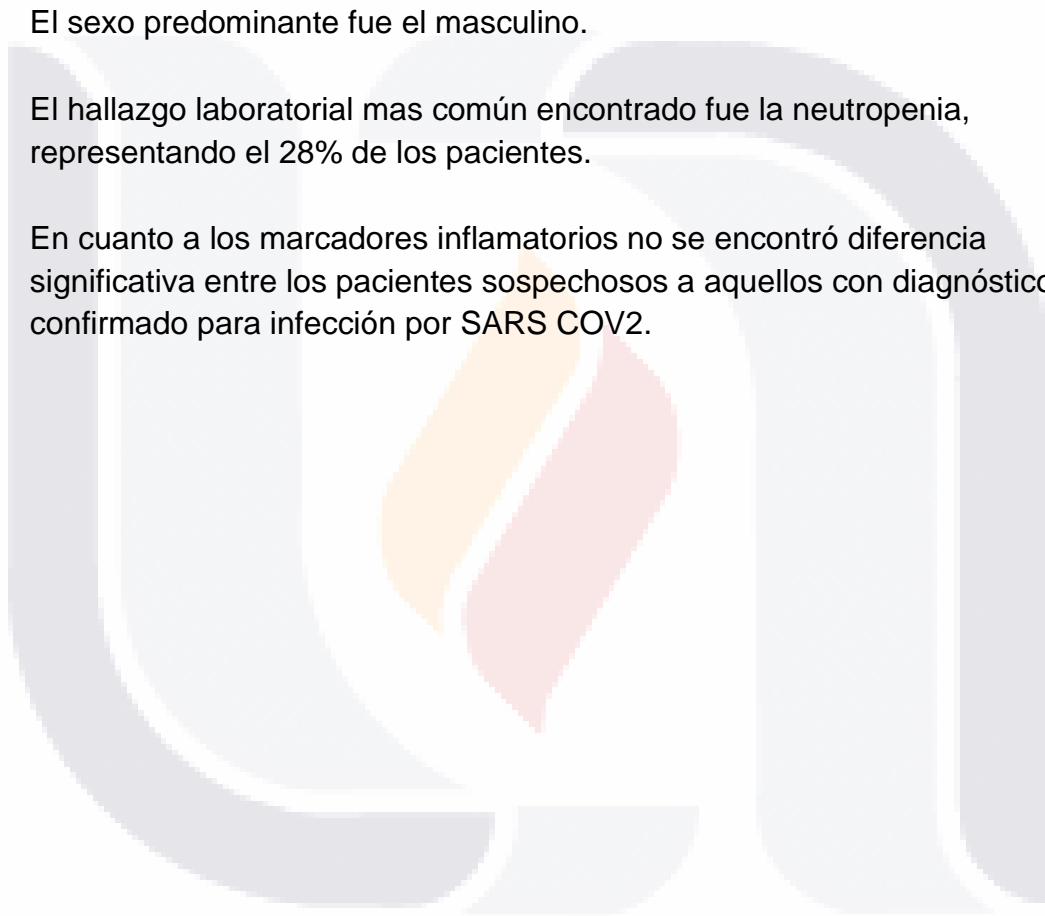
De los 28 pacientes con sospecha para infección por SARS COV2, solo el 28% (8) resultaron positivos por los distintos métodos de diagnóstico.

Al analizar los diferentes marcadores biológicos entre pacientes positivos y pacientes negativos, no se encontró alguna diferencia significativa en cuanto a sus valores al momento de su ingreso. Lo cual difiere con lo reportado en la literatura en la cual se presenta elevación de los mismos y sirven como marcadores pronósticos. Esto posiblemente debido a que la mayoría de los pacientes acuden a valoración dentro de la primera hora de iniciada la sintomatología, lo cual puede ser causante de que los valores a su ingreso se encuentren dentro de parámetros normales, ya que estos marcadores se elevan horas posteriores iniciado el proceso infeccioso ocasionado por el SARS COV2. (4).

El hallazgo laboratorial mas consistente fue la neutropenia, lo cual difiere de la literatura en la que se reporta mayormente la presencia de linfopenia, esto probablemente secundario al propio estado de inmunosupresión por el tratamiento antineoplásico. (4)

CONCLUSIONES

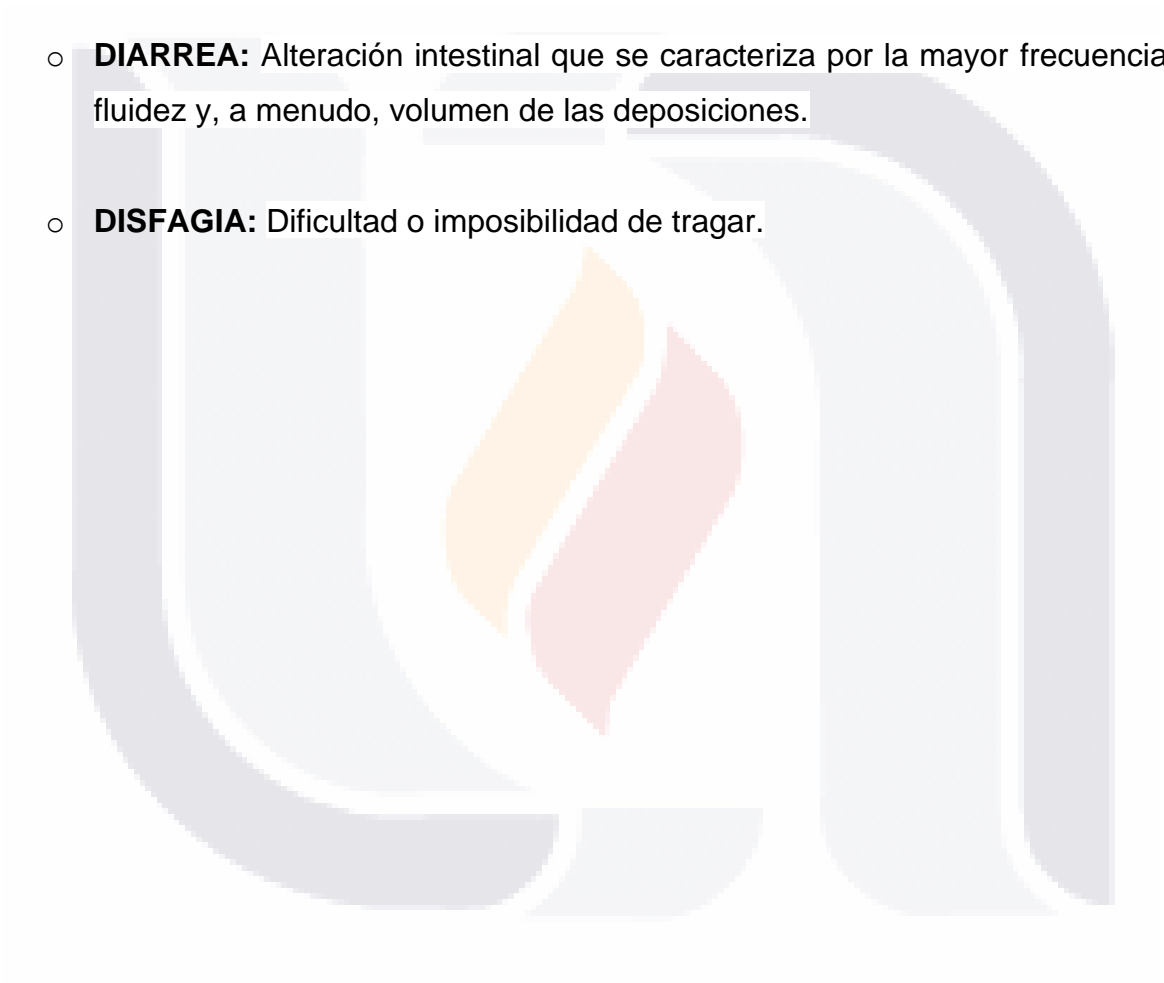
- Los pacientes mayormente afectados fueron aquellos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.
- La mayoría se encontraba en fase de mantenimiento.
- El sexo predominante fue el masculino.
- El hallazgo laboratorial más común encontrado fue la neutropenia, representando el 28% de los pacientes.
- En cuanto a los marcadores inflamatorios no se encontró diferencia significativa entre los pacientes sospechosos a aquellos con diagnóstico confirmado para infección por SARS COV2.



GLOSARIO:

- **NEUTROPENIA:** Cuenta de neutrófilos inferior a 1000 cel/microlitro.
- **ANEMIA:** disminución en el número de glóbulos rojos (o hematíes) en la sangre o en los niveles de hemoglobina respecto a los valores normales.
- **TROMBOCITOPENIA:** Disminución del recuento plaquetario.
- **LEUCOCITOSIS:** Aumento de la cuenta de globulos blancos.
- **TROMBOCITOSIS:** Aumento del numero de plaquetas en sangre.
- **FIEBRE:** Temperatura corporar superior a 38 grados centígrados.
- **DIMERO D:** Producto de degradación de fibrina (o FDP), un pequeño fragmento de proteína presente en la sangre después de que un coágulo de sangre se degrada por fibrinólisis.
- **FERRITINA:** Complejo proteínico globular. Es la principal proteína intracelular de almacenamiento de hierro.
- **PROCALCITONINA:** Polipéptido de 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina, ha demostrado ser un biomarcador de ayuda en el diagnóstico de sepsis.
- **TROPONINA:** proteína que colabora en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular.

- **FIBRINOGENO:** Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina.
- **RINORREA:** Emisión abundante de líquido por la nariz.
- **CEFALEA:** Sensación dolorosa localizada en la bóveda craneal,
- **DIARREA:** Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y, a menudo, volumen de las deposiciones.
- **DISFAGIA:** Dificultad o imposibilidad de tragar.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. - Dai, L., & Gao, G. (2020). Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 73-82.
2. - Rasmussen, S., & Thompson, L. (2020). Coronavirus Disease 2019 and Children. *JAMA Pediatrics*, 174(8), 743. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1224
3. - Macias-Parra, M., Fortes-Gutierrez, S., Aguilar-Gomez, N., Diaz-Garcia, L., Otero-Mendoza, F., & Arias de la Garza, E. et al. (2021). Clinical and Epidemiological Characteristics of Paediatric Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Hospital in Mexico City. *Journal Of Tropical Pediatrics*, 67(3). doi: 10.1093/tropej/fmab025
4. - Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. 2020. Coronavirus disease 2019 –COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 33:e00028-20
5. Ramiro-Mendoza MS. Epidemiología del SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1): S8-S14.
6. López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1): S27-S41.
7. Díaz-Jiménez IV. Interpretación de las pruebas diagnósticas del virus SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1): S51-S57.
8. Márquez-Aguirre MP, Gutiérrez-Hernández A, Lizárraga-López SL, Muñoz-Ramírez CM, Ventura-Gómez ST, Zárata-Castañón PMS, et al. Espectro clínico de COVID-19, enfermedad en el paciente pediátrico. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1): S64-S71.
9. Cervera-Ubierna A. Tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx*. 2020; 41 (Supl 1): S121-S126.
10. Bakouny, Z., Hawley, J., Choueiri, T., Peters, S., Rini, B., Warner, J. and Painter, C., 2020. COVID-19 and Cancer: Current Challenges and Perspectives.

11. Belsky, J., Tullius, B., Lamb, M., Sayegh, R., Stanek, J. and Auletta, J., 2021. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *Journal of Infection*, 82(3),
12. Madhusoodhan, P., Pierro, J., Musante, J., Kothari, P., Gampel, B., Appel, B., Levy, A., Tal, A., Hogan, L., Sharma, A., Feinberg, S., Kahn, A., Pinchinat, A., Bhatla, T., Glasser, C., Satwani, P., Raetz, E., Onel, K. and Carroll, W., 2020. Characterization of COVID-19 disease in pediatric oncology patients: The New York-New Jersey regional experience. *Pediatric Blood & Cancer*, 68(3).
13. Zong, Z., Wei, Y., Ren, J., Zhang, L. and Zhou, F., 2021. The intersection of COVID-19 and cancer: signaling pathways and treatment implications. *Molecular Cancer*, 20(1).
14. J. Auletta, J., & C. Adamson, P. (2020). Pediatric cancer research: Surviving COVID-19. *Pediatr Blood Cancer*.



ANEXOS

ANEXO A: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ESTUDIO AMBISPECTIVO DE REACTANTES DE FASE AGUDA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CANCER INFANTIL Y SOSPECHA DE INFECCION POR SARS-2

No. Paciente _____

1	Nombre de Paciente			
2	Fecha Nacimiento (dd/mm/aa)		3	Edad (años/mm)
4	Sexo	0) Mujer ()	1) Hombre ()	
5	Domicilio			
6	Diagnóstico	1) LLA ()	2) LMA ()	3) LH ()
		4) LNH ()	5) T. Wilms ()	6) Histiocitosis ()
		7) Meduloblastoma ()	8) Hepatoblastoma ()	9) Astrocitoma ()
		10) Ependimoma ()	11) PNET ()	12) LGC ()
		13) T. Germinal ()	14) SMD ()	15) Osteosaroma ()
		16) Otros (especifique)		
7	Fase de TX	1) Inducción () 2) Consolidación () 3) Mantenimiento () 4) Neoadyuvancia () 5) Adyuvancia () 6) Radioterapia ()		
8	Fecha Inicio de síntomas	dd/mm/aaaa/ (_/_/____)		
9	Fecha de ingreso	dd/mm/aaaa/ (_/_/____)		
10	Síntomas	1) Fiebre (___) 2) Tos (___) 3) Dolor faríngeo (___) 4) Rinorrea (___) 5) Diarrea (___) 6) Vómito (___) 7) Dolor abdominal (___) 8) Otros		
11	Exploración física			
13	Foco Infeccioso	1) SI (___)	2) NO (___)	
14	Tipo de foco Infeccioso	1) Neumonía No CoviD (___) 2). Gastroenteritis (___) 3) Celulitis (___) 4) Otro		

15	Choque Séptico	1) SI (___)	2) NO (___)	
16	Antecedente de Familiar positivo?	1) SI (___)	2) NO (___)	
18	DEXA	1) Si (___)	2) NO (___)	
19	Antibiótico	1) Si (___)	2) NO (___)	
20	Tipo	1) Cefuroxima (___)	2) Ciprofloxacino (___)	
	Antibiótico	3) Ceftriaxona	4) Cefepime (___)	
		5) Meropenem (___)	6) Vancomicina (___)	
		7) PiperTAZO (___)	8) TMP/SMX (___)	
		9) Claritromiina (___)	10) Vorionazol (___)	
		11) Fluconazol (___)	12) Oseltamivir (___)	
21	Gamma	1) SI (___)	2) NO (___)	
22	OTRO			

variable									
Primer Prueba									
Segunda Prueba									
Saliva									
Hisopo									
Secreión Bronq									
Temp									
FC									
FR									
Sat									
leucos									
NT									
Linfocitos									
Hb									
Plaqtas									
PCR									
PCT									
Ferritina									
D-D									
Fibrinogeno									
TP									
TTP									
CPK									
CPK-MB									

Troponina I									
Cr									
BUN									
UREA									
Glucosa									
PT									
Albumina									
Globulina									
Relació A/G									
GGT									
TGO									
TGP									
FA									
DHL									
BT									
BI									
BD									
Trigliceridos									
Colesterol T									
TAC CORADS									