



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA



**“CURSO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
AGUDA Y COVID-19 ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL
LA RAZA”**

No. De Registro: R-2023-3502-003

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. EDNA SARAHI HUITRON SALAZAR

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. BERENICE SÁNCHEZ JARA
INVESTIGADOR COLABORADOR: DR. ALFONSO RAGNAR TORRES
JIMÉNEZ

CIUDAD DE MÉXICO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



M.C. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES E
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DRA. BERENICE SÁNCHEZ JARA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DRA. EDNA SARAHÍ HUITRON SALAZAR
MÉDICO RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y ASESOR DE TESIS

Dra. Berenice Sánchez Jara
Matrícula 94341343
Servicio: Hematología pediátrica
Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección: Avenida Jacarandas y Vallejo s/n. Colonia La Raza. Ciudad de México
Correo electrónico: berj781127@yahoo.com.mx
Teléfono: 57245900
Extensión: 23511

COLABORADORES

Dr. Alfonso Ragnar Torres Jiménez
Adscripción: UMAE HG CMN la Raza, servicio de Reumatología Pediátrica
Email: tojadr@gmail.com
Matrícula: 99155531
Domicilio: Jacarandas y Vallejo S/N, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.
Teléfono: 5537276113
Extensión: 23510

Dra. Edna Sarahi Huitron Salazar
Matrícula 97362043
Residente de 2º año de la especialización en Hematología Pediátrica
Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección: Avenida Jacarandas y Vallejo s/n. Colonia La Raza. Ciudad de México
Correo electrónico: ednahuitron_salazar@hotmail.com
Teléfono: 57245900
Extensión 23511



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502,
HOSPITAL GENERAL DR. GALDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro COBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CET 027 2017191

FECHA Miércoles, 25 de enero de 2023

Dra. berenice sanchez jara

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CURSO CLINICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA Y COVID-19 ATENDIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2023-3502-003

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Corraza Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Impreso

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD

CM

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	6
2. Marco teórico	7
3. Justificación	14
4. Planteamiento del problema	15
5. Objetivos	16
5.1. Objetivo general	16
5.2. Objetivos específicos	16
6. Hipótesis de trabajo	18
6.1 Hipótesis nulas	18
7. Material y métodos	19
8. Tipo de estudio	20
9. Criterios de selección	21
10. Tamaño de la muestra	22
11. Variables	23
12. Análisis estadístico	31
13. Resultados	32
14. Discusión	35
15. Conclusión	39
16. Bibliografía	43
17. Anexos	45

1. RESUMEN

TÍTULO: CURSO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA Y COVID-19 ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

ANTECEDENTES: Los informes han revelado que las personas susceptibles a formas graves de COVID-19 son adultos mayores con comorbilidades; Sin embargo, la población pediátrica también se ha visto afectada, considerando de alto riesgo a los niños con enfermedades subyacentes, como enfermedades onco-hematológicas.

OBJETIVO: Se determinaron los factores que influyeron el curso clínico y evolución de los pacientes pediátricos con leucemia que cursaron con infección por virus SARS-COV2 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retroactivo expedientes de pacientes menores de 16 años con diagnóstico de leucemia aguda e infección por el virus SARS-COV2 diagnosticados entre abril de 2020 a abril de 2021. Se utilizó estadística descriptiva con medias y porcentajes. Para mostrar las diferencias entre los grupos se usará la prueba de Chi-cuadrada, la prueba de la t de Student y la prueba de la U de Mann-Whitney según el tipo de variable y su distribución. Se llenaron la hoja de captura de datos. Se analizaron los resultados y se presentaron en gráficas. Se hicieron conclusiones pertinentes de la investigación.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: Humanos: Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dra. Berenice Sánchez Jara. Tesista de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Asesor de Tesis Adjunto de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dr. Alfonso Ragnar Torres Jiménez. Tesista de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Dra. Edna Sarahi Huitrón Salazar residente de hematología pediátrica. Materiales: Los propios del tesista. Económicos: Equipo de cómputo personal de los miembros de esta investigación.

EXPERIENCIA DEL GRUPO: La UMAE Hospital Dr. Gaudencio González Garza atiende una amplia población con diagnóstico hematológico de base de Leucemia e incluso fue de los centros más grandes y los primeros en atender pacientes con enfermedad infecciosa concomitante por virus SARS-COV2.

TIEMPO A DESARROLLARSE: Durante 30 días posterior a la autorización del proyecto se revisaron los expedientes de los niños hospitalizados de abril de 2020 a abril de 2021 con diagnóstico de leucemia aguda y COVID-19

PALABRAS CLAVE: Leucemia, aguda, pediatría, virus, SARS-COV2, COVID-19.

2. MARCO TEÓRICO

Las enfermedades malignas hematológicas comprenden una gran cantidad de condiciones heterogéneas, originadas de la médula ósea (MO) o el sistema linfático; éstas a su vez se subdividen en leucemias, linfomas y neoplasias de las células plasmáticas. La leucemia es el cáncer infantil más común, a diferencia de la leucemia en adultos, su presentación será aguda en la gran mayoría de los casos. La leucemia aguda es una proliferación maligna y acumulación de células linfohematopoyéticas inmaduras llamadas blastos.

Epidemiológicamente, la leucemia es la neoplasia más usual entre los pacientes menores de 15 años. Los hombres generalmente se ven más afectados un poco más a menudo en comparación con las mujeres en todos los grupos de edad, con dos excepciones: los hombres tienen un riesgo de leucemia de células t que es 4 veces mayor en comparación a las mujeres y las niñas tienen una incidencia ligeramente mayor de leucemia en el primer año de vida. En los países desarrollados la incidencia de leucemia aguda es más alta entre los 2 y 5 años de edad, de igual forma será más alta en la población hispana que en la blanca, que a su vez es mayor que en la población negra.

Dentro de la etiología se han implicado múltiples factores, entre ellos los agentes ambientales, como las radiaciones ionizantes y las sustancias químicas mutágenas, sin embargo, en casi todos los casos de enfermedad primaria no se pueden distinguir factores etiológicos específicos, en términos simples se trata de una enfermedad multifactorial [1].

El diagnóstico y la clasificación precisos son esenciales para el tratamiento exitoso y el estudio biológico de las leucemias infantiles. En términos más amplios, las leucemias se clasifican en agudas versus crónicas y linfoides versus mieloides. Los términos agudo y crónico originalmente se refería a las duraciones relativas de supervivencia de los pacientes con estas enfermedades cuando no se disponía de una terapia eficaz. Con las mejoras en el tratamiento, han adquirido nuevos significados. Agudo actualmente se refiere a la leucemia caracterizada por una rápida proliferación de células tumorales y un predominio de células blásticas, mientras que crónico la leucemia abarca una variedad de trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos en los que las células tumorales predominantes muestran grados variables de diferenciación más allá de la etapa blástica. La gran mayoría de los casos de leucemia infantil son agudos, a diferencia de los adultos. El subtipo más común, la leucemia linfoblástica aguda (también denominada linfocítica o linfoide) (LLA) representa del 75 al 80% de todos los casos infantiles, mientras que la leucemia mieloide aguda (también denominada mielocítica, mielógena o no linfoblástica) (LMA) representa aproximadamente el 20%. Por el contrario, la leucemia mieloide crónica (LMC) representa solo aproximadamente el 2% de las leucemias infantiles, y la leucemia linfocítica crónica (LLC) se informa solo en raras ocasiones en niños.

El enfoque moderno de la clasificación de la leucemia incorpora hallazgos morfológicos, inmunofenotipo y lesiones genéticas en un intento de delinear categorías de enfermedades homogéneas y relevantes desde el punto de vista clínico y biológico.

El examen de la médula ósea es esencial para establecer el diagnóstico de leucemia porque hasta el 20% de los pacientes con leucemia aguda carecen de células blásticas circulantes en el momento del diagnóstico, y la morfología de las células leucémicas en

sangre periférica puede diferir de las de la médula. Las muestras de médula ósea se obtienen normalmente por aspiración, complementadas en determinadas circunstancias con biopsia.

El sitio elegido para la aspiración de médula depende principalmente de la edad y el tamaño del paciente. La colocación incorrecta de la aguja es la causa más común de falla, la aspiración debe realizarse con una aguja diseñada específicamente para ese propósito; la mayoría de las aspiraciones de médula ósea se obtienen de la cresta ilíaca posterior superior. La cresta ilíaca anterior puede servir como un sitio alternativo en niños obesos, o si se requieren múltiples muestras, por ejemplo, en pacientes recién diagnosticados en los que se necesitan muestras grandes.

Análisis morfológico

Frotis teñidos con tinciones de Wright-Giemsa distinguen 3 subtipos de leucemia linfoblástica aguda (L1, L2 y L3) y ocho subtipos de leucemia mieloide aguda (M0-M7) según la clasificación Franco-Estadounidense-Británica (FAB)[1]

Clasificación según la OMS

Fue propuesta desde el año de 1997 con el fin de explicar la morfología y correlacionar el perfil citogenético de los blastos leucémicos; para el año 2016 se agregaron 2 nuevas entidades provisionales a la lista de anomalías genéticas recurrentes.

Cuadro clínico

La presentación clínica de los pacientes con leucemia aguda se encontrará como hallazgos inespecíficos y pueden ser difíciles de distinguir entre enfermedades comunes y autolimitadas en la infancia, la mayoría de estos refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). El 65% de los pacientes con leucemia aguda presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes puede durar días, e incluso meses y ser de característica insidiosa. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea, estos pacientes presentan dolores en huesos largos e incluso artralgias, que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas (hasta el 25% de los pacientes que debutan con leucemia aguda presentan dolores osteoarticulares). La presentación clínica de las leucemias agudas de estirpe T (un 15% del total) posee unos rasgos característicos: los pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica y tienen una incidencia mayor de afectación del sistema nervioso central al diagnóstico, en las tablas 1 y 2 se ejemplifica las posibles características clínicas y por laboratorio encontrados en este tipo de pacientes [1].

Características clínicas	% de los pacientes
Síntomas y hallazgos a la exploración física	
Fiebre	61
Sangrado (púrpura, epistaxis, petequias)	48
Dolor óseo	23
Adenopatías	50
Esplenomegalia	63
Hepatoesplenomegalia	68

Tabla 1. Características al diagnóstico de los pacientes con leucemia aguda

Hallazgos por laboratorio	% de los pacientes
Recuento leucocitario (mm³)	
<10,000	53
10,000-49,000	30
>50,000	17
Hemoglobina (g/dL)	
<7	43
7.1-10.9	45
>11	12
Recuento plaquetario (mm³)	
<20,000	28
20,000-99,000	47
>100,000	25

Tabla 2. Hallazgos por laboratorio al diagnóstico de los pacientes con leucemia aguda

En diciembre de 2019, las autoridades sanitarias de China notificaron casos de neumonía viral grave de origen desconocido que estaban epidemiológicamente vinculados al mercado de productos del mar en Wuhan. La secuenciación de muestras del tracto respiratorio reveló un nuevo coronavirus. La enfermedad se denominó posteriormente enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) y el virus se denominó SARS-CoV2 (síndrome respiratorio agudo severo debido al coronavirus) [2]. El SARS-CoV-2, un virus de ARN monocatenario, ingresa a las células a través de la proteína estructural (proteína S) que se une al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2). El 11 de marzo de 2020, la OMS hizo la declaración de pandemia [3]. En menos de 3 meses desde los primeros casos identificados, la infección se propagó a al menos 200 países y el 18 de mayo de 2020, se informó su distribución en todo el mundo [4]. Los informes indican que los hombres mayores con comorbilidades tienen complicaciones más graves [5]. Al 20 de julio de 2020, se han reportado 14,608,517 casos en todo el mundo. En México, se han reportado 344,224 casos confirmados y 39,184 muertes [6]. Los niños representan alrededor del 2% de los casos diagnosticados en China, el 1.2% de los casos en Italia y el 5% de los casos en los Estados Unidos. Estas estadísticas incluyen niños con condiciones subyacentes como cardiopatías congénitas, anomalías de las vías respiratorias, desnutrición severa, disminución de los niveles de hemoglobina, inmunodeficiencia y estados de inmunodeficiencia, como es el caso de niños con trastornos onco-hematológicos [7]. Dado que la población pediátrica también se vio ampliamente afectada por esta entidad se desarrollaron múltiples estudios alrededor del

mundo con la intención de identificar características clínicas distintivas en esta población o aquellas que se compartieran con la población adulta; en 2019 en el estudio hecho por Fang ZHENG, Chun LIAO et al titulado Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China se describieron las características clínicas de 25 pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de infección por virus SARS-COV2, este estudio incluyó todos los pacientes hospitalizados de entre 1 mes y 14 años de edad entre el 1 febrero de 2020 y 10 de febrero de 2020 quienes cumplieran los criterios de las nuevas recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la nueva infección por coronavirus en el niño en Hubei y aunque la población fue equitativa en edad 56% hombres y 44% mujeres con medianas de edad de 3 años la mayoría de ellos eran previamente sanos y solo la minoría (2 pacientes) padecían de alguna enfermedad subyacente como cardiopatías congénitas. Los síntomas comunes al ingreso fueron fiebre y tos seca; sin embargo, una proporción de pacientes presentó inicialmente síntomas digestivos, como dolor abdominal, vómitos y diarrea. Solo 2 pacientes con enfermedad grave desarrollaron SDRA y requirió tratamiento en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y ventilación mecánica; en este estudio, la mayoría de los pacientes tenían enfermedades leves, incluyendo infección del tracto respiratorio superior y neumonía leve, que puede ser una característica de la infección por SARS-COV2 en la población pediátrica. Sin embargo, en dicho estudio se concluyó que estos hallazgos debían ser confirmados por estudios amplios y bien diseñados [8].

En otro estudio realizado en China por Yuanyuan Dong, et al titulado Epidemiology of COVID-19 Among Children in China, donde se realizó un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos menores de 18 años donde se comenzaron a estudiar pacientes con síntomas de sospecha como fiebre, síntomas respiratorios, digestivos (dolor abdominal, náusea, vomito y diarrea), aquellos con anomalías en la citometría hemática o aumento de la proteína C reactiva y alteraciones en las radiografías de tórax; estos pacientes fueron sometidos pruebas como hisopado nasal y faríngeo o prueba de RT-PCR. La gravedad de la enfermedad sobre las características clínicas, pruebas de laboratorio e imágenes de radiografía de tórax se clasificaron como: infección asintomática, leve, moderada o severa. Dentro de los resultados se observó lo siguiente: Para el 8 de febrero de 2020, 2135 pacientes pediátricos fueron diagnosticados con COVID-19, de los pacientes, 728 (34,1%) fueron identificados como casos confirmados por laboratorio, y 1407 (65,9%) fueron casos sospechosos; la edad media de todos los pacientes fue de 7 años (rango intercuartílico: 2-13 años). Entre esos pacientes, 1208 casos (56,6%) eran varones y no había diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes pediátricos, niños o niñas. Con respecto a la severidad (incluyendo ambos confirmados y casos sospechosos), 94 (4,4%), 1088 (51,0%) y 826 (38,7%) casos fueron diagnosticados como asintomáticos, leve o moderado, respectivamente [9].

Este estudio fue el primer estudio retrospectivo sobre características epidemiológicas y dinámica de transmisión de niños con COVID-19 en China, los resultados sugieren que los niños pequeños, particularmente los bebés, eran vulnerables a la infección por COVID-19. Por lo tanto, los mecanismos de la diferencia en manifestaciones clínicas entre niños y adultos quedan por ser determinados. Observaron un poco más de niños que niñas (56,6% frente a 43,4%) afectadas en el brote de COVID-19, que es similar a otros dos estudios epidemiológicos. Sin embargo, no se observó diferencia significativa entre sexos. La mediana de edad del COVID-19 de todos los casos fue de 7 años (intercuartil rango: 2-

13), pero las edades oscilaron entre 1 día a 18 años. Este descubrimiento sugiere que todas las edades de la infancia fueron susceptibles a COVID-19 [10].

Otras de las variables que se analizaron para esta población fueron los hallazgos encontrados en material de imagenología, como las tomografías computadas en el estudio realizado por Sharon Steinberger, et al titulado: Características de la tomografía computada de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en 30 pacientes pediátricos; se revisaron retrospectivamente los hallazgos tomográficos y los síntomas clínicos de 30 pacientes pediátricos con COVID-19 confirmado por laboratorio que fueron atendidos en seis centros en China desde el 23 de enero de 2020 hasta el 8 de febrero de 2020. La edad de los pacientes osciló entre los 10 meses y los 18 años, con una mediana de edad de 10 años y una proporción de pacientes femeninos respecto a masculinos de 1:1; nueve de los 30 pacientes no tenían síntomas en el momento del diagnóstico. Dentro de los hallazgos tomográficos se encontraron las siguientes anomalías: veintitrés de 30 pacientes (77%) tenían hallazgos de TC normales sin opacidades en vidrio deslustrado ni consolidación. Siete de 30 pacientes (23%) tenían hallazgos positivos en la TC de tórax, con opacidades en vidrio deslustrado, consolidación o ambos hallazgos observados en al menos un lóbulo [11].

La consolidación bilateral del espacio aéreo se demostró típicamente en pacientes con COVID-19, a pesar de que las radiografías de tórax no son notables en la etapa temprana de la enfermedad, cosa que también ocurrió comúnmente en niños. Hasta la fecha, todavía no existe un patrón de imágenes de TC específico para identificar COVID-19. Varios estudios identificaron anomalías en la TC de tórax en pacientes antes de la detección del ARN del SARS-CoV2. En niños, un informe de 31 niños con infección por SARS-CoV2 mostró que tres casos no tenían manifestaciones clínicas, pero tenían manifestaciones típicas en las imágenes de tórax. Todos estos hallazgos sugirieron que los cambios en las imágenes de tórax pueden ocurrir antes que los síntomas clínicos, y también mostraron el valor de las imágenes de tórax en el reconocimiento temprano de la infección y el diagnóstico de niños con COVID-19. Dada la proporción mucho mayor de casos asintomáticos (7,6%) en niños que en adultos (1%), 35 la combinación de la evaluación de las características de las imágenes con los hallazgos clínicos y de laboratorio podría facilitar el diagnóstico temprano de la neumonía por COVID-19 en niños [12].

Anormalidades en algunos parámetros de laboratorio fueron evidenciados de igual forma en aquellos pacientes con infecciones por virus SARS-COV2; un ejemplo de estos fueron los parámetros de coagulación como el tiempo parcial de tromboplastina activada y el dímero D, en marzo de 2020 Deepa R. J. Arachchilage en su artículo titulado Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, donde informaron en su estudio retrospectivo de 183 pacientes consecutivos con neumonía COVID-19 confirmada en Tongji en China, que muestra que los pacientes que fallecieron (11,5%) tenían niveles significativamente más altos de dímero D y productos de degradación de fibrina, tiempo de protrombina (TP) más largo y tiempo de tromboplastina parcial activada en el momento de la presentación en comparación con los que sobrevivieron. De los no supervivientes, el 71,4% cumplió con los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para la coagulación intravascular diseminada manifiesta (CID) (≥ 5 puntos) 2 en comparación con

el 0,6% de los supervivientes. La mediana de tiempo desde el ingreso hasta la CID fue de 4 días (rango, 1-12 días). Era evidente que los parámetros de coagulación anormales (TP prolongado y dímero D elevado) son predictores de mal pronóstico y pueden ser importantes dianas terapéuticas [13].

En otro estudio con 201 pacientes, 84 pacientes desarrollaron SDRA. Los pacientes que desarrollaron SDRA tuvieron un TP significativamente mayor (mediana [rango intercuartílico]) de 11,7 segundos (11,10 a 12,4 frente a 10,6 segundos [10,1-11,5], $p < 0,001$ y dímero D de 1,16 $\mu\text{g} / \text{ml}$ [0,46-5,37] frente a 0,52 $\mu\text{g} / \text{ml}$ [0,33-0,93]), $p < 0,001$ en el momento de la presentación en comparación con los que no desarrollaron SDRA. De 84 pacientes que desarrollaron SDRA, el 52,8% (44/84) pacientes murieron y estos pacientes tuvieron niveles de dímero D significativamente más altos (3,95 $\mu\text{g} / \text{ml}$ [1,15 a 10,96]) en comparación con los que sobrevivieron (0,49 $\mu\text{g} / \text{ml}$ [0,31 a 1,18], $p = 0,001$). Curiosamente, la trombocitopenia no parece ser común y fue presente en solo 37/201 (18,8%) en comparación con > 50% de los pacientes que presentan SDRA por otras causas, como infecciones bacterianas y otras infecciones virales [14].

Haciendo un conjunto de las características en general tanto epidemiológicas, clínicas y radiológicas de los pacientes en 2020 Xiaojian Cui, et al en su estudio titulado Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients recopilaron 2597 casos e informaron las características demográficas, clínicas, de laboratorio y de imagen de pacientes con infección por COVID 19. Los síntomas primarios en los niños son similares a los de los adultos, pero tienen tasas de incidencia más bajas: la fiebre se presentó en el 82% al 98,6% de los adultos, pero en el 43,1% de los niños, y tos se presentó en 59,4% a 82% de los adultos, pero en 43,4% de los niños. Los síntomas respiratorios en los niños fueron leves, ya que el 12,6% de los casos presentaba taquipnea / disnea, que se presentó en el 31% de los casos de adultos. Otros estudios también informaron que el 55% de los pacientes adultos desarrollaron disnea y el 17% de los pacientes desarrollaron SDRA, que rara vez se observa en los niños. Sin embargo, los síntomas del tracto digestivo parecieron ser más común en los niños, ya que la diarrea ocurrió en el 6,6% de los pacientes pediátricos de este análisis, pero en el 2% al 3,8% de los casos adultos de algunos estudios clínicos. La linfopenia es el hallazgo de laboratorio más común en adultos con COVID-19, que se encontró en entre el 70,3% y el 83% de los pacientes hospitalizados. Pero en los niños, la linfopenia solo se observó en el 9,8% de los casos. La procalcitonina aumentó en el 40,8% de los pacientes pediátricos en esta revisión, pero pareció normal en algunos otros casos. Vale la pena señalar que 0 a 0,05 ng / ml de PCT es el rango normal para las pruebas de laboratorio; sin embargo, el rango entre 0,05 y 0,5 ng / mL respaldan el diagnóstico de una infección bacteriana significativa, ya que las infecciones localizadas (sin signos sistémicos) y todas las reacciones alérgicas pueden estar asociadas con niveles tan bajos. Para el diagnóstico clínico se utilizan niveles superiores a 0,5 ng / ml, que son altamente sugestivos de infección bacteriana sistémica / sepsis o infección bacteriana localizada grave, como neumonía grave, meningitis o peritonitis. La PCT fue típicamente normal en los adultos, pero puede aumentar entre los ingresados en la UCI. Algunos niños tenían leucocitosis (8,8%), ALT sérica elevada (11,2%), AST (17,3%), LDH elevada (20,4%), PCR alta (18,8%) y dímero D elevado (12,1%), que fueron similares a los de adultos que pueden estar asociados con una mayor gravedad de la enfermedad. Un estudio reciente analizó el nivel de CK en su fracción MB en sangre venosa de 273

pacientes con COVID-19. Los investigadores encontraron que la CKMB elevada ocurrió en el 3,03% de los casos leves, el 5% de los casos graves y el 6,67% de los casos críticos, lo que indicó que una mayor concentración de CKMB se asocia con la gravedad y tasa de letalidad de COVID-19 [15].

En cuanto a las pruebas de detección específicas del virus, los niños en China, por ejemplo, se detectó ácido nucleico (ARN) del SARS-COV2 en muestras respiratorias hasta 23 días y en heces hasta 43 días después del inicio de los síntomas. El informe de un caso de un bebé de 6 meses con COVID-19 confirmado que no presentaba signos ni síntomas clínicos, excepto por una temperatura transitoria única de 38,5 ° C. Se detectó una alta carga viral de ARN SARS-COV2 en la nasofaringe de este lactante desde el día de la admisión y permaneció positiva hasta los 16 días. No se realizó cultivo viral en las muestras de los informes anteriores. Por lo tanto, no está claro si la detección de ARN persistente o asintomático representó un virus potencialmente transmisible. Esta revisión puede tener algunas limitaciones debido al número limitado de casos infantiles con COVID-19, así como a la posible superposición de casos entre los artículos relacionados [16].

3. JUSTIFICACIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer infantil más frecuente, y merece un tratamiento basado en esquemas de quimioterapia de mayor duración e intensidad en relación con otras neoplasias malignas. Dentro del curso de la enfermedad las complicaciones infecciosas son la principal causa de mortalidad en pacientes con cáncer, la variedad de infecciones que pueden afectar este tipo de pacientes es amplia siendo de las más comunes las de etiología bacteriana solo detrás de ellas las de origen viral, en 2019 se aisló un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV2 con el poder de afectar a la población en general sin predominio de edad, sin embargo, siendo característica común entre la población con mayor incidencia de complicaciones y desenlace fatal personas de la tercera edad y aquellos con padecimientos concomitantes que condicionarán inmunosupresión.

Los estudios más importantes y aquellos que se desarrollaron en los primeros meses que el mundo fue afectado por esta entidad fueron realizados en pacientes adultos, en esta población se determinó que los marcadores de inflamación y los niveles de citoquinas eran de suma importancia como factores pronósticos para la enfermedad grave.

Sin embargo, en pacientes pediátricos, a pesar de las revisiones sistemáticas de estudios observacionales, ha sido difícil encontrar criterios definitivos que puedan servir como marcadores pronósticos para la hospitalización, el requerimiento de cuidados intensivos, la tormenta de citoquinas y la progresión a insuficiencia respiratoria o muerte, uno de los aspectos que se logró determinar que podría ser de las principales características que influirían en este curso fue condiciones subyacentes en los pacientes pediátricos que condicionaran compromiso del estado de inmunidad.

Desde el inicio de la pandemia en nuestro país en el año 2020 nuestro hospital se modificó para la atención del paciente con COVID tanto pediátrico como adulto sin dejar de lado los servicios previamente prestados incluyendo atención a los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda por lo cual consideramos muy beneficioso el realizar necesario en la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza” una revisión de los casos de pacientes pediátricos que cursaron con diagnóstico de leucemia aguda e infección concomitante por virus SARS-CoV2 y realizar la descripción de sus características clínicas y epidemiológicas con el fin de identificar en los pacientes futuros relación de estas características con el desenlace de la infección.

Con los resultados que se obtengan se podrá determinar si hay características clínicas o por laboratorio que se relacionen con curso grave o incluso fatal del padecimiento, ya que a pesar de que los casos de COVID-19 están en disminución, esta población siempre se considerará de riesgo para el desarrollo de complicaciones graves que pudieran, de identificarse oportunamente, prevenirse o tratarse, impactando sobre el pronóstico de los pacientes.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que actualmente se cuenta ya con vacunas efectivas aprobadas para casi todos los grupos etarios de la población, la disminución de la incidencia de la infección en general así como disminución de la ocupación hospitalaria debido a estos casos; la infección en general persiste y se tienen varias limitantes aún en cuanto a la población pediátrica: la falta de aprobación de aplicación de la vacuna en nuestro país a menores de 12 años y el retraso en tiempo oportuno de la aplicación de la misma; dado que desde abril de 2020 nuestra unidad se convirtió en un hospital híbrido con atención a pacientes con infección por virus SARS-CoV2 adultos y pediátricos conservando la atención ya preestablecida a pacientes con diagnósticos de leucemia aguda, lo cual nos lleva a dar suma importancia a estar familiarizados con el cuadro clínico en común que presenta este tipo de población y que características y evolución será la esperada para este grupo de pacientes. Por lo cual, en la presente investigación se hizo la siguiente pregunta:

¿Cuáles serán los factores clínicos y bioquímicos que influirán en el curso clínico de pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 atendidos en el Centro Médico Nacional La Raza?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir los factores clínicos y bioquímicos que influyeron el curso clínico y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda e infección por virus SARS-COV2 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir cuáles son las características clínicas de los pacientes pediátricos con leucemia aguda e infección por virus SARS-CoV2 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Describir las características epidemiológicas en pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Determinar los hallazgos radiológicos por radiografía y tomografía encontrados en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Destacar los hallazgos radiológicos por radiografía y tomografía encontrados en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 que fallecieron en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Determinar los hallazgos en los parámetros de la citometría hemática en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Resaltar los hallazgos en los parámetros de la citometría hemática en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 que fallecieron en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Destacar las variaciones en los estudios de coagulación en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Describir las variaciones en los estudios de coagulación en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 que fallecieron en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Analizar los hallazgos en los parámetros de la química sanguínea y pruebas de función hepática en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Resaltar los hallazgos en los parámetros de la química sanguínea y pruebas de función hepática en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 que fallecieron en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Determinar los niveles de reactantes inflamatorios como proteína C reactiva y Ferritina en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Destacar los niveles de reactantes inflamatorios como proteína C reactiva y Ferritina en los pacientes pediátricos con leucemia aguda y COVID-19 que fallecieron en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El curso clínico de los niños con diagnóstico de leucemia aguda e infección concomitante por SARS COV-2 supone una complicación que puede ser desde leve hasta fatal, debido al compromiso inmunológico con el que cursan los pacientes con neoplasias hematológicas, ya sea por el padecimiento de base o bien secundario al tratamiento con quimioterapia intensiva que condiciona supresión medular profunda que puede abarcar de 7 a 21 días en diferentes etapas del tratamiento. A mayor mielosupresión así como duración de esta, las complicaciones podrán ser más graves, a lo largo de este estado los pacientes que sufran complicaciones de tipo infeccioso cursaran con marcadores bioquímicos detectables por laboratorio que darán un panorama amplio de la evolución hacia el estado de gravedad del paciente.

Las anomalías leucocitarias serán un marcador confiable en el curso clínico hacia el estado de gravedad de la enfermedad en pacientes con leucemia aguda y COVID-19.

La elevación de los marcadores de inflamación con proteína c reactiva, procalcitonina y deshidrogenasa láctica serán consistentes con el curso clínico hacia el estado de gravedad en los pacientes con leucemia aguda y COVID-19

La elevación de los marcadores de inflamación estará directamente relacionada con el curso clínico con aumento de la mortalidad en pacientes con leucemia aguda y COVID-19

La prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada y el aumento del dímero D estará directamente relacionado con el aumento de la mortalidad en pacientes con leucemia aguda y COVID-19

6.1 HIPÓTESIS NULAS

La elevación de los marcadores de inflamación con proteína C reactiva, procalcitonina y deshidrogenasa láctica serán independientes al curso clínico hacia el estado de gravedad en los pacientes con leucemia aguda y COVID-19.

La elevación de los marcadores de inflamación no estará directamente relacionada con el curso clínico con aumento de la mortalidad en pacientes con leucemia aguda y COVID-19

La prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada y el aumento del dímero D no estará directamente relacionado con el aumento de la mortalidad en pacientes con leucemia aguda y COVID-19.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retroactivo de las características clínicas, de laboratorio y radiológicas encontradas en la revisión de expedientes de pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia aguda, hospitalizados en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza en los que se confirmó la infección por SARS-COV2 con reacción en cadena de la polimerasa (RT PCR) diagnosticados de abril de 2020 a diciembre de 2021. Se incluyeron pacientes menores de 16 años, con diagnóstico de leucemia aguda y con infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. La clasificación de las imágenes de la TC pulmonar se basó en el puntaje CO-RADS, que evalúa la sospecha de compromiso pulmonar por COVID-19 en una escala de 0 a 6.

Se recogieron datos de características clínicas, estudios de laboratorio y radiológicos, y evolución clínica de los pacientes.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics para Windows (Versión 25). Se realizará estadística descriptiva con frecuencias y medias. Las comparaciones de valores entre grupos se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrada, la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney según la distribución y el tipo de variable, se considerará estadísticamente significativo un valor de p menor a 0,05. La OR se calculó con IC del 95% para las variables nominales

Se hicieron conclusiones pertinentes a la investigación

8. TIPO DE ESTUDIO

Tipo de Estudio:

Por el control sobre el fenómeno de estudio: Observacional

Por el inicio del estudio con relación a la cronología de los hechos: Retroactivo.

Por la secuencia temporal: Transversal

Por la finalidad: Descriptivo

Diseño de Estudio:

Encuesta transversal

Límite de Espacio:

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Población

Pacientes pediátricos menores de 16 años con leucemia aguda y COVID-19 atendidos de abril a diciembre de 2020 en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda y COVID-19 confirmado por RT-PCR hospitalizados de abril de 2020 a abril de 2021
- Menores de 16 años
- Que se cuente con determinación de citometría hemática, pruebas de coagulación y marcadores de inflamación con leucemia aguda e infección por virus SARS-COV2
- Con radiografía de tórax
- Con tomografía de tórax

Criterios de exclusión:

- ✓ Expedientes de pacientes mayores de 16 años 11 meses
- ✓ Expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por virus SARS-CoV2, pero con otros diagnósticos hematológicos diferentes a leucemia aguda.

Criterios de eliminación:

- ☐ Expedientes de pacientes sin determinación de pruebas de laboratorio completas
- ☐ Expedientes de pacientes sin radiografía de tórax inicial
- ☐ Expedientes de pacientes sin tomografía de tórax inicial

10. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomó como tamaño de la muestra por conveniencia todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda e infección por virus SARS-COV2 de abril de 2020 a abril de 2021 en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza, de los cuales se revisaron expediente clínico y electrónico.

N=15

11. VARIABLES :

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala	Medición
COVID-19	Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV2.	Variable clínica que cursa con una enfermedad infectocontagiosa causada por el virus SARS-CoV2 con prueba de RT-PCR positiva	Cualitativa	Dicotómica	Si No
PRUEBA DIAGNÓSTICA SARS COV2	Técnica de laboratorio utilizada para amplificar secuencias de ácido desoxirribonucleico.	Variable clínica caracterizada por una prueba de laboratorio que para detectar secciones de ácido desoxirribonucleico del virus SARS-CoV 2.	Cualitativa	Dicotómica	Positiva Negativa
LEUCEMIA AGUDA	Proliferaciones neoplásicas de células hematopoyéticas inmaduras cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución de la producción de las células sanguíneas normales	Variable epidemiológica caracterizada por la transformación maligna y proliferación de células progenitoras linfoides o mieloides en la médula ósea, sangre periférica y sitios extramedulares	Cualitativa	Dicotómica	Leucemia mieloide aguda Leucemia linfocítica aguda
NADIR	Aplasia medular severa en paciente, tras recibir ciclo de quimioterapia. Se produce a los 7-14 días de someterse a un ciclo, por el cese de producción normal de células de la sangre	Variable clínica caracterizada por pancitopenia secundaria a la administración de quimioterapia caracterizada por disminución en la cifra de Hemoglobina, leucocitos y plaquetas.	Cualitativa	Dicotómica	Si No

					Atelectasia: colapso completo o parcial del pulmón o de un lóbulo pulmonar.
HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE TÓRAX	Características anormales visuales observadas en una tomografía de tórax.	Variable radiológica que contempla toda alteración en el parénquima pulmonar observada en una tomografía de tórax.	Cualitativa	Discreta	CO-RADS 0: examen insuficiente pasa asignar un score CO-RADS: normal o de etiología no infecciosa CO-RADS 2: Hallazgos típicos para otra infección no COVID-19 CO-RADS 3: Hallazgos compatibles con COVID-19 CO-RADS 4: Hallazgos sospechosos de COVID-19 CO-RADS 5: Hallazgos típicos para COVID-19 CO-RADS 6: COVID-19 confirmado por PCR
CLASIFICACIÓN CUADRO CLÍNICO	Escala de cuadro clínico de infección por Covid-19	Variable clínica que utiliza una escala acorde a la sintomatología de infección por SARS-Cov2 para riesgo de complicación	Cualitativa	Ordinal	Leve Moderado Grave
PUNTAS NAALES	Estructuras simples y pequeñas que se colocan en la nariz que van unidas a una tubería mediante la cual pasa el oxígeno.	Variable de evolución clínica que utiliza un pequeño tubo flexible que tiene dos puntas que se introducen en las fosas nasales que sirve para administrar oxígeno.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
PURITAN	Dispositivo de alto flujo que suministra un volumen de gas mayor de 40 L/min	Variable de evolución clínica que utiliza un dispositivo diseñado para administrar volúmenes de oxígeno mayores a las de las puntas nasales	Cualitativa	Dicotómica	Si No
VENTILACIÓN MECÁNICA	Todo procedimiento de respiración artificial que	Variable de evolución clínica considerado un recurso terapéutico de soporte vital para reemplazo de la mecánica pulmonar de manera	Cuantitativa	Dicotómica	Si No

	emplea un aparato para suplir o colaborar con la función respiratoria de una persona, que no puede o no se desea que lo haga por sí misma, de forma que mejore la oxigenación e influya así mismo en la mecánica pulmonar.	artificial			
HEMOGLOBINA	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo.	Variable de la citometría hemática que es una proteína tetrámera contenida en los hematíes cuya función es transportar oxígeno y dióxido de carbono del tejido alveolar al tisular y viceversa	Cuantitativa	Discreta	g/dl
HEMATOCRITO	Volumen de eritrocitos con relación al total de la sangre.	Variable de la citometría hemática considerado el porcentaje que ocupan los eritrocitos con relación al total de la sangre.	Cuantitativa	Discreta	%
LEUCOCITOS	Glóbulos blancos	Variable de la citometría hemática caracterizada por un grupo de células de mismo origen hematopoyético con funciones inmunológicas	Cualitativa	Nominal	Neutrófilos Basófilos Eosinófilos Monocitos Linfocitos

NEUTRÓFILOS	Leucocitos de tipo granulocito, también denominados polimorfonucleares.	Variable de la citometría hemática que contempla un tipo de leucocito que no se tiñen con colorantes ácidos ni básicos, por lo que su citoplasma al microscopio óptico aparece de color rosa suave	Cualitativa	De intervalos	1,500-4,500 células/microlitro
MONOCITOS	Tipo de célula inmunitaria que se elabora en la médula ósea y viaja por la sangre hasta los tejidos del cuerpo, donde se convierte en un macrófago o una célula dendrítica.	Variable de la citometría hemática que contempla un leucocito de mayor tamaño cuya principal función es fagocitar	Cualitativa	De intervalos	2-8%
LINFOCITOS	Leucocito de pequeño tamaño y núcleo redondeado que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos; la función está estrechamente relacionada con los mecanismos de defensa inmunitarios.	Variable de la citometría hemática proveniente de la diferenciación linfocítica de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completan su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios	Cualitativa	De intervalos	3,000-9,000 células/microlitro
PLAQUETAS	Trozo diminuto de célula en forma de disco que se encuentra en la sangre y el bazo.	Variable de la citometría hemática, considerados fragmentos de células muy grandes de la médula ósea que se llaman megacariocitos que ayudan a producir coágulos sanguíneos para hacer más lento el sangrado o frenarlo y para facilitar la cicatrización de las heridas	Cualitativa	De intervalos	150,000-450,000 células/microlitro
TIEMPO DE TROMBOPLASTI	Prueba de laboratorio que evalúan	Variable de la coagulación considerada un examen de sangre que mide el tiempo que tarda la	Cualitativa	De intervalos	10.2-11.6 segundos

NA	específicamente e la vía extrínseca de la coagulación sanguínea	porción líquida de la sangre en coagularse			
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADA	Tiempo en el que tarda en convertirse la tromboplastina en su forma activada.	Variable de la coagulación considerado el tiempo en segundos en que tarda en formarse un coágulo	Cualitativa	Discreta (de intervalos)	30.7-40.9 segundos
DÍMERO D	Es un producto de degradación de fibrina, un pequeño fragmento de proteína presente en la sangre después de que un coágulo de sangre se degrada por fibrinólisis.	Variable de la coagulación que se traduce como un fragmento de proteína que se produce cuando un coágulo de sangre se disuelve en el cuerpo.	Cualitativa	De intervalos	289-562 ng
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular	Variable de la química sanguínea que se considera una enzima mitocondrial sintetizada principalmente en el hígado, considerada marcador de daño hepático.	Cualitativa	Dicotómica	Elevada No elevada
ALANINA AMINOTRANSFERASA	Enzima encargada de catalizar la transferencia de un grupo amino de la alanina al ácido α -cetoglutarico dando lugar a piruvato y	Variable de la química sanguínea que se considera una enzima mitocondrial sintetizada principalmente en el hígado, considerada marcador de daño hepático	Cualitativa	Dicotómica	Elevada No elevada

	glutamato.				
FIEBRE	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal.	Variable de los reactantes inflamatorios que considera una temperatura corporal cuantificada por encima de 38.3°C.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
CIANOSIS	Coloración azul o lívida de la piel y de las mucosas	Variable clínica que se caracteriza por cambio de coloración de la piel a tono azulado.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
TOS	Reflejo que mantiene despejada la garganta y las vías respiratorias	Variable clínica que se caracteriza por la expulsión repentina y con fuerza del aire de los pulmones.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
DIFICULTAD RESPIRATORIA	Signos y síntomas acompañantes a la incapacidad de los pulmones y músculos de la respiración de realizar la mecánica ventilatoria adecuada.	Variable clínica que se traduce como la afección que involucra una sensación de dificultad o incomodidad al respirar.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
SÍNDROME DE CONDENSACIÓN PULMONAR	Alteración pulmonar caracterizada por cambios en el contenido alveolar, normalmente lleno de aire, y cambia por exudado.	Variable de la evolución clínica que se caracteriza por tos expectorante, taquipnea y matidez percutora en la exploración física pulmonar.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
ESTERTORES CREPITANTES	Pequeños ruidos chasqueantes, burbujeantes o estrepitosos en los pulmones.	Variable clínica caracterizada por una alteración en la exploración física pulmonar caracterizado por ruidos de tono chasqueante o burbujeante.	Cualitativa	Dicotómica	Si No

QUIMIOTERAPIA	Terapéutica que emplea fármacos específicos en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas o cancerígenas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Variable clínica caracterizada por la administración de sustancias químicas para el tratamiento de la leucemia	Cualitativa		Inducción a la remisión Reinducción a la remisión Consolidación Mantenimiento Paliativa
RECUPERACIÓN MEDULAR	Restablecimiento de la producción de las células sanguíneas posterior a recibir ciclo de quimioterapia	Variable clínica caracterizada por un recuento de neutrófilos por encima de 500 células, plaquetas por encima de 20,000 células y hemoglobina por encima de 8 gramos sostenidamente, posterior a recibir ciclo de quimioterapia.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
RECAÍDA	Reaparición de células leucémicas en cualquier sitio después de haber alcanzado la remisión.	Variable clínica caracterizada por la reaparición de blastos en sangre periférica después de haber alcanzado la remisión.	Cualitativa	Dicotómica	Si No
PROTEÍNA C REACTIVA	Proteína producida por el hígado, la cual se eleva cuando hay inflamación en todo el cuerpo	Variable de los reactantes inflamatorios que es una proteína perteneciente al grupo de proteínas denominadas reaccionantes de fase aguda, que aumentan en respuesta a la inflamación	Cualitativa	Dicotómica	Elevada No elevada
FERRITINA	Proteína que almacena el hierro en las células.	Variable de los reactantes inflamatorios que se considera la principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro, la cual aumenta en respuesta a inflamación.	Cualitativa	Dicotómica	Elevada No elevada
PROCALCITONINA	Precursor de la hormona calcitonina.	Variable de los reactantes inflamatorios que es un polipéptido sérico que se encuentra en el	Cualitativa	Dicotómica	Elevada No elevada

	Esta sustancia se produce por muchas de las células del cuerpo, generalmente en respuesta a las infecciones bacterianas pero, también cuando existe daño en los tejidos	plasma en cantidades mínimas y se eleva intensamente en las infecciones sistémicas graves.			
DEFUNCIÓN	Es la desaparición definitiva de todo signo de vida en cualquier momento posterior al nacimiento de un nacido vivo	Variable de la evolución clínica que se caracteriza por el cese de los signos vitales en un individuo	Cualitativa	Dicotómica	Si No

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics para Windows (Versión 25). Se realizará estadística descriptiva con frecuencias y medias. Las comparaciones de valores entre grupos se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrada, la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney según la distribución y el tipo de variable, se considerará estadísticamente significativo un valor de p menor a 0,05. La OR se calculó con IC del 95% para las variables nominales

13. RESULTADOS

Se elaboro un estudio transversal, retroactivo, observacional y descriptivo en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza; donde se incluyeron un total de 15 casos de pacientes pediátricos con diagnostico de leucemia aguda en cualquier fase de tratamiento con complicación concomitante infecciosa con infección por SARS-COV2 diagnosticados en el periodo abril 2020 a abril 2021, obteniendo las variables necesarias procedentes del expediente clínico, electrónico, de laboratorio y estudios de imagen. En la tabla 1 se agruparon las características generales de los pacientes, que fueron diagnosticados:

Edad (Años)	Sexo	Diagnostico	Estado de la enfermedad	Características clínicas asociadas a infección por COVID-19	Hallazgos en radiografía de tórax	Puntaje CORAD en TC de tórax	Uso de ventilación mecánica	Desenlace
11	F	LLA B	QTP	Fiebre, cefalea	Vidrio esmerilado	5	-	Vivo
7	M	LLA T	IR	Fiebre	Vidrio esmerilado	3	-	Vivo
3	M	LLA B	IR	Fiebre, irritabilidad	Vidrio esmerilado y áreas de condensación	-	-	Vivo
12	M	LLA B	IR	Fiebre, tos, dificultad respiratoria, cianosis, crepitantes	Vidrio esmerilado y áreas de condensación	-	Si	Muerte
14	M	LLA B	R/R	Dificultad respiratoria	Vidrio esmerilado y áreas de condensación	-	-	Vivo
1	M	LLA B	IR	Fiebre, tos, irritabilidad	Vidrio esmerilado y áreas de condensación	-	Si	Muerte
13	F	LLA B	IR	Fiebre, tos, cefalea, Dificultad respiratoria, odinofagia, dolor abdominal, rinorrea	Vidrio esmerilado y áreas de condensación	4	-	Vivo
9	F	LMA	IR	Fiebre, rinorrea, tos, odinofagia, diarrea	Normal	2	-	Vivo
2	F	LLA B	R/R	Fiebre, tos, dificultad respiratoria, convulsions, irritabilidad	Vidrio esmerilado y áreas de condensación	-	Si	Muerte
12	M	LMA	IR	Fiebre, dificultad respiratoria, irritabilidad, crepitantes	Condensación	2	Si	Muerte
9	F	LLA B	RIR	Fiebre, tos, cefalea, dificultad respiratoria, crepitantes	Condensación	-	Si	Muerte
3	F	LLA B	IR	Fiebre, tos, cefalea, irritabilidad, calambres, síndrome de condensación	Condensación	4	-	Vivo
7	M	LLA B	R/R	Tos, dificultad respiratoria, somnolencia, diarrea, estertores	Vidrio esmerilado	-	-	Muerte
8	M	LLA B	IR	Fiebre, tos, dificultad respiratoria, syndrome de condensación	Vidrio esmerilado	-	Si	Muerte
2	F	LMA	IR	Fiebre	Normal	-	-	Vivo

Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas, hallazgos radiológicos, ventilación mecánica y desenlace.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda, LMA: Leucemia Mieloide Aguda, IR: Inducción a la remisión, QTP: Quimioterapia Paliativa, R/R: Reinducción a la remisión

Se incluyeron 15 pacientes, con una edad media de 7,5 años, 8 varones y 7 mujeres, 11 de ellos diagnosticados de LLA-B, uno de leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) y 3 de leucemia mieloide aguda (LMA) . Trece de los niños estaban en régimen de quimioterapia (inducción a la remisión, reinducción y consolidación) y 2 en quimioterapia paliativa para la leucemia refractaria. La media de días de estancia hospitalaria previa al diagnóstico de COVID-19 fue de 22 días, con un mínimo de 6 y un máximo de 58 días. Trece pacientes (86,7%) presentaban fiebre y neutropenia en el momento del diagnóstico de COVID-19. Siete pacientes fallecieron. La figura 1 muestra la tabla de supervivencia.

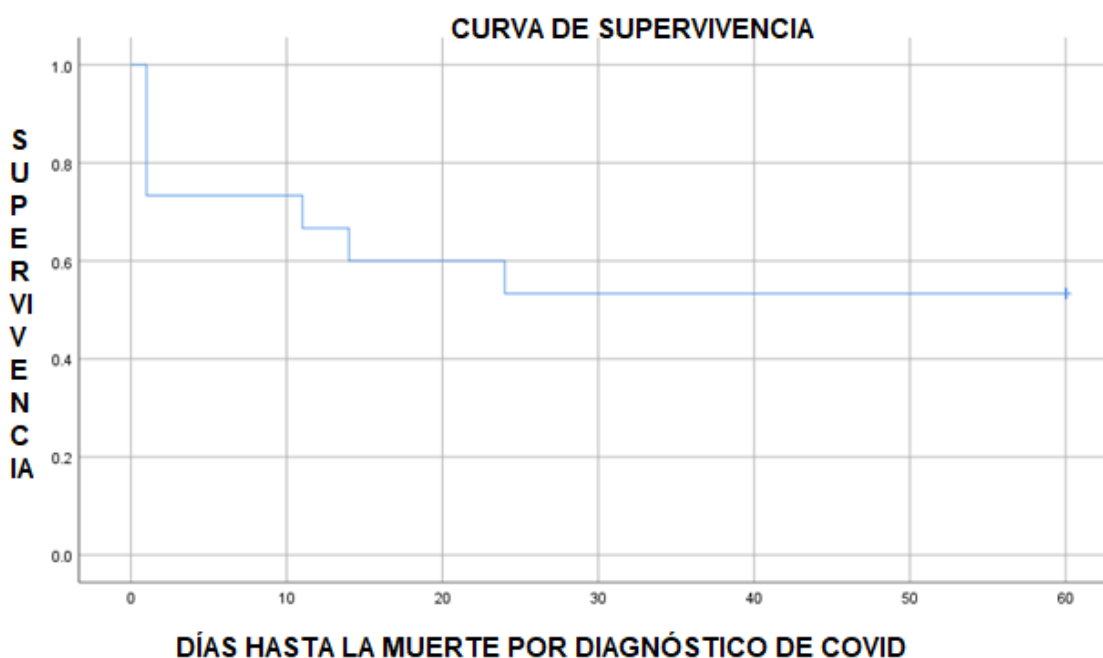


Figura 1. Curva de supervivencia

Las características clínicas asociadas a COVID-19 fueron rinorrea: 13,3% (N=2), tos 60% (N=9), cefalea 26,7% (N=4), dificultad respiratoria 53,3 % (N=8), convulsiones 6,7% (N=1), irritabilidad 26,7 % (N=4), somnolencia 13,3 % (N=2), odinofagia 13,3 % (N=2), diarrea 13,3 % (N=2), rechazo de alimentos 13,3 % (N=2), cianosis 6,7% (N=1) e hiperemia faríngea 20% (N=3). Al examen físico del tórax se encontraron estertores en el 33,5% (N=5), hipoventilación en el 46,7% (N=7) y síndrome de condensación en el 13,3% (N=2). En los parámetros de citometría sanguínea al diagnóstico de COVID-19 el 86,7% presenta anemia (N=13) con media 9,2 g/dL (7,4-12,3 g/dL), leucopenia 86,7% (N=13) con media de 3760/mm² (40-34840/mm²), linfopenia 93,3% (N=14), con una media de 499/mm³ (rango 20-2012/mm³), el 80% de los pacientes presentaron neutropenia (N=12), con una media de 2096/mm³ (rango 0-26516/mm³). El 66,7% presentó monocitopenia, media de 726/mm³ (rango 0-6280/mm³) (N=10) y el 86,7% (N=13) presentó trombocitopenia con media de 8333/mm³, (rango 4000-615 000/mm³).

Al realizar el análisis estadístico de los estudios de coagulación, la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se correlacionó significativamente con la muerte, con una media de 29,9 s (seg) en los pacientes que sobrevivieron y en los pacientes que fallecieron de 35,75 s (p=0,010) (tabla 2), así como un aumento del dímero

D, con una media en pacientes supervivientes de 407 ng/mL (rango 289-562 ng/mL), y 4180 ng/mL (rango 582-11183 ng/mL) en los que fallecieron ($p=0.010$) (Cuadro 2).

No hubo cambios significativos en la química sanguínea. En las pruebas de función hepática se encontró aumento de aminotransferasas en los pacientes fallecidos, con una media de ALT de 70,8U/L para los pacientes vivos (rango 6,6-362,3 U/L) y 121,5 U/L (rango 20-427U/L, $p=0,041$) para los fallecidos. Para AST, una media de 18,4U/L (rango 11-34 U/L) para los pacientes que sobrevivieron y 162,4U/L (1,1-813 U/L) para los que fallecieron. ($p=0,03$) (Cuadro 2). La ferritina se obtuvo en 3 pacientes con una media de 1794,19 ng/mL. La PCR se determinó en 14 de los 15 pacientes, 13 de los cuales presentaron aumento de sus niveles, con una media de 101 mg/L (rango 12,2-261 mg/L). Se documentó dificultad respiratoria en 8 pacientes, de los cuales 7 fallecieron ($p=0,019$ y riesgo relativo de 0,056, IC 95% 0,04-0,789), mostrando su ausencia como factor protector.

A los 15 pacientes se les tomaron radiografías de tórax, 2 normales, 4 con imagen en vidrio deslustrado, 6 con vidrio deslustrado y condensación y 3 solo con condensación. Se realizó TAC de tórax en 6 niños, en todos ellos las imágenes eran en vidrio deslustrado con distribución bilateral y periférica, y en el caso del paciente con CO RADS 5, mostrando además una imagen basal de empedrado. Cabe señalar que solo 2 de los pacientes a los que se les realizó TC presentaban dificultad respiratoria. De los 6 pacientes que tenían informe tomográfico, uno falleció; en el que se reportó CO-RADS 2, con presencia de múltiples imágenes hiperdensas de bordes irregulares, parcialmente definidas, con broncograma aéreo y distribuidas bilateralmente, con predominio periférico, las de mayor diámetro ubicadas en segmento anterior y posterior del tórax derecho intersticio peribroncovascular de predominio en los segmentos inferiores, engrosamiento de los septos interlobulillares y patrón reticular nodular de distribución apical bilateral.

Seis pacientes (40%) requirieron oxígeno a través de la cánula nasal, un paciente (6,7%) a través de la máscara venturi y 6 de los 7 pacientes con dificultad respiratoria requirieron ventilación mecánica. Los días desde el diagnóstico de COVID-19 hasta el fallecimiento oscilaron entre 1 y 24, con un seguimiento de hasta 60 días para los supervivientes (fig. 1)

	Media	p Value
TTPA	Vivos 29.9" (28.5"-30.5") Muertos 35.75" (30.7"-40.9")	0.010
Dimero D	Vivos 407ng/mL (289-562) Muertos 4180ng/mL (582-11183).	0.010
AST	Vivos 18.4 U/L (11-34) Muertos 162.4 U/L (1.1-813)	0.035
ALT	Vivos 70.8 U/L (6.6-362.3) Muertos 121.2 U/L 20-427)	0.041

14. DISCUSIÓN

La supervivencia y complicaciones a largo plazo de los pacientes con leucemia aguda ha aumentado al 90 % con la terapia dirigida al riesgo y mejora de las terapias de apoyo a complicaciones concomitantes. Sin embargo, debemos recordar que estos pacientes siempre serán sometidos a la intensificación y el uso prolongado de fármacos quimioterápicos lo cual siempre se ha relacionado con aumento en complicaciones de las cuales la más frecuente sigue siendo la infecciosa. Las infecciones mayormente detectadas en este grupo de pacientes son las infecciones documentadas del tracto respiratorio superior, oído, torrente sanguíneo y tracto gastrointestinal. En relación a la infección por COVID-19 y leucemia aguda, hasta el momento del periodo estudiado se han reportado pocos casos, y el curso clínico de los ya analizados consiste en afecciones del tracto respiratorio con estados leves a moderadamente severos, de igual forma con infecciones graves y desenlaces fatales.

Lo mayormente descrito ha sido en pacientes adultos, para esta población los marcadores de inflamación y los niveles de citocinas se han establecido como factores pronósticos de enfermedad grave. A diferencia de los pacientes pediátricos, que, a pesar de las revisiones sistemáticas de estudios observacionales, ha sido difícil encontrar criterios definitivos que puedan servir como marcadores pronósticos de hospitalización, necesidad de cuidados intensivos, tormenta de citocinas y progresión a insuficiencia respiratoria o muerte. Las anomalías leucocitarias suelen ser inconsistentes en los niños; por lo tanto, el recuento de glóbulos blancos no parece ser un marcador fiable de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, si nos enfocamos en otros biomarcadores por el contrario, los niños con COVID-19 grave muestran tendencias consistentes con niveles de proteína C reactiva, procalcitonina, y deshidrogenasa láctica.

En cuanto al grupo de edad, los niños mayores tienen recuentos de linfocitos, PCR, PCT y creatina quinasa significativamente más bajos en comparación con los menores de 5 años, sin embargo, existe una mayor mortalidad en este último grupo de edad. No se encontró correlación en nuestro análisis entre el aumento de PCR en asociación con la mortalidad, que se incrementó en 13 de nuestros 15 pacientes.

Los estudios muestran que no hay una mayor mortalidad en niños con condiciones de cáncer, quimioterapia y COVID-19, en comparación con niños sin cáncer. En este grupo de pacientes, los parámetros de citometría sanguínea y marcadores inflamatorios difícilmente serán fiables como predictores de gravedad; basamos esto en el hecho de que el paciente hematooncológico ya está experimentando alteraciones en el conteo de sus células sanguíneas, tanto por su condición de base como por la quimioterapia administrada, así como por la alta frecuencia de infecciones bacterianas, virales y fúngicas que generan un cuadro proinflamatorio. concomitante o incluso precedente a la infección por COVID19, lo que dificulta la sospecha clínica y retrasa el diagnóstico de COVID-19 con repercusión en la mortalidad de este grupo de pacientes. Otros biomarcadores que pueden ayudar en el pronóstico del COVID 19 son los niveles de interleucina 6 (IL-6) y ferritina sérica, referidos en la tormenta de citocinas en adultos, sin embargo, no están disponibles en muchos centros hospitalarios.

Varios estudios a lo largo del mundo determinaron la elevación de IL-6 en pacientes con COVID-19 en el 37,5% de los casos graves en edad pediátrica. Los estudios en adultos definen factores para COVID-19 grave como ferritina > 1000 ng/ mL y PCR > 100 mg/L, pero estos valores deberán validarse en futuros estudios pediátricos. Fue difícil definir a los pacientes que sufrieron tormenta de citoquinas en nuestro reporte, debido a la poca disposición de las muestras y porque no existe una definición consensuada en niños; además, no todos los pacientes oncológicos con infección grave desarrollan una respuesta inmune desregulada y liberación de citoquinas dada su situación inmunológica ya de por sí comprometida [14]. Nuestro estudio se limitó a evaluar los niveles de procalcitonina y ferritina como marcadores inflamatorios asociados a mortalidad, debido a la rápida evolución de los niños fallecidos por COVID-19.

En el momento del diagnóstico de la infección por el virus SARS CoV2, 13 de los 15 niños presentaban fiebre asociada a neutropenia. La infección por SARS-CoV-2 parece ser menos agresiva en los niños; incluso en aquellos con cáncer. En nuestro informe, el estado de inmunosupresión de los pacientes no parece tener una relación significativa con la mortalidad causada por la infección por SARSCoV2. Aunque hay una pequeña cantidad de informes de casos en niños con afecciones oncohematológicas, se ha demostrado que estos tienen un curso clínico de leve a moderado

En los estudios de coagulación de nuestro grupo de pacientes se encontró significación estadística entre la prolongación del TTPa y el aumento del dímero D en los niños fallecidos (tabla 2). En un metaanálisis realizado por Bao J. et al., el tiempo de protrombina (TP) se prolongó en el 22,65 % de los pacientes (53/234) y se acortó en el 10,68 % (25/234), mientras que el TTPa se prolongó en el 21,79% (51/234) y acortado en el 5,56% (13/234) de los pacientes[17]. En otros estudios, entre el 20 y el 55% de los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV 2 presentaron evidencia de alteraciones de la coagulación, siendo la más importante la coagulación intravascular diseminada (CID) predominantemente protrombótica; con una incidencia del 25% de trombosis venosa profunda [18]. En una gran serie publicada hasta la fecha, los pacientes con el peor pronóstico han mostrado niveles de dímero D mucho más altos que aquellos con enfermedad leve. En una serie de pacientes sin enfermedad oncológica, un valor de dímero D al ingreso superior a 1.000 ng/ml fue uno de los principales factores de mal pronóstico. También se ha observado TP prolongado en los pacientes más graves en estos estudios [19].

En un estudio de 183 pacientes, se describieron valores de dímero D hasta 3,5 veces mayores entre los pacientes que fallecieron a consecuencia de COVID-19 (mediana 2120 ng/mL; rango intercuartílico (RIC 0,77-5,27 mg/L) vs. 600 ng/mL (IQR: 0.35e1.29 mg/L; P < 0.001) Los pacientes que fallecieron también mostraron niveles más altos de productos de degradación de fibrina (mediana 7.6 mg/L; IQR: 4.0e23.4 mg/L vs 4.0 mg/L; IQR: 4,0e4,3 mg/L; P <0,001), y un TP mayor (mediana 15,5 s; IQR: 14,4e16,3 s vs. 13,6 s; IQR: 13,0e14,3 s; P < 0,001) [20,21]. En nuestros pacientes se observó una correlación directa con el aumento del dímero D y la muerte, por lo que, al igual que en las publicaciones mencionadas, el dímero D elevado puede considerarse un factor de mal pronóstico ya que anuncia progreso a CID incluyendo el dímero D, en niños hospitalizados con COVID-19, al diagnóstico y cada 24 h, ya que aquellos niños que

aumenten el valor del dímero D de 3 a 4 veces por encima de su basal podrían ser candidatos a tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

En nuestros pacientes se observó una correlación directa con el aumento del dímero D y la muerte, por lo que, al igual que en las publicaciones mencionadas, el dímero D elevado puede considerarse un factor de mal pronóstico ya que anuncia progreso a CID.

De nuestros 15 pacientes diagnosticados de leucemia aguda e infección por COVID-19, 7 fallecieron (46,6%). Seis de ellos presentaron inicialmente dificultad respiratoria que requirió ventilación mecánica. Un paciente murió por progresión rápida de insuficiencia respiratoria; Por estar en tratamiento paliativo no fue intubado, recibiendo únicamente manejo de soporte. Este alto porcentaje de mortalidad probablemente sea secundario a la patología oncohematológica de base, así como al tratamiento quimioterápico administrado. Hasta la fecha, existen 2 causas del origen del daño pulmonar severo en pacientes con COVID: la primera es secundaria a complicaciones tromboticas por la presencia de ACE-2 en el endotelio vascular y a la asociación de enfermedad severa con niveles elevados. del dímero D, que produce daño endotelial y microangiopatía, y el segundo porque se requiere una respuesta inmune adaptativa específica para eliminar el virus SARSCoV-2, pero, en pacientes con cáncer, la respuesta inmune requerida se ve afectada [30]. La liberación persistente de citoquinas (probablemente mediada por leucocitos distintos de los linfocitos T) puede causar daño pulmonar significativo. Además de este daño, hay daño tisular y progresión a enfermedad grave, especialmente en tejidos ricos en ACE2, por ejemplo, pulmón, intestino y riñones [31]. Hasta ahora han demostrado que los pacientes con cáncer infectados con COVID-19 tienen un riesgo 3,5 veces mayor de requerir ventilación mecánica o ingreso a la unidad de cuidados intensivos, en comparación con la población general, con una tasa de mortalidad del 28,6 %, frente a 2,3% para pacientes con COVID-19 sin cáncer).

En una fase temprana de la enfermedad, las enzimas hepáticas pueden estar aumentadas hasta en un 22% de los casos, considerándose un criterio de gravedad [22-25]. Los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH), la relación AST/ALT y los niveles de bilirrubina podrían identificarse como predictores para el reconocimiento temprano de daño hepático y riesgo de muerte para pacientes con COVID-19 [16], lo que corresponde a los hallazgos en nuestra serie sobre AST y ALT (Cuadro 2), sin embargo existen otras series donde AST, ALT y bilirrubina no tuvieron diferencia significativa, a diferencia de la hipoalbuminemia donde sí se correlacionó con la severidad de la enfermedad [26].

Los hallazgos en las tomografías computarizadas de tórax en 6 de nuestros pacientes fueron consistentes con lo encontrado en varios estudios, donde las imágenes en vidrio deslustrado de localización subpleural y bilateral, se reportan con mayor frecuencia, sin embargo, no se correlacionó con la severidad de la COVID. Ludvigsson et al. reportaron que se observó opacidad en vidrio esmerilado en un tercio de 171 niños diagnosticados con COVID-19, con sombras irregulares locales o bilaterales en 18.7% y 12.3%, respectivamente, En general, el 15,8% de los niños no presentaba síntomas de infección ni características radiológicas de neumonía. Se realizó un diagnóstico clínico de neumonía en el 64,9% de los niños [27]. Las principales anomalías en la TC observadas fueron imágenes en vidrio esmerilado (73/80 casos, 91 %), consolidación (50/80 casos, 63 %) y engrosamiento de los tabiques interlobulillares (47/80, 59 %) [28]. Según lo informado

por Shina et al. La anomalía más frecuente es la imagen en vidrio deslustrado y se localiza en las regiones subpleurales y en los lóbulos inferiores.

Los datos clínicos y de laboratorio asociados a un desenlace fatal en nuestra serie fueron: dificultad respiratoria, aumento del dímero D, prolongación del TTPa, aumento de AST y ALT, así como la necesidad de ventilación mecánica, lo que resultó en daño sistémico severo probablemente asociado a daño endotelial y coagulopatía secundaria a SARS-CoV2, coincidiendo esto con lo informado por Liang.

Hay muy pocos datos disponibles sobre el resultado COVID-19 en niños con trastornos de la sangre y el cáncer. La mayoría de los niños tienen un curso leve y en su mayoría se recuperan. En nuestro grupo de pacientes hubo una alta mortalidad, que hemos atribuido a las siguientes situaciones: En el momento de documentar la infección por el virus SARS-CoV2, no estaba establecido el inicio de un tratamiento con anticoagulación profiláctica o terapéutica en pacientes pediátricos, lo que podría estar relacionado con la evolución grave y muerte, pero debemos tener en cuenta las características de cada paciente fallecido, como fueron el síndrome de lisis tumoral, la evolución a sepsis y leucemia aguda refractaria al tratamiento, entre otros (Tabla 1.).

15. CONCLUSIONES

En este estudio no encontramos asociación entre los parámetros de citometría sanguínea en pacientes con leucemia aguda e infección por COVID-19, para establecer la sospecha diagnóstica y evolución clínica, así como el riesgo de muerte. Observamos una correlación estadísticamente significativa con el resultado en los pacientes que presentaron prolongación del TTPa y aumento del dímero D, elevación de las enzimas hepáticas (AST y ALT), aquellos que tenían dificultad respiratoria grave y requerían ventilación mecánica. El 93,3% de los pacientes presentaron aumento de la PCR y solo en 3 de ellos se logró medir la ferritina, que se encontró elevada. No se demostró que la fiebre y la neutropenia predispusieran a un paciente de oncología pediátrica a un desenlace fatal. Todos los niños tenían cambios en la radiografía de tórax, siendo la imagen más consistente documentada en vidrio esmerilado. Las imágenes de tomografía computarizada de 6 pacientes revelaron diversos grados de afectación pulmonar, siendo los más frecuentes en vidrio esmerilado, bilateral y periférico, sin correlación de la clasificación CO RADS con el riesgo de muerte.

Por las características clínicas de los pacientes que fallecieron, concluimos que la muerte estuvo relacionada con complicaciones como sepsis, un paciente con síndrome de lisis tumoral, otro con apendicitis complicada, y en el caso de los dos pacientes con quimioterapia paliativa por leucemia aguda. en actividad, siendo la infección por COVID 19 una complicación que contribuyó a la morbimortalidad.

16. RECURSOS

Humanos:

- a) Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dra. Berenice Sánchez Jara,
- b) Asesor adjunto de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dr. Alfonso Ragnar Torres Jiménez
- c) Tesista de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Dra. Edna Sarahi Huitrón Salazar residente de hematología pediátrica

Materiales:

- a) Expedientes pertenecientes al archivo clínico del Hospital General Gaudencio González Garza del IMSS
- b) Sistema electrónico de laboratorios del Hospital General Gaudencio González Garza del IMSS
- c) Plumas
- d) Lápices
- e) Hojas de recolección de datos
- f) Computadora
- g) Internet

Económicos:

- a) Equipo de cómputo personal de los miembros de esta investigación

17. FACTIBILIDAD

En la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza IMSS, cuenta con servicio de hematología especial donde se diagnostican y tratan padecimiento de leucemia aguda con incidencias estimadas de 100 casos nuevos por año aunado a esto desde 2020 nuestra unidad se convirtió en hospital híbrido para la hospitalización de pacientes con diagnóstico de infección por virus SARS-COV2

18. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación se llevó a cabo con expedientes clínicos y sistema electrónico de laboratorios. La información e identidad de los sujetos a investigar ha sido conservada bajo confidencialidad (Anexo 2).

El presente estudio se ajusta a las normas éticas e institucionales de este hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. De acuerdo a lo estipulado es un estudio observacional retroactivo, transversal y descriptivo en el cual solo se realizará la revisión de expedientes clínicos por lo cual se clasifica como investigación sin riesgo, ya que no se hace ninguna intervención o modificación de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Requiriendo el dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964, y sus diversas modificaciones, incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptada por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

Según lo establecido en los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki y dado que el presente estudio no realizara intervenciones en los pacientes estudiados, se solicita al comité de ética la dispensa de la carta de consentimiento informado.

El presente estudio no ofrecerá beneficios a los pacientes previamente estudiados ya que se trata de un estudio retroactivo con análisis de expedientes, sin embargo, considerándose la persistencia de la infección por SARS-COV2 y las altas incidencias de diagnósticos de leucemia aguda futuros pacientes con estos diagnósticos podrán ser beneficiados posterior a la realización de este estudio.

Confidencialidad: Se encripto la base de datos donde aparecen datos de los pacientes a la cual solo se tendrá acceso con autorización de los elaboradores del protocolo y el mismo paciente, además de ello se protegió la identidad de los mismos refiriéndose a ellos solo con las iniciales de sus nombres.

El presente protocolo se apega a la “Ley Federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales para la protección de datos.

El grupo integrante de este estudio declara no tener conflicto de intereses.

19. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2022 -2023

<u>ACTIVIDADES</u> <u>2022</u>	JULIO 2022	AGOSTO 2022	SEPTIEMBRE 2022	OCTUBRE 2022	NOVIEMBRE 2022	DICIEMBRE 2022	ENERO 2023	FEBRERO 2023
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.	P/R							
DISEÑO PROTOCOLO	P/R	P/R	P/R	P/R	P/R			
COMITÉ INVESTIGACIÓN A REVISIÓN						P		
COMITÉ DE ÉTICA A REVISIÓN						P/R	P/R	
RECOPIACIÓN DE RESULTADOS							P/R	
ANÁLISIS DE RESULTADOS							P/R	
REALIZACIÓN TESIS								P/R
PUBLICACIÓN DE RESULTADOS								P/R

P=Proyectada

R=Realizada

20. Bibliografía

1. GPC de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda, México: secretaria de salud, 2009.
2. Kam KQ, Yung CF, Cui L, Tzer Pin Lin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A well infant with coronavirus disease 2019 with high viral load. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):847e9.
3. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in hubei, China. *Curr Med Sci* 2020;40(2):275e80.
4. Devrim_I, Bayram N. Infection control practices in children during COVID-19 pandemic: differences from adults. *Am J Infect Contr* 2020;48(8):933e9.
5. Steinberger S, Lin B, Bernheim A, Chung M, Gao Y, Xie Z, Zhao T, et al. Features of coronavirus disease (COVID-19) in 30 pediatric patients. *AJR Am JB. Pediatric Hematology Oncology Journal* 6 (2021) 42e4847 Roentgenol 2020:1e9.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702.
8. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Støger L, Beenen L, et al. COVID-19 standardized reporting working group of the Dutch radiological society. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19—definition and evaluation. *Radiology* 2020;296(2):E97e104.
9. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 2017;28(2):386e92.
10. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, Luna-Fineman S, Khan MS, Kearns P, Hawkins DS, Challinor J, Morrissey L, Fuchs J, Marcus K, Balduzzi A, Basset-Salom L, Caniza M, Baker JN, Kebudi R, Hessissen L, Sullivan R, Pritchard-Jones K. The COVID-19 pandemic: a rapid global response for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and StJude Global. *Pediatr Blood Canc* 2020;67(7):e28409.
11. Ciuca IM. COVID-19 in children: an ample review. *Risk Manag Healthc Pol* 2020;13:661e9.
12. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with coronavirus disease 2019: a review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol* 2020:1e10.
13. Auletta JJ, Adamson PC, Agin JE, Kearns P, Kennedy S, Kieran MW, et al. Pediatric cancer research: surviving COVID-19. *Pediatr Blood Canc* 2020 Jun 18:e28435.
14. Yeoh CB, Lee KJ, Rieth EF, Mapes R, Tchoudovskaia AV, Fischer GW, et al. COVID-19 in the cancer patient. *Anesth Analg* 2020;131(1):16e23.
15. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev* 2020:100707. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>. Epub ahead of print. PMID:

32425294; PMID: PMC7227559.[15] Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2012 Jun;25(3):258e65.

16. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and outcomes of coronavirus infection in children: the role of viral factors and an immunocompromised state. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8(1):21e8.

17. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta* 2020;509:180e94.

18. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemostasis* 2020;18(4):844e7

19. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemostasis* 2020;18(5):1233e4.

20. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical analysis of 25 COVID-19 infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(7):e100e3.

21. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109(6):1088e95

22. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol* 2020;55(5):257e61.

23. Sinha IP, Kaleem M. The role of pulmonary CT scans for children during the COVID-19 pandemic. *BMC Med* 2020;18(1):171

24. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: why children fare better than adults? *Indian J Pediatr* 2020;87(7):537e46.

25. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhuraiji A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanna M, et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncol* 2020;25(6):e936e45.

21. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CURSO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA Y COVID-19 ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

FOLIO DE IDENTIFICACIÓN (EDAD/INICIALES/AÑO DE NACIMIENTO):

EDAD:

1 a 3 años	(1)
3 a 5 años	(2)
5 a 7 años	(3)
7 a 9 años	(4)
9 a 11 años	(5)
11 a 13 años	(6)
13 a 15 años	(7)

FECHA DE INGRESO:

DIAGNÓSTICO DE HEMATOLÓGICO:

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	(1)
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	(2)

FASE DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA

INDUCCIÓN A LA REMISIÓN	(1)
CONSOLIDACIÓN	(2)
REINDUCCIÓN	(3)
PALIATIVA	(4)

¿SE ENCONTRABA EN NADIR?

(1)SI

(2)NO

¿PRESENTÓ FIEBRE ASOCIADA A NEUTROPENIA?

(1)SI

(2)NO

EGRESO:

(1)VIVO

(2)DEFUNCIÓN

FECHA PRUEBA SARS COV2 POSITIVA: _____

SIGNO SÍNTOMAS	O	PRESENTE	TIEMPO DE EVOLUCIÓN
FIEBRE (GRADOS)		(1)	
CIANOSIS		(2)	
TOS		(3)	
DIFICULTAD RESPIRATORIA		(4)	

EXPLORACIÓN FÍSICA		PRESENTE	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	DE EN
Síndrome de condensación		(1)		
Estertores crepitantes		(2)		

BIOMETRÍA HEMÁTICA Y COAGULOGRAMA, EVOLUCIÓN:

FECHA									
HEMOGLOBINA									
HEMATOCRITO									
LEUCOCITOS									
LINFOCITOS									
NEUTRÓFILOS									
MONOCITOS									
PLAQUETAS									
TIEMPO DE PROTROMBINA									
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADA									
DÍMERO D									
FERRITINA									
PROTEÍNA C REACTIVA									
PROCALCITONINA									
ASPARTATO AMINO TRANSFERASA									
ALANINO AMINO TRANSFERASA									

APORTE DE OXÍGENO:

NO	(1)
PUNTAS NASALES	(2)
PURITAN	(3)
VENTILACIÓN MECÁNICA	(4)

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: FECHA: _____

HALLAZGO	PRESENTE	AUSENTE
VIDRIO DESLUSTRADO		
CONDENSACIÓN		

TOMOGRAFÍA DE TÓRAX FECHA:

HALLAZGO	PRESENTE	AUSENTE
CO-RADS 0		
CO-RADS 1		
CO-RADS 1		
CO-RADS-3		
CO-RADS-4		
CO-RADS-5		
CO-RADS- 6		

ANEXO 2

Fecha: _____

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional La Raza, debido a que el protocolo de investigación: CURSO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA Y COVID-19 ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) EDAD
- b) FECHA DE INGRESO
- c) DIAGNÓSTICO DE HEMATOLÓGICO
- d) FASE DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA
- e) FIEBRE ASOCIADA A NEUTROPENIA
- f) EGRESO: (1)VIVO (2)DEFUNCIÓN
- g) FECHA PRUEBA SARS COV2 POSITIVA: _____
- h) FIEBRE (GRADOS)
- i) CIANOSIS
- j) TOS
- k) DIFICULTAD RESPIRATORIA
- l) EXPLORACIÓN FÍSICA
- m) BH Y COAGULOGRAMA
- n) FERRITA
- o) PROTEINA C REACTIVA
- p) PROCALCITONINA
- q) ASPARTATO AMINOTRANSFERASA
- r) ALANINO AMINOTRANSFERASA
- s) APORTE DE O₂
- t) VENTILACIÓN MECÁNICA
- u) HALLAZGOS EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX
- v) HALLAZGOS EN TAC DE TÓRAX