

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**



**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES
HEMATOONCOLÓGICOS CON COVID-19”**

POR

DRA. ERIKA AIDÉ LARRAGOITY GONZÁLEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

DICIEMBRE, 2022

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES HEMATOONCOLÓGICOS CON COVID-19

Aprobación de la Tesis:



Dr. José Iván Castillo Bejarano
Director de Tesis y Coordinador de investigación



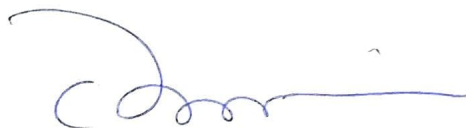
Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Co-Director de Tesis y Profesor Titular del Programa



Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio
Co-Director de Tesis y Coordinador de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme concluir esta etapa de mi vida, por nunca soltar mi mano y guiarme en su camino.

Es para mí un gran honor y una gran alegría dedicar este trabajo a todos mis seres queridos que me apoyaron para seguir adelante cada día, especialmente a mis padres José Luis y Abigail quienes son mi motivación y mi mayor impulso en la vida, mi modelo a seguir como personas y a mis hermanas por su amor y comprensión durante estos 2 años.

A mi novio por su apoyo, paciencia y comprensión.

A mis profesores Dr Abiel, Dra Desnisse y Dr. Iván por sus consejos y enseñanzas que me formaron durante estos dos años.

A la Familia Guerrero González quien, sin su apoyo económico, no hubiera sido posible concluir esta etapa.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen.....	6
Capítulo II. Marco teórico.	8
Capítulo III. Objetivos e hipótesis	25
Capítulo IV. Material y métodos	27
Capítulo V. Resultados.....	32
Capítulo VI. Discusión	38
Capítulo VII. Conclusión	45
Capítulo VIII. Referencias	46
Capítulo IX. Anexos.....	51
Capítulo XI. Resumen autobiográfico.....	55

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.	32
Tabla 2. Integración del diagnóstico de COVID-19.	33
Tabla 3. Síntomas de los pacientes al diagnóstico.....	34
Tabla 4. Parámetros de laboratorio al ingreso y egreso de los pacientes.	35
Tabla 5. Hallazgos radiográficos de los pacientes.	36
Tabla 6. Desenlaces durante el internamiento de los pacientes.	37

Capítulo I. Resumen

Introducción: Un efecto colateral de la pandemia de COVID-19 en pacientes hemato-oncológicos puede conducir a una mayor probabilidad de reducción del tratamiento del cáncer, lo que afecta el pronóstico y el resultado de la enfermedad subyacente. Los pacientes con enfermedades hematooncológicas al contar con inmunosupresión podrían tener más riesgo de infección grave por COVID 19.

Objetivo: Analizar la presentación clínica de los pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID 19

Material y método: El diseño de estudio corresponde con un estudio observacional, descriptivo, ambispectivo y de corte transversal. Se incluyeron pacientes pediátricos menores de 16 años con diagnóstico hematooncológico e infección por COVID19 en cualquier gravedad (leve, moderado, grave) con prueba de antígeno positiva o PCR detectada, ingresados por el área de Emergencias o consulta externa de pediatría o hematología en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2020 y 30 de septiembre de 2022. Se documentó la presentación clínica de los pacientes.

Resultados: Se incluyeron 49 pacientes hemato-oncológicos con COVID-19. La mediana de edad fue de 6 (5-9) años, 67.3% hombres. El diagnóstico más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda, en 81.6%. Los síntomas más frecuentes de la presentación clínica de los pacientes fueron fiebre (75.5%), irritabilidad o cefalea (57.1%), tos (44.9%), rinorrea (42.9%) y fatiga (42.9%). El 14.3% de los pacientes requirieron ventilación mecánica y fueron ingresados al área de UTIP. Se emplearon esteroides en 22.4% de los pacientes y 6.1% desarrollaron PIMS. La mediana de estancia hospitalaria fue de 2 (1-9) días. La mortalidad global fue del 6.1%.

Conclusiones: La presentación clínica más frecuente de los pacientes se asoció a síntomas como fiebre., irritabilidad o cefalea, tos, rinorrea. y fatiga. La mayoría presentaron una radiografía normal. Pocos pacientes requirieron ventilación mecánica, fueron ingresados a UTIP o desarrollaron PIMS. La mortalidad global fue del 6.1%.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, cáncer, hematología, oncología, pediatría.

Capítulo II. Marco teórico.

1. Antecedentes

ANTECEDENTES GENERALES

En diciembre de 2019, la comisión municipal de salud de Wuhan, provincia de Hubei realiza el reporte de 27 casos de neumonía de causa desconocida en dicha ciudad en la República de China, con características clínicas similares a las reportadas en infecciones por otros virus como el SARS y MERS, las cuales consistían en tos y dolor torácico y en casos más severos disnea e infiltrado pulmonar bilateral.

Los casos reportados se encontraban ligados a visitas al mercado mayorista de mariscos en Wuhan, un mercado localizado en el centro de Wuhan que vende además de mariscos, aves de corral y animales silvestres. De acuerdo con un estudio retrospectivo el primer caso fue registrado el 8 de diciembre de 2019.

Mediante la secuenciación metagenómica de RNA y el aislamiento del virus en muestras de lavado bronqueoalveolar de pacientes con neumonía severa, equipos independientes de científicos chinos, identificaron que el agente causal de esta enfermedad emergente es un nuevo betacoronavirus que no había sido visto antes. Para el 9 de enero autoridades chinas comparten esta información con la

Organización Mundial de la Salud (OMS), para posteriormente publicarla en sitio de internet Virological.

A partir de este momento la enfermedad empezó a extenderse con mayor rapidez y empezaban a reportarse nuevos casos sin antecedente de exposición al mercado de Wuhan, se reportaron brotes en familias y en prestadores de servicios de salud, lo que dejó en claro la transmisión persona a persona que presentaba el COVID-19. El 21 de enero de 2020 se reporta el primer caso confirmado de infección por el nuevo coronavirus mediante una prueba de PCR-TR, en la región de las Américas, en Estados Unidos de América. El 11 de febrero la OMS anuncia que la nueva enfermedad causada por el nuevo coronavirus se denominará COVID-19. Tres meses posteriores a que los primeros casos fueran reportados, 11 de marzo de 2020, la OMS declara que, debido a los alarmantes niveles de propagación que se han reportado durante estos meses, así como la gravedad de los casos, el COVID-19 puede considerarse una pandemia, llamando a realizar una estrategia integral enfocada a prevenir nuevas infecciones, salvar vidas y reducir en lo posible las repercusiones que traerá en todos los niveles.

Si bien mediante todos los medios se recibían reportes de la evolución de la situación mundial fue hasta el 28 de febrero de 2020 que México reporta los primeros casos, los cuales fueron importados por 3 personas con el antecedente de haber viajado a Italia. Y a partir del 14 de marzo se suspenden clases en todos los niveles educativos con la finalidad de detener la propagación del virus, el 18 de

marzo se presenta la primera defunción a causa del COVID-19. Pero no fue hasta el 30 de marzo que México entra en un estado de emergencia sanitaria.

Hasta del 1 de mayo de 2021 se han registrado 152.303.832 de casos de COVID-19, con 3.194.927 defunciones, aunque no se conoce la cifra exacta de los menores afectados se estima que tiene un incidencia de entre el 1-5% de los casos. (1)

VIROLOGÍA

Los coronavirus son peplómeros en forma de corona, virus ARN monocatenario de polaridad positiva, que se informó en la forma pleomórfica con un tamaño de 80 a 160 nm. Es un virus no segmentado y de ARN que varía de 26 a 32 kb. El coronavirus *pertenece* al orden *-nidovirus*, familia *-coronaviridae*, subfamilia *-coronavirinae*. (2) Se encuentran en humanos y otros mamíferos, como perros, gatos, pollos, vacas, cerdos y aves. Los coronavirus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63 y HKU1, que suelen causar síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes. (3)

El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha provocado que una enfermedad grave en los seres humanos se propague a nivel mundial en las últimas 2 décadas. El primer coronavirus que causó una enfermedad grave fue el síndrome respiratorio

agudo severo (SARS), que se pensó que se originó en Foshan, China, y resultó en la pandemia de SARS-CoV de 2002-2003. Tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 están estrechamente relacionados y se originan en los murciélagos, que muy probablemente sirven como reservorios para estos dos virus. Mientras que las civetas de las palmeras y los perros mapache han sido reconocidos como huéspedes intermediarios para la transmisión zoonótica del SARS-CoV entre murciélagos y humanos. (3)

Sin embargo, algunas de las evidencias indican que el pangolín es el hospedador intermediario del 2019-nCoV, con un 90,55% de similitud que surge como resultado de eventos de recombinación homóloga en los genes S del coronavirus del pangolín y del murciélago. (4)

El segundo fue el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) causado por el coronavirus, que se originó en la península arábiga en 2012 (2). Se sugirió que el MERS-CoV se origina en los murciélagos, pero el reservorio que alimenta la propagación hacia los humanos son los camellos dromedarios. (5)

Los Coronavirus se dividen genotípica y serológicamente en cuatro subfamilias: α , β , γ y δ . Las infecciones humanas por Coronavirus son causadas por α - y β - Coronavirus. El coronavirus del SARS (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) y el coronavirus MERS (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio) son miembros de los β -Coronavirus. (6)

El análisis filogenético de todo el genoma indica que el SARS-CoV-2 comparte un 79,5% y un 50% de identidad de secuencia con el SARS-CoV y el MERS-CoV, respectivamente. Sin embargo, hay un 94,6% de identidad de secuencia entre los siete dominios de replicasa conservados en ORF1ab de

SARS-CoV-2 y SARS-CoV, y menos del 90% de identidad de secuencia entre los de SARS-CoV-2 y otros β -Coronavirus, lo que implica que el SARS-CoV-2 pertenece al linaje B de los β -Coronavirus.

El extremo 5' del genoma contiene genes orf1ab y orf1a que codifican las poliproteínas replicasa pp1ab y pp1a (7096 aa), respectivamente. En conjunto, constan de 15 proteínas no estructurales (nsps) que incluyen nsp1 a nsp10 y nsp12 a nsp16 que están involucradas en la transcripción y replicación del genoma 2019-nCoV. El extremo 3' del genoma incluye 4 proteínas estructurales, es decir, la nucleocápside (N; 419 aa), la membrana (M; 222 aa), la envoltura (E; 75 aa) y la espiga (S; 1273 aa) también como ocho proteínas accesorias (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b y orf14). (4)

El virión SARS-CoV-2 posee una nucleocápside compuesta de ARN genómico y proteína nucleocápside (N) fosforilada. La nucleocápside está recubierta de bicapas de fosfolípidos y cubierta por dos tipos diferentes de proteínas de pico: La glicoproteína de pico (S) que existe en todos los Coronavirus, y la hemaglutinina-esterasa (HE) que solo se comparte entre algunos Coronavirus. La proteína de la

membrana (M) y la proteína de la envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S en la envoltura viral.

La glicoproteína de pico (S) es responsable del rasgo característico del coronavirus porque forma la estructura en forma de corona en la superficie exterior del virus. La proteína S se divide en dos subunidades, a saber, S1 y S2. La subunidad S1 se clasificó además en tres dominios, particularmente A, B y C. (2)

La subunidad S1 contiene dos dominios, a saber, el dominio N-terminal (NTD) y el dominio C-terminal (CTD) que implica el dominio de unión al receptor (RBD), mientras que la subunidad S2 contiene los elementos básicos necesarios para la fusión de membranas, incluido un péptido de fusión de membrana (FP), dos repeticiones de 7 péptidos (PR), una región externa proximal de membrana (MPER) y un dominio transmembrana (TM). (4)

Se ha informado que el RBD de S1 entra en contacto directo con la enzima convertidora de angiotensina 2 del receptor humano (ACE2) expresada por los epitelios y las células pulmonares. (2)

Este receptor se expresa en la superficie celular de diferentes órganos como corazón, endotelio, hígado, riñón, testículo, intestino, pulmón y otros tejidos, de los cuales las células epiteliales alveolares tipo II incluyen el 83% de las células presentadoras de ACE2. (4)

Este RBD en coronavirus es muy variable. Según los estudios, seis aminoácidos RBD que permanecen presentes en la subunidad S1 son muy críticos para unirse a los receptores.

Curiosamente, diferentes estudios estructurales y funcionales afirmaron que cinco de estas seis proteínas residuales son distintas en el SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV. En consecuencia, las coordenadas basadas en COVID-19 (L455, F486, Q493, S494, N501 e Y505) en comparación con las encontradas en SARS-CoV (Y442, L472, N479, D480, T487 e Y4911) difieren solo en cinco residuos distintos excepto Y4911. Estas diferencias pueden ser la razón probable de la alta afinidad del SARS-CoV-2 con los receptores y, por lo tanto, son óptimas para la unión del receptor. (2)

En las primeras etapas de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células, como las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína espiga estructural viral (S) que se une al receptor 7 de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La serina proteasa transmembrana de tipo 2 (**TMPRSS2**), presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir ACE2 y activar la proteína SARS-CoV-2 S, que media la entrada del coronavirus en las células huésped. 7 ACE2 y TMPRSS2 se expresan en las células diana del hospedador, particularmente en las células epiteliales alveolares de tipo II. (3)

Otros factores como la **proteína que contiene valosina (VCP)** también juegan un papel en este proceso de infección. Se ha demostrado mediante mutagénesis el papel de VCP en la liberación de virus del endosoma. (4)

La replicación, transcripción y traducción post infección del genoma viral requiere la formación de muchos complejos de múltiples subunidades.

FISIOPATOLOGÍA

Cuando el 2019-nCoV ingresa al cuerpo humano, interactúa con los receptores ACE2 y libera su ARN dentro de las células epiteliales (CE), donde se replica y libera para una mayor infección a las células vecinas y se disemina desde el conducto nasal hasta el área alveolar del pulmón.

La vulnerabilidad y la gravedad de la infección por 2019-nCoV en individuos se ve muy afectada por comorbilidades que incluyen hipertensión, diabetes y enfermedades pulmonares, y también está relacionada con la edad y la respuesta inmune innata desregulada. Esto puede deberse a una mayor expresión del receptor ACE2 (una proteína integral de la membrana) en la superficie de varios órganos, incluidos el pulmón, el corazón, el riñón, el intestino y las CE del huésped.

SARS Cov2 infecta las CE a través de la unión con ACE-2 e inicia inflamación localizada, activación endotelial, daño tisular y liberación desordenada de citocinas.

El agravamiento de la "tormenta de citocinas" a través de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), la IL-8 y la expresión reducida de E-cadherina en las CE contribuyen a la permeabilidad y fugas vasculares, que participan en la fisiopatología de la hipotensión y la disfunción pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). (4)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existe una baja incidencia de COVID-19 entre los niños, una de las razones de esta baja incidencia es la escasez de actividades al aire libre y menos viajes internacionales en comparación con sus padres, lo que da como resultado su baja exposición a la infección viral. Además los niños, especialmente los menores de 10 años, poseen una respuesta inmune innata más activa y vías respiratorias más sanas. Una menor exposición de los niños al humo del cigarrillo y a la contaminación del aire en comparación con sus padres reduce sus posibilidades de verse afectados por trastornos subyacentes.

Hay algunos informes que sugieren que la menor incidencia de síntomas graves entre los niños que entre los adultos se atribuye no solo a su menor exposición a factores de riesgo públicos, pero también puede estar relacionado con la inmadurez de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La razón citada más común para la diferencia relacionada con la edad en la incidencia de

COVID 19 es la diferencia en la distribución, maduración y funcionamiento de los receptores virales en los niños en comparación con los adultos. (7)

Hasta el 26 de agosto, el virus SARS-CoV-2 ha infectado a más de 3,271,128 personas en México con una tasa de mortalidad global del 7,8%. La población pediátrica se ve afectada con menos frecuencia que los adultos, con una mortalidad estimada en 0.4%. Estudios realizados en diferentes países han demostrado que los niños representan del 1 al 8% de los casos confirmados por laboratorio. En la serie de China [728 casos confirmados por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) SARS CoV- 2], el 14% de los niños estaban asintomáticos, el 43% presentaba enfermedad leve, el 41% moderada, el 2,3% grave y el 0,4% estaban en estado crítico. (8)

El espectro clínico de COVID-19 varía desde la enfermedad autolimitante de las vías respiratorias superiores hasta una neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio agudo, además de otras manifestaciones, como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). (8)

Los síntomas de COVID-19 son similares en niños y adultos, pero la frecuencia de los síntomas varía. El COVID-19 parece ser más leve en niños que en adultos, pero se han notificado casos graves en niños. En una revisión sistemática de 18 revisiones de síntomas y signos en niños menores de 20 años con infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo grave documentado,

la proporción de infecciones asintomáticas osciló entre el 15 y el 42%. Los síntomas en los niños pueden pasar desapercibidos antes del diagnóstico. (9)

En la vigilancia de casos en los Estados Unidos la información sobre los síntomas estuvo disponible para 5188 niños de 0 a 9 años y 12,689 niños de 10 a 19 años.

Entre los niños de 0 a 9 años, la frecuencia de los síntomas fue la siguiente: fiebre, tos o dificultad para respirar 63 %, fiebre 46 %, tos 37 %, dificultad para respirar 7 %, mialgias 10 %, rinorrea 7 %, dolor de garganta 13 %, cefalea 15 %, náuseas / vómitos 10 %, dolor abdominal 7 %, diarrea 14%, pérdida del olfato o el gusto 1 %

Entre los niños de 10 a 19 años, la frecuencia de los síntomas fue la siguiente: fiebre, tos o dificultad para respirar 60 %, fiebre 35 %, tos 41 %, dificultad para respirar 16%, mialgias 30%, rinorrea 8 %, dolor de garganta 29%, dolor de cabeza 42%, náuseas / vómitos 10%, dolor abdominal 8%, diarrea 14 %, pérdida del olfato o el gusto 10 %. (9)

En un metanálisis que incluyó a 9335 niños (de 0 a 19 años) de 31 países con infección documentada por SARS-CoV-2 (incluidos 1208 niños con síndrome inflamatorio multisistémico en niños [MIS-C]), la proporción media de niños asintomáticos fue 13 %. La proporción media de otros síntomas fue la siguiente: fiebre 63 %, tos 34 %, náuseas / vómitos 20 %, diarrea 20 %, disnea 18 %, rinorrea 17 %, erupciones cutáneas 16 %, fatiga 16 %, dolor abdominal 15%, síntomas neurológicos 12 %, conjuntivitis %, eritema faríngeo 9 %. (10)

Se han informado anomalías cardiovasculares (p. Ej., Insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis, pericarditis, shock cardiogénico, embolia pulmonar, infarto de miocardio con elevación del ST). (11,12)

Los síntomas gastrointestinales pueden ocurrir sin síntomas respiratorios. La diarrea, los vómitos y el dolor abdominal son los síntomas gastrointestinales más comunes notificados en los niños. Se han notificado casos de colestasis aguda, pancreatitis y hepatitis en niños y adolescentes. (13, 14)

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en los niños hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. En una serie de casos multicéntricos de 1695 niños (<21 años) hospitalizados con infección documentada por SARS-CoV-2 (36% con MIS-C), 365 (22%) tenían afectación neurológica, que fue transitoria en 88%. Entre los 43 niños con compromiso neurológico potencialmente mortal (p. Ej., Encefalopatía grave, accidente cerebrovascular, infección / desmielinización del sistema nervioso central, síndrome / variantes de Guillain-Barré, edema cerebral fulminante agudo), 17 tenían nuevos déficits neurológicos al alta y 11 murieron. En un estudio de cohorte prospectivo en el Reino Unido, entre 27 niños hospitalizados con COVID-19 que no tenían MIS-C, las manifestaciones neurológicas incluyeron estado epiléptico, encefalitis / encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, síndrome desmielinizante agudo, corea, psicosis y ataque isquémico transitorio. (15,16)

Los hallazgos cutáneos se han informado con poca frecuencia y no están bien caracterizados; incluyen erupciones maculopapulares, urticarianas y vesiculares; livedo reticularis transitoria. (17)

MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES HEMATOONCOLÓGICOS

Hasta ahora se han notificado pocos casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con infección por COVID-19 durante la pandemia, y el curso ha sido generalmente leve. Por lo tanto, la principal amenaza para los niños con LLA, especialmente los que están en remisión, sigue siendo la LLA en sí misma. (18)

Un efecto colateral de la pandemia en estos pacientes puede conducir a una mayor probabilidad de reducción del tratamiento del cáncer, lo que afecta el pronóstico y el resultado de la enfermedad subyacente. (19)

-En un hospital en Lombardia se han identificado al menos cinco pacientes pediátricos con cáncer. Todos tuvieron un curso benigno autolimitado, que se manejó en el domicilio en tres y en el hospital en dos, sin tratamiento antiviral específico. Hasta donde sabemos, entre los pocos casos hemato-oncológicos pediátricos notificados en Italia hasta ahora, ninguno tuvo un curso severo y no se han reportado muertes relacionadas con COVID-19. (20)

En un estudio que se llevó a cabo en un Hospital pediátrico de Colombia, que incluyó a 33 pacientes con diagnóstico de enfermedad hematológica u oncológica y COVID19, en el cual el síntoma más frecuente fue la fiebre, seguido de los síntomas respiratorios y luego los gastrointestinales. No se identificaron otros síntomas, como anosmia o disgeusia, en esta población. En el 24,2% de los casos, la infección por

COVID-19 se identificó durante un evento de neutropenia febril. También existe un mayor riesgo atribuible a las complicaciones y al ingreso en la UCIP asociado a este subgrupo. En esta cohorte, la incidencia de enfermedad crítica fue del 21%, con progresión a insuficiencia respiratoria en el 12% de los pacientes, mostrando una mayor progresión a estado crítico en este grupo de pacientes. Estos resultados concuerdan con los de otros estudios en los que la progresión a estado crítico fluctuó entre el 8% y el 26%. Sin embargo, la necesidad de ventilación mecánica fue ligeramente mayor en nuestro estudio, en comparación con entre el 4% y el 11% en otros reportes. (19)

Esta importante la variabilidad de comportamiento, lo que indica que el impacto de la infección en esta población es multifactorial, influenciado por el grado de inmunosupresión por la enfermedad de base, el tiempo de protocolo de quimioterapia y su intensidad, y la variabilidad genética y susceptibilidad individual, todos estos factores modifican El comportamiento de la infección e influye en la diversidad de resultados. Los datos mostraron una tasa de mortalidad del 6% atribuible a COVID-19 en pacientes con enfermedades oncológicas pediátricas, cercana a lo reportado en cohortes con pacientes similares es el caso de la ciudad de Nueva York con una mortalidad reportada de 5.2% y en Perú se ha reportado una mortalidad de aproximadamente 10 %.⁹ Estos datos indican una mayor mortalidad en pacientes con cáncer comparado con lo reportado en la población pediátrica general, en la que se han descrito tasas de mortalidad entre 0.09% y 0.2%. (19).

La morbilidad general de COVID-19 en pacientes pediátricos con cáncer es baja y solo el 5% requiere hospitalización por síntomas de COVID-19; (2) que la tasa de infección por SARS-CoV-2 entre pacientes pediátricos asintomáticos es muy baja; (3) que la infección por SARS-CoV-2 no reconocida en cuidadores asintomáticos es una consideración importante para el control de infecciones; y (4) que en consonancia con la diferencia de sexo observada anteriormente en adultos con enfermedad crítica, 5 existe un sesgo masculino en las infecciones por SARS-CoV-2 en niños, lo que sugiere una base biológica en la infectividad sesgada. Este informe sugiere que los pacientes pediátricos con cáncer pueden no ser más vulnerables que otros niños²⁻⁴ a la infección o morbilidad resultante del SARS-CoV-2. (21)

2. Planteamiento del problema y justificación

La pandemia por COVID 19 ha afectado a más de 3 millones de personas en México, y más de 200,000 pecientes pediátricos, con una tasa de mortalidad en pacientes adultos de 7.8% y en niños de 0.4%. Los pacientes con enfermedades hematooncológicas al contar con inmunosupresión podrían tener más riesgo de infección grave por COVID 19-

ORIGINALIDAD

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Medline/PubMed, SciELO, Google Scholar, Scopus, Europe PMC en inglés utilizando los términos ("COVID19" OR "SARS COV-2" OR "Coronavirus 19") AND ("children" OR "pediatric patients") AND ("immunocompromised" OR "cancer" OR "malignancy" OR "leukemia"). En donde encontramos escasa información en relación con las características clínicas y desenlace de pacientes hematooncológicos con COVID 19.

CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO

- 1.- Este estudio nos permitirá conocer las características clínicas y paraclínicas más frecuentes en pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID19
- 2.-Nos permitirá conocer el desenlace de los pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID19
- 3.- Estimar los gastos del manejo hospitalario de los pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID19

4. Conocer la frecuencia de complicaciones, como PIMS en pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID19

En resumen nos permitirá conocer la frecuencia y los síntomas más comunes en pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID19, así como las complicaciones que estos pacientes pudieran desarrollar y estimar los gastos hospitalarios, en base a los días de estancia intrahospitalaria y los recursos adicionales.

Capítulo III. Objetivos e hipótesis

Objetivo principal

- Analizar la presentación clínica de los pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID 19

Objetivos específicos

- Analizar las características demográficas de pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID 19
- Analizar los estudios de imagen y laboratorios de pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID 19
- Analizar el desenlace de pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID 19
- Analizar complicaciones en pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID 19

Hipótesis

- **Hipótesis alterna:** Los pacientes con cáncer son más susceptibles a la infección que los individuos sin cáncer debido a su estado inmunosupresor sistémico causado por la malignidad y los tratamientos contra el cáncer. Por lo tanto, estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de COVID-19 y tener un peor pronóstico.
- **Hipótesis nula:** Los pacientes con cáncer no son más susceptibles a la infección por COVID19 que los individuos sin cáncer.

Capítulo IV. Material y métodos

A) Diseño metodológico del estudio:

El diseño de estudio corresponde con un estudio observacional, descriptivo, ambispectivo y de corte transversal..

B) Tipo de estudio:

Cohorte

C) Población de estudio:

Pacientes pediátricos menores de 16 años con diagnóstico hematooncológico e infección por COVID19 en cualquier gravedad (leve, moderado, grave) con prueba de antígeno positiva o PCR detectada, ingresados por el área de Emergencias o consulta externa de pediatría o hematología en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2020 y 30 de septiembre de 2022.

RECOLECCIÓN DE DATOS

El presente estudio se llevó a cabo en el transcurso de 7 meses, con recolección de datos y análisis de información recolectada a través de expedientes clínicos hasta el 30 septiembre del 2022, con previo consentimiento informado verbal por parte de ambos padres/tutores.

1.- Características de la población

A. Criterios de inclusión:

Expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años con diagnóstico oncológico o hematológico confirmado y pacientes con trasplante alogénico o autólogo de células madre, con diagnóstico confirmado de COVID-19 establecido por la reacción en cadena de la polimerasa o prueba de antígeno, en Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

B. Criterios de exclusión:

Expedientes clínicos de pacientes con síntomas compatibles con COVID 19, pero PCR o prueba de antígeno negativa.

C. Criterios de eliminación:

Expedientes clínicos de pacientes con información incompleta

D. Lugar de referencia y método de reclutamiento:

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González.”

CONFIDENCIALIDAD

Para salvaguardar la confidencialidad de los sujetos participantes, se identificaron los sujetos con sus iniciales y número de participante. Toda la información obtenida en la investigación como datos personales, entre otros, se resguardó de manera segura, bajo llave, en las oficinas del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en una carpeta de investigación a la cual únicamente tiene acceso el personal encargado de la investigación, y de acuerdo a las regulaciones podrá tener acceso autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio poblacional con los pacientes incluidos en el periodo. Se estimó un total de 30 pacientes. Se obtuvieron todos los pacientes ingresados durante el periodo de estudio.

VARIABLES A ESTUDIAR

- Edad: variable cuantitativa
- Resultado de prueba COVID: variable cualitativa
- Fecha de toma de muestra: variable cuantitativa
- Area de internamiento: variable cualitativa
- Comorbilidades: variable cualitativa
- Fase de quimioterapia: variable cualitativa
- Ultima quimioterapia: variable cuantitativa
- Síntomas: variable cualitativa
- Saturación de oxígeno: variable cuantitativa
- Requerimiento de oxígeno: variable cualitativa
- Laboratorios:
 - Biometría hemática: variable cuantitativa
 - Proteína C reactiva: variable cuantitativa
 - Perfil bioquímico: variable cuantitativa
 - Creatinin fosfoquinasa: variable cuantitativa

- Radiografía: variable cualitativa
- Tratamiento: variable cualitativa
- Días de estancia intrahospitalaria: variable cuantitativa
- Desenlace: variable cualitativa

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico, las variables continuas fueron descritas con medidas de tendencia central y dispersión, para las variables categóricas se utilizó porcentajes y frecuencias y fueron reportados en tablas de contingencia.

El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS versión 20 (SPSS, Inc, Armon, NY).

Capítulo V. Resultados

Se incluyeron un total de 49 pacientes hemato-oncológicos que presentaron COVID-19 durante el periodo de estudio. La mediana de edad fue de 6 (5-9) años, 67.3% hombres. El diagnóstico más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda, en 81.6% (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

Variable	
Edad (años)	6 (5-9)
Sexo	
Hombre	33 (67.3%)
Mujer	16 (33.7%)
Diagnóstico	
Hematológico	43 (87.8%)
Oncológico	6 (12.2%)
Comorbilidades	
Leucemia linfoblástica aguda	40 (81.6%)
Leucemia mieloblástica aguda	1 (2%)
Anemia aplásica	1 (2%)
Craneofaringioma	1 (2%)
Fibrosarcoma congénito infantil	1 (2%)
Histiocitosis de células de Langerhans	1 (2%)
Liposarcoma mixoide	1 (2%)
Osteosarcoma	1 (2%)
Sarcoma mieloide	1 (2%)
Tumor cerebral	1 (2%)
Fase de quimioterapia en pacientes con diagnóstico hematológico maligno	
Inducción a la remisión	5 (10.2%)
Mantenimiento	17 (34.7%)
Consolidación	1 (2%)
Intensificación retardada	6 (12.2%)
Vigilancia	1 (2%)
Reinducción	5 (10.2%)

El diagnóstico de COVID-19 fue confirmado por PCR en 91.8% y por prueba de antígeno en 8.2%. El área de internamiento más frecuente fue sala de pediatría, en casi tres cuartas partes (73.5%) (tabla 2).

Tabla 2. Integración del diagnóstico de COVID-19.

Variable	
Prueba COVID-19 positiva	-
PCR	45 (91.8%)
Antígeno	4 (8.2%)
Presencia de síntomas	
Sintomático	47 (95.9%)
Asintomático	2 (4.1%)
Clasificación clínica de COVID	
Leve (SO ₂ ≥94%)	39 (79.5%)
Moderado (SO ₂ 90-93%)	3 (6.2%)
Grave (SO ₂ <90%)	7 (14.3%)
Área de internamiento	-
Sala de pediatría	36 (73.5%)
UTIP	7 (14.3%)
Ambulatorio	6 (12.2%)

Los síntomas más frecuentes de la presentación clínica de los pacientes fueron fiebre (75.5%), irritabilidad o cefalea (57.1%), tos (44.9%), rinorrea (42.9%) y fatiga (42.9%) (tabla 3).

Tabla 3. Síntomas de los pacientes al diagnóstico.

Variable	
Síntomas	
Fiebre	37 (75.5%)
Irritabilidad/cefalea	28 (57.1%)
Tos	22 (44.9%)
Rinorrea	21 (42.9%)
Fatiga	21 (42.9%)
Hipoxemia	9 (18.4%)
Dolor abdominal	7 (14.3%)
Mialgias	7 (14.3%)
Artralgias	7 (14.3%)
Disnea	7 (14.3%)
Exantema	7 (14.3%)
Vómito	6 (12.2%)
Diarrea	5 (10.2%)
Odinofagia	4 (8.2%)
Dolor torácico	4 (8.2%)
Conjuntivitis	3 (6.1%)
Crisis convulsivas	2 (4.1%)
Disfonía	0 (0%)
Disgeusia	0 (0%)
Anosmia	0 (0%)

En la tabla 4 se presentan los valores de la biometría hemática y bioquímicos de los pacientes al ingreso y al egreso. La mediana de leucocitos al ingreso fue de 3.9 (2-8.5) cel/mm³, mientras que al egreso fue de 4 (2-5.9) cel/mm³. La mediana de linfocitos tanto al ingreso como al egreso fue de 0.8 cel/mm³. De forma general, los valores se mantuvieron constantes al ingreso y egreso. La mediana de fibrinógeno cuantificado fue de 464 (397-701) mg/dL, y la mediana de dímero D de 324 (228-324) mcg/ml.

Tabla 4. Parámetros de laboratorio al ingreso y egreso de los pacientes.

Laboratorios al ingreso	Al ingreso	n	Al egreso	n
Leucocitos	3.9 (2.0-8.5)	48	4.0 (2.0-5.9)	46
Neutrófilos	1.8 (0.4-4.9)	48	1.8 (0.9-3.8)	46
Linfocitos	0.8 (0.3-1.7)	48	0.8 (0.3-1.6)	46
Plaquetas	178 (56-259)	47	184 (65-254)	45
PCR	2.1 (1-7.3)	23	2 (1.1-6.2)	18
Albúmina	3.7 (3.3-4.1)	33	3.3 (2.7-3.8)	30
AST	30 (22-39)	33	30 (20-39)	30
ALT	26 (17-45)	33	23 (15-40)	30
Fibrinógeno	464 (397-701)	8	-	-

Dímero D	324 (228-324)	3	-	-
----------	---------------	---	---	---

La mayoría de los pacientes presentaron radiografía normal (75.5%), y el hallazgo patológico más frecuente fue infiltrado intersticial o parahiliar en 18.3% (tabla 5).

Tabla 5. Hallazgos radiográficos de los pacientes.

Variable	
Hallazgo por radiografía	-
Radiografía normal	37 (75.5%)
Infiltrado intersticial o parahiliar	9 (18.3%)
Infiltrado alveolar	1 (2%)
Derrame pleural	2 (4%)

El 14.3% de los pacientes requirieron ventilación mecánica y fueron ingresados al área de UTIP. Se emplearon esteroides en 22.4% de los pacientes y 6.1% desarrollaron PIMS. La mediana de estancia hospitalaria fue de 2 (1-9) días. La mortalidad global fue del 6.1% y 18.4% de los pacientes presentaron reinfección de SARS-CoV-2 (tabla 6).

Tabla 6. Desenlace durante el internamiento de los pacientes.

Variable	
Vivo	46 (93.9%)
Muerto	3 (6.1%)

Capítulo VI. Discusión

Los niños parecen tener menos riesgo que los adultos de desarrollar una forma grave de COVID-19, pero aún no se comprende el riesgo específico en pacientes pediátricos con neoplasias malignas hematológicas (22). Si bien se ha documentado infección por SARS CoV-2 en pacientes hematooncológicos, la observación general es que la mayoría de los pacientes no presentan complicaciones.

Sin embargo, se han reportado casos graves de COVID-19 asociados con mortalidad (23,24).

La mortalidad en pacientes con COVID-19 se ha relacionado con la presencia de la llamada 'tormenta de citoquinas' inducida por el virus. La producción excesiva de citoquinas proinflamatorias conduce a un daño tisular generalizado, lo que resulta en falla multiorgánica y muerte (25). La respuesta inmune del huésped sano al virus SARS-CoV-2 es hiperactiva, lo que resulta en una reacción inflamatoria excesiva. La mortalidad en los pacientes con COVID-19 se relaciona a la hiperinflamación asociado al síndrome de "tormenta de citoquinas", en algunos casos. (26).

Además, una afección grave que parece estar relacionada con infección por SARS CoV-2 es el síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS). En los niños que desarrollan PIMS, algunos órganos y tejidos, como el corazón, los pulmones, los vasos sanguíneos, los riñones, el sistema digestivo, el cerebro y la piel, se

inflaman gravemente. Esto parece ser una respuesta inmune excesiva relacionada con el SARS-Cov-2 (27).

Algunos pacientes con COVID-19 se benefician de la inmunosupresión (28,29). Sin embargo, no está claro si el riesgo de COVID-19 puede ser mayor o menor en pacientes pediátricos con neoplasias malignas hematológicas debido a la inmunosupresión inducida por el tratamiento. La principal amenaza para los niños con enfermedades hematooncológicas cuando adquieren COVID-19 es la malignidad en sí (30). Es posible que se deba retrasar la quimioterapia si el paciente adquiere la infección por SARS-CoV-2. Los retrasos en el tratamiento pueden conducir a un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Las preguntas de cuándo tratar, cuándo esperar y cuánto tiempo esperar siguen sin respuesta. Para pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, se debe considerar el beneficio real del tratamiento en el contexto del riesgo de COVID-19 (31).

Por ello, y debido a los pocos datos acerca de la presentación en niños con estas condiciones en nuestro país, se llevó a cabo este estudio con el objetivo de analizar de manera descriptiva la presentación clínica de los pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID-19.

Se incluyeron 49 pacientes hemato-oncológicos con COVID-19 en nuestro estudio, con una mediana de edad de 6 años. Se reportaron 87.8% pacientes con diagnóstico hematológico y 12.2% con diagnóstico oncológico. El mayor porcentaje de pacientes tenían leucemia linfoblástica aguda, la mayoría en fase

de mantenimiento (34.7%) o intensificación retardada (12.2%) de los pacientes con diagnóstico hematológico maligno.

La presentación clínica más frecuente de los pacientes se asoció a síntomas como fiebre en 75.5%, seguido de irritabilidad o cefalea en 57.1%, tos en 44.9%, rinorrea en 42.9% y fatiga en 42.9%, solo 2 (4.1%) pacientes fueron clínicamente asintomáticos y la mayoría tuvo síntomas leves (79.5%).

Un estudio en Ucrania en niños con COVID-19 y malignidad hematológica por Troyanovska et al. documentó que los síntomas más comunes de COVID-19 en su grupo de pacientes fueron fiebre, tos, síntomas gastrointestinales y dermatitis (32), siendo los primeros similares a nuestro grupo de pacientes. En nuestros pacientes, el dolor abdominal, vómito y diarrea se presentaron entre el 10.2% y 14.3% de los pacientes, mientras que 14.3% presentaron exantema como manifestación dermatológica, por lo que no fueron síntomas tan frecuentes.

De acuerdo con datos de Gampel et al., quien realizó un estudio en pacientes hematooncológicos pediátricos con COVID-19 en Nueva York, se reportó que 84% de los niños de su estudio eran sintomáticos, y los síntomas más comunes fueron fiebre (68%), tos (47%) y disnea (37%) (33), un poco similar a nuestros hallazgos, sin embargo, la disnea fue infrecuente, en 14.3% del total de los pacientes de nuestro estudio.

En la vigilancia de casos en los Estados Unidos la información sobre los síntomas estuvo disponible para 5188 niños de 0 a 9 años y 12,689 niños de 10 a 19 años. Entre los niños de 0 a 9 años, la frecuencia de los síntomas fue la siguiente: fiebre, tos o dificultad para respirar 63 %, fiebre 46 %, tos 37 %. Entre los niños de 10 a 19 años, la frecuencia de los síntomas fue la siguiente: fiebre, tos o dificultad para respirar 60 %, fiebre 35 %, tos 41 %, similar a nuestros datos (9).

El 14.3% de nuestros pacientes requirieron ventilación mecánica y fueron ingresados al área de UTIP; 6.1% desarrollaron PIMS. La mediana de estancia hospitalaria fue de 2 días, con una mortalidad global fue del 6.1%.

Gampel et al. reportaron que 11 de 19 pacientes fueron hospitalizados, 21% requirieron oxígeno suplementario y 11% requirieron ventilación mecánica; el 16% recibieron terapia dirigida a COVID-19 (33). La frecuencia de uso de ventilación mecánica en sus pacientes fue similar a lo encontrado en los nuestros. En el grupo de pacientes de Troyanovska et al., se documentaron 2 casos (9.5%) de muerte (32), lo cual a una mayor mortalidad que la nuestra.

El Hospital de Niños de Texas reportó que identificaron 109 pacientes con enfermedad por COVID-19, de los cuales 52 pacientes fueron de hematología, 51 de oncología y 6 pacientes con trasplante hematopoyético, con una mediana de edad de 10.3 años. A diferencia de nuestro estudio, donde se presentó en tan solo el 12.2%, el 74% de los pacientes de este Hospital fueron manejados en el

ámbito ambulatorio. Se necesitó atención en UTIP en el 8% de toda la cohorte, un porcentaje menor a lo reportado en nuestra serie; y un menor porcentaje de pacientes requirió ventilación mecánica (6.4%). A diferencia de los demás centros, la muerte se presentó en 2 pacientes con cáncer (mortalidad global de 1.8%), pero ninguno de hematología o post trasplantado (34).

Hamdy et al reportaron en su estudio los datos de 75 pacientes pediátricos con cáncer, con una mediana de edad fue de 7 años. Sus diagnósticos fueron leucemia linfoblástica aguda (la mitad de los pacientes), leucemia mieloide aguda, linfoma y tumores sólidos, incluidos tumores cerebrales, óseos y renales. En su estudio, en la tomografía computarizada de tórax inicial, el 28.5% tenían opacidad en vidrio deslustrado focal bilateral como patrón de imagen predominante, mientras que 71.5% no tenían hallazgos anormales (35), similar a lo encontrado en nuestro estudio.

Aún no se encuentra muy claro el impacto del COVID-19 en el paciente hemato-oncológico. Sin embargo, lo que es claro en diversos reportes (32-35) es que el COVID-19 puede retrasar el tratamiento de los pacientes, o puede conllevar a que el paciente esté más predispuesto a una mayor severidad de la enfermedad por inmunosupresión o de acuerdo con la fase en la que se encuentre en tratamiento, así como desarrollar tormentas de citocinas o PIMS. Esto es muy importante, ya que muchos de los pacientes ya habían pasado la fase de inducción a la remisión en nuestro estudio.

En lo que respecta a los laboratorios de los pacientes, es difícil hacer un análisis que evalúe e interprete los hallazgos, debido a la heterogeneidad de los diagnósticos de los pacientes, y que los pacientes se encontraban en diferentes fases de tratamientos diversos que también pudieron haber influido en los parámetros. En lo que respecta a los parámetros de la biometría hemática al ingreso y al egreso, las medianas se encontraron dentro de los valores normales, aunque dentro del rango se identifican pacientes con leucopenia y neutropenia. Troyanovska et al. reportaron una mediana de plaquetas de 223, con un rango de 61-137 $\times 10^6/L$, identificando igual que en nuestro estudio, pacientes que tuvieron rangos de trombocitopenia. La mediana de leucocitos en su estudio fue de 3.2 $\times 10^6/L$, con un rango entre 0.7-6.7, siendo una mediana más dirigida a pacientes con niveles de leucopenia en general, mientras que en nuestro estudio, la mediana de leucocitos fue de 3.9 $\times 10^6/L$ al ingreso y 4 $\times 10^6/L$ al egreso (32). En lo que respecta a los niveles de PCR, nosotros reportamos que los pacientes tuvieron niveles de 2.1 mg/L al ingreso y 2 mg/L al egreso, mientras que Troyanovska reportó una mediana mucho más alta, de 19 mg/L, con un rango de 4-48 mg/L (32). Aunque se decía que los niños presentaban una forma más leve de la infección, Chao et al. documentaron a un grupo de niños que fueron ingresados a la UCIP. Este subgrupo tenía marcadores de inflamación significativamente más altos (PCR, péptido natriurético cerebral, procalcitonina) en comparación con los pacientes de la unidad médica (36). En nuestro estudio, 4 (8.2%) requirieron ingreso a UTIP/UCIN, siendo una proporción baja, limitando el análisis comparativo de este subgrupo de pacientes en nuestro centro.

En nuestro estudio, la mortalidad fue baja, en una población principalmente hematológica, y muy pocos pacientes desarrollaron PIMS. Con estos datos, podremos identificar de mejor manera las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de esta población de pacientes con COVID-19 para poder llevar a cabo abordajes adecuados.

Capítulo VII. Conclusión

La presentación clínica más frecuente de los pacientes se asoció a síntomas como fiebre., irritabilidad o cefalea, tos, rinorrea. y fatiga. La mayoría presentaron una radiografía normal. Pocos pacientes requirieron ventilación mecánica, fueron ingresados a UTIP o desarrollaron PIMS. La mortalidad global fue del 6.1%.

Con estos datos, podremos identificar de mejor manera a la población de pacientes con COVID-19 para poder llevar a cabo abordajes adecuados en el contexto actual de la pandemia.

Capítulo VIII. Referencias

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. P.K. Samudrala et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19, *European Journal of Pharmacology* 883 (2020) 173375
3. W. Joost Wiersinga et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* 2020.
4. Singh Satarudra Prakash, et al. Microstructure, pathophysiology and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *Journal of Medical Virology*. 2020
5. Walls Alexandra C., et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 180, 281–292, April 16, 2020.
6. Jin Yuefei, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020, 12, 372.
7. Zare-Zardini Hadi, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Prevalence, Diagnosis, Clinical Symptoms, and Treatment. *International Journal of General Medicine* 2020:13.
8. Macias-Parra Mercedes, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Paediatric Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Hospital in Mexico City. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2021, 00, 1–9.
9. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease Case Surveillance 2019 - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 759.

10. Irfan O, Muttalib F, Tang K et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of pediatric COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021.
11. Samuel S, Friedman RA, Sharma C, et al. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart rate* 2020; 17: 1960.
12. Wu L, O'Kane AM, Peng H et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: from molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol* 2020; 178: 114114.
13. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: Gastrointestinal characteristics in COVID-19 and the possibility of fecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 843.
14. Moradveisi B, Ataee P, Ghaffarieh A et al. Diarrhea as a presenting symptom of coronavirus disease 2019 in children. *Adv Biomed Res* 2020; 9:35.
15. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurological involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurol* 2021; 78: 536.
16. Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalized children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 631.

17. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: rapid, prospective, national consensus study at the national level in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183: 71.
18. Baruchel André, et al. COVID-19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: First recommendations of the Leukemia committee of the French Society for the fight against Cancers and Leukemias in children and adolescents (SFCE). *Bull Cancer* 2020; 107: 629–632
19. Fonseca Eileen V. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of a Cohort of Pediatric Oncohematologic Patients With COVID-19 Infection in the City of Bogotá, Colombia. *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 40, Number 6, June 2021.
20. Balduzzi Adriana, et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati. Bone Marrow Transplantation* (2020) 55:1900–1905.
21. Boulad Farid, et al. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncology* September 2020 Volume 6, Number 9.
22. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): 1663–1665,
23. André N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, et al. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: high risk of severe forms? *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(7): e28392,

24. Mercolini F, Cesaro S. COVID-19 in children and adolescents: characteristics and specificities in immunocompetent and oncohematological patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022; 14(1): e2022009
25. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020; 11: 1446
26. Cron RQ, Caricchio R, Chatham WW. Calming the cytokine storm in COVID-19. *Nature Medicine.* 2021; 27(10): 1674–1675
27. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56(5): 837–848
28. Schoot TS, Kerckhoffs APM, Hilbrands LB, et al. Immunosuppressive drugs and COVID-19: a review. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 1333
29. Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. A fine balance: immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 42: 102182
30. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer.* 2020; 132: 11–16
31. Hammad M, Shalaby L, Sidhom I, et al. Management and outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pediatric cancer patients: a single centre experience from a developing country. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021; 21(11): e853–e864

32. Troyanovska O, Dorosh O, Lytvyn H, Tsymbalyuk I, Vorobel O, Stepanyuk O, et al. Characteristics of COVID-19 in pediatric patients with hematological malignancies. *Acta Haematologica Polonica* 2022;53(4):89514.
33. Gampel B, Lucas AGT, Broglie L, Gartell-Corrado RD, Lee MT, Levine J, et al. COVID-19 disease in New York City pediatric hematology and oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(9):e28420.
34. Kamdar KY, Kim TO, Doherty EE, Pfeiffer TM, Qasim SL, Suell MN, et al. COVID-19 outcomes in a large pediatric hematology-oncology center in Houston, Texas. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021;38(8):695-706.
35. Hamdy R, El-Mahallawy H, Ebeid E. COVID-19 infection in febrile neutropenic pediatric hematology oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(2):e28765.
36. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr.* 2020;223:14-19.e2.

Capítulo IX. Anexos

Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética en Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. JOSÉ IVÁN CASTILLO BEJARANO
Investigador Principal
Departamento de Pediatría
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. Castillo:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI21-00434** con fecha del **13 de diciembre del 2021**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Título: **"Características clínicas en pacientes hematológicos con COVID 19"**.

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo en extenso, V3 de fecha Febrero 2022.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Pediatría** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **PIE22-00003** La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **14 de marzo del 2023**.

Participando además la Dra. Erika Aidé Larragoity González como **tesista**, la Dra. Denisse Aparicio Vaquera de los Santos, Dr. Abel Homero Mascareñas de los Santos, Est. Daniela Garza Moreno y el Est. Eduardo Romo Leija como Co-Investigadoras.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González s/n, Col. Miras Centra, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfono: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



Septiembre 18, 2011



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Atentamente,
 "Alere Flammam Veritatis"
 Monterrey, Nuevo León, a 14 de marzo del 2022



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
 COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. med. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
 Presidente del Comité de Ética en Investigación


Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González Gál. Col. Miras Centrales, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
 Teléfonos: 81 8329 4060, Ext. 2670 a 2674. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com




Septiembre 13, 2017

Anexo 2. Aprobación del Comité de Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. JOSÉ IVÁN CASTILLO BEJARANO
Investigador Principal
Departamento de Pediatría
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. Castillo:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI21-00434** con fecha del **13 de diciembre del 2021**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso II, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Título: "Características clínicas en pacientes hematocitológicos con COVID 19".

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo en extenso, VS de fecha Febrero 2022.

Por lo tanto usted ha sido autorizado para realizar dicho estudio en el **Departamento de Pediatría** del Hospital Universitario como **Investigador Responsable**. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **PE22-00003** La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **14 de marzo del 2023**.

Participando además la Dra. Erika Aidé Larragoity González como **tesista**, la Dra. Denisse Aparicio Vaquera de los Santos, Dr. Abel Homero Mascareñas de los Santos, Est. Daniela Garza Moreno y el Est. Eduardo Romo Leja como **Co-Investigadores**.


Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte calidad técnica, el mérito científico y/o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.

Comité de Investigación
Av. Parado de I. Madrigal y Av. González s/n, Col. Mirza Centro, C.P. 64460, Monterrey, NL, México
Teléfono: 818323 4000. Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@mda.uanl.mx



Subcomité 01 2017



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- 4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
- 5. Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Ajuntamente,
 "Alere Fiammas Veritas"
 Monterrey, Nuevo León, a 14 de marzo del 2022



[Handwritten Signature]
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
 Presidente del Comité de Investigación

Comité de Investigación
 Av. Francisco I. Madero y Av. González ah. Col. Miras-Comas, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
 Teléfonos 81 8329 4056. Ex. 3470 a 3474. Correo Electrónico: investigacion@uanl.edu.mx



Capítulo XI. Resumen autobiográfico

Erika Aidé Larragoity González

Candidata para el Grado de Subespecialista en Infectología Pediátrica

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Biografía:

Nací el 4 de junio de 1993 en Monterrey, Nuevo León, México, hija de José Luis Larragoity Rodríguez y Abigail González González, siendo la segunda hija de 4 hermanas.

Educación:

Estudí mi carrera profesional en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León de donde me gradué en 2016, obteniendo el título de Médico Cirujano y Partero.

Realicé mi Especialidad de Pediatría en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” del 2019 al 2021.