UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL RINOVIRUS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEMATO ONCOLÓGICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ABRIL DE 2020 A ABRIL DE 2022

TESIS PARA OBTENER
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. PAULINA CUEVAS ORTEGA

TUTOR DE TESIS:
DR. GIANCARLO HERNÁN CRISTERNA TARRASA

TUTORA METODOLÓGICA:
M en C. LUISA DÍAZ GARCÍA

Ciudad de México, 2023.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL RINOVIRUS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEMATO ONCOLÓGICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ABRIL DE 2020 A ABRIL DE 2022

DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. LEONOR PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
PROFESORA TITULAR

DR. GIANCARLO HERNÁN CRISTERNA TARRASA
TUTOR DE TESIS

MC LUISA DÍAZ GARCÍA
ASESORA METODOLÓGICA

Componentes de la tesis	Descripción
Título de tesis	Características clínicas, morbilidad y mortalidad por Rinovirus en pacientes con enfermedad hemato oncológica en el Instituto Nacional de Pediatría de abril de 2020 a abril de 2022
Autor y Tutor	Autor: Paulina Cuevas Ortega Tutor: Dr. Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa
Introducción	Las infecciones virales del sistema respiratorio representan de las complicaciones más importantes en los pacientes con patología hemato-oncológica, ya sea por la gravedad de la presentación clínica, así como por su impacto en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Se ha reportado una incidencia de infección viral respiratoria en hasta el 44% de los episodios febriles en pacientes hemato-oncológicos. El virus que más comúnmente se han detectado es Rinovirus hasta en un 22% de los casos.
Justificación	La morbimortalidad que implican las infecciones virales respiratorias en pacientes con cáncer representa del 2 y el 34% de las infecciones virales en pacientes oncológicos. En niños con neoplasias hematológicas y / o trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH), se encontró Rinovirus en el 23-62% de las infecciones de tracto respiratorio superior y en el 65% de las infecciones de tracto respiratorio inferior. En la literatura internacional existen escasos estudios que describan la infección por rinovirus en paciente hemato-oncológicos en pediatría. Dado a que los datos en la literatura en la población mexicana son escasos, siendo el INP un lugar de referencia de pacientes oncológicos y pacientes con sospecha de infección por SARS COV2, tenemos como objetivo proponer medidas de detección oportuna, manejo y prevención.
Planteamiento del problema	La frecuencia de Rinovirus ha presentado un incremento en relación con otros virus respiratorios secundario a la pandemia de COVID-19, por lo que es indispensable conocer el comportamiento de estas infecciones en pacientes oncológicos.
Objetivo general	Caracterizar el comportamiento clínico, las complicaciones y la mortalidad de la infección por Rinovirus en pacientes con padecimientos hemato-oncológicos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.
Resultados	En total se incluyeron 52 pacientes, sin embargo, durante la revisión de expedientes 18 de ellos no cumplían con los criterios de inclusión; resultando con una muestra final de 34 pacientes. El 52.9% de sexo masculino (gráfico 1), con una edad media de 7.4 años (DE: 4.7). El diagnóstico de base más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda con un total de veintidós pacientes (64.7%), seguido de tumores abdominales con 5 pacientes (14.7%). (gráfico 2) En su gran mayoría recibieron quimioterapia altamente mielosupresora (61.8%), con un 55.8% que recibió quimioterapia a más de 7 días de su ingreso. (gráfico 3, 4) En cuanto a las características clínicas que presentaron los 34 pacientes incluidos se encontró de acuerdo al orden de frecuencia tos, rinorrea, dificultad respiratoria, odinofagia y por último cefalea; presentando fiebre el 73.5% (tabla 5). Al examen físico dirigido a la auscultación pulmonar se encontró más frecuentemente hipoventilación seguido de sibilancias. Al examen físico dirigido a la auscultación pulmonar se encontró más frecuentemente hipoventilación seguido de sibilancias. (gráfico 6) En los exámenes de laboratorio destaca leucopenia menor de 5000 células/mm3 en 20 pacientes (58.8%); linfopenia menor de 1000 células/mm3 en 21 pacientes (61.7%); neutropenia igual o menor a 1000 células/mm3 en 17 pacientes (50%) sin encontrar neutropenia profunda en ningún sujeto y trombocitopenia menor a

50,000 plaquetas/mm3 en 10 pacientes (29.4%). La proteína C reactiva con un valor menor de 1 mg/L se encontró en 12 pacientes (35.2%), entre 1 mg/L a 4.9mg/L en 13 pacientes (38.2%), entre 5 mg/L a 9.9 mg/L en 6 pacientes (17.6%) y mayor a 10 mg/L en 3 pacientes (8.8%). (gráfico 7)
Entre los hallazgos más frecuentes en la radiografía de tórax predominó el infiltrado intersticial en 20 pacientes (58.8%), seguido de una imagen normal en 5 pacientes (14.7). (gráfico 8)
Se investigó acerca de la presencia de co infección viral de acuerdo a los resultados obtenidos por medio de la realización de panel viral respiratorio a través de reacción en cadena de polimerasa presentándose en 8 de los 34 pacientes; se reportó co infección con 2 virus en 87.5% de los pacientes y con 3 virus en 12.5% (Adenovirus + Coronavirus 229E + Rinovirus). Siendo los virus más frecuentemente aislados los siguientes: Adenovirus en 3 pacientes, SARS CoV 2 en 3 pacientes, Parainfluenza 3 en 1 paciente, Metapneumovirus en 1 paciente y Coronavirus 229E en 1 paciente.

Veintiséis (76.4%) de los pacientes requirieron apoyo con oxígeno suplementario, requiriendo progresión del dispositivo en 13 de éstos pacientes (50%), con transición puntas de alto flujo en 7 pacientes (53.8%) y ventilación mecánica convencional 4 pacientes (30.7%). Requiriendo oxígeno por menos de 5 días 16 pacientes (47.1%), de 5 a 10 días 10 pacientes (29.4%) y de 10 a 20 días 6 pacientes (17.6%). (gráfico 9 y 10)
En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria 16 pacientes permanecieron ingresados menos de 10 días y 12 pacientes ingresaron entre 10 a 20 días.

Como desenlace se reportó recuperación en 27 pacientes (79.4%), secuelas en 4 pacientes (11.8%) y defunción en 2 pacientes (5.9%). (gráfico 11 y 12)

Conclusiones

En éste estudio se logró plasmar las características clínicas, radiológicas, de laboratorio, evolución y desenlace en la población del Instituto Nacional de Pediatría con enfermedad hemato oncológica de base e infección por Rinovirus la cual no había sido reportada anteriormente. Encontrando similitudes con las publicaciones reportadas y nuestros resultados en cuanto a características clínicas, radiológicas y de laboratorio.

En éstos pacientes se encontró una morbilidad y mortalidad baja, lo cual es consistente con la mayoría de la literatura revisada.

Si bien la morbimortalidad resultó muy baja, recordemos que no se realizó la secuenciación viral por lo que desconocemos la especie de Rinovirus de cada uno de los pacientes incluidos en éste estudio. Consideramos de importancia la secuenciación del Rinovirus en un futuro estudio, con la finalidad de conocer la especie que más frecuentemente se presenta en el Instituto Nacional de Pediatría, recordando que en la literatura se reporta al Rinovirus C, como el tipo más frecuentemente asociado a enfermedad grave, y de ésta manera correlacionar los resultados; la información actual nos dará un punto de vista comparativo y retrospectivo.

ANTECEDENTES

Introducción

Los Rinovirus se encuentran entre las causas más frecuentes de infecciones virales. Son la principal causa del resfriado común y contribuyen significativamente a otros síndromes de las vías respiratorias superiores, así como a algunas enfermedades de las vías respiratorias inferiores. Son responsables de aproximadamente un 25% a 30% de todas las infecciones respiratorias agudas. (1)

Los estudios epidemiológicos que utilizan ensayos moleculares han demostrado que el Rinovirus se detecta con frecuencia en pacientes adultos y pediátricos con infecciones del tracto respiratorio superior o inferior. Se reconocen cada vez más las complicaciones pulmonares y extrapulmonares graves.

Los Rinovirus son miembros del género Enterovirus de la familia Piconoviridae que representa un gran grupo de pequeños virus ARN de cadena positiva que infectan una amplia variedad de huéspedes, actualmente se clasifican por alineación de la secuencia de ARN. En la familia Picornaviridae se incluyen 3 géneros comúnmente asociados con la infección humana: Enterovirus, Parechovirus y Hepatovirus. Del género Enterovirus se derivan 7 especies causan infección en el humano. Los rinovirus comprenden las especies RV-A, RV-B y RV-C (2). La clasificación se basa en la organización del genoma, las propiedades de la cápside y la conservación de la secuencia.

Dentro de las especies, los Rinovirus se subdividen en genotipos numéricos. También se han caracterizado históricamente por el serotipo inmunológico, definido por la neutralización con antisuero. Se identificaron un total de 101 serotipos, numerados 1A, 1B y 2 a 100. (2)

Las infecciones de etiología viral de vías aéreas inferiores son consideradas de importancia en niños con patología hemato-oncológica dado a que, en dichos pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor, la infección viral puede causar resultados fatales. Por lo tanto, es importante identificar patógenos en los casos de

neumonía y brindar un tratamiento adecuado y de manera oportuna en éstos pacientes de alto riesgo. (25)

Morfología y estructura viral

El Rinovirus está compuesto por un genoma de ARN envuelto en una cubierta proteica denominada cápside. La cápside viral está compuesta por 60 copias de cada una de las cuatro proteínas virales: VP1, VP2, VP3 están presentes en la superficie celular, mientras que VP4 se encuentra debajo de la cápside. (2, 3)

Las subunidades proteicas denominadas protómeros, que constan de una copia de cada una de las cuatro proteínas virales, están organizadas en 12 pentámeros. El rinovirus es un virus esférico no envuelto con un diámetro de aproximadamente 30 nm. La cápside icosaédrica encierra un genoma viral de ARN monocatenario de sentido positivo de 7.2 kb. (3)

Cada uno de los 12 pentámeros contiene una depresión marcada en VP1 formando una especie de foso alrededor de una meseta central. Esta región del cañón contiene el sitio de unión para el receptor ICAM-1, y los aminoácidos de la base del cañón están más conservados que los residuos de las superficies expuestas del virus. La unión de anticuerpos a la superficie del virión parece neutralizar la replicación del rinovirus por inhibición estérica de esta unión al receptor. En la base del cañón se encuentra un «bolsillo» hidrófobo que en muchos rinovirus está ocupado por una molécula aún no caracterizada denominada «factor de bolsillo». Este bolsillo es el sitio de unión de los antivirales que se fijan a la cápside. (3)

Replicación viral

El primer paso en el ciclo de vida del virus es unirse a su receptor celular. Solo hay dos sitios de unión a receptores diferentes para los serotipos que pertenecen a los genotipos A y B del rinovirus: 89 serotipos se unen a la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, el grupo de receptores principal) y otros 11 serotipos (todos del RV Un genotipo) se unen a miembros de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R, el grupo de receptores minoritarios). (4, 5)

Morfología y estructura viral

El Rinovirus está compuesto por un genoma de ARN envuelto en una cubierta proteica denominada cápside. La cápside viral está compuesta por 60 copias de cada una de las cuatro proteínas virales: VP1, VP2, VP3 están presentes en la superficie celular, mientras que VP4 se encuentra debajo de la cápside. (2, 3)

Las subunidades proteicas denominadas protómeros, que constan de una copia de cada una de las cuatro proteínas virales, están organizadas en 12 pentámeros. El rinovirus es un virus esférico no envuelto con un diámetro de aproximadamente 30 nm. La cápside icosaédrica encierra un genoma viral de ARN monocatenario de sentido positivo de 7.2 kb. (3)

Cada uno de los 12 pentámeros contiene una depresión marcada en VP1 formando una especie de foso alrededor de una meseta central. Esta región del cañón contiene el sitio de unión para el receptor ICAM-1, y los aminoácidos de la base del cañón están más conservados que los residuos de las superficies expuestas del virus. La unión de anticuerpos a la superficie del virión parece neutralizar la replicación del rinovirus por inhibición estérica de esta unión al receptor. En la base del cañón se encuentra un «bolsillo» hidrófobo que en muchos rinovirus está ocupado por una molécula aún no caracterizada denominada «factor de bolsillo». Este bolsillo es el sitio de unión de los antivirales que se fijan a la cápside. (3)

Replicación viral

El primer paso en el ciclo de vida del virus es unirse a su receptor celular. Solo hay dos sitios de unión a receptores diferentes para los serotipos que pertenecen a los genotipos A y B del rinovirus: 89 serotipos se unen a la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, el grupo de receptores principal) y otros 11 serotipos (todos del RV Un genotipo) se unen a miembros de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R, el grupo de receptores minoritarios). (4, 5)

Después de la unión, la entrada viral se produce por endocitosis mediada por receptores por endocitosis dependiente o independiente de claritrina, o por

macropinocitosis. Entonces, se produce un desprendimiento en los endosomas de pH bajo. Dentro del citosol, el ARN viral se traduce en una poliproteína. Esta poliproteína es escindida por proteasas virales en proteínas más pequeñas. El ARN viral también se replica para producir ARN de sentido negativo y luego ARN de sentido positivo en el citoplasma. (5)

Al principio de la replicación las nuevas cadenas positivas sirven como material adicional para ampliar la producción de las cadenas negativas intermediarias, pero a medida que las cadenas positivas se acumulan en la célula se incorporan más de ellas a los viriones. Al final las partículas virales se liberan por la desintegración de la célula huésped mediada por el virus. (5)

Epidemiología mundial

La Organización Mundial de la Salud reporta un estimado de 156 millones de casos al año de neumonía adquirida en la comunidad de las cuales el 70% corresponde a etiología viral. (6)

De acuerdo al estudio Global Burden of Diseases (GBD) de 2019 se reportó que las infecciones del tracto respiratorio inferior, afectaron a 489 millones de personas en todo el mundo. Los niños menores de 5 años representan una de las poblaciones más afectadas por la neumonía. En el estudio GBD de 2016, la incidencia global de infecciones de tracto respiratorio inferior fue de 107.7 episodios por cada 1000 niños menores de 5 años. (7)

En un estudio prospectivo realizado en 2016 en el Hospital Universitario de Turku Finlandia, se documentaron 8847 episodios de infecciones respiratorias agudas, con una tasa anual de 5.9 por niño ([IC] del 95%). Se detectó rinovirus en el 59% de las infecciones respiratorias agudas analizadas. (8)

En un estudio europeo, publicado en el 2012 por la European Journal of clinical Microbiology and Infectious Diseases, de pacientes menores de 14 años con neumonía adquirida en la comunidad informó el aislamiento de rinovirus en el 29%

de la población examinada, con el 40% de ellos como agente concurrente de dos o más especies de virus. (9)

Epidemiología nacional

En México se realizó un estudio multicéntrico donde se incluyeron 1404 niños con cuadro clínico y radiológico de neumonía. Se detecto ácido nucleico viral en el 81.6%, se observó un solo agente en 835 muestras (59.5%) y coinfección de dos o más virus en 311 muestras (22.1%), el virus más frecuente detectado fue Rinovirus tipo A y B en el 23.2%. Además, este también fue asociado con mayor frecuencia a coinfección viral en el 52.5%. (10)

La neumonía representa 16% de todas las muertes de niños menores de 5 años de edad, y fue la causa de muerte de 935 000 niños en 2015. Rinovirus es la causa más frecuente de enfermedad respiratoria aguda en todo el mundo. (10)

Se ha asociado de manera típica a infecciones del tracto respiratorio inferior, Con el desarrollo de métodos moleculares, se aislado rinovirus de neumonía asociada a la comunidad.

En México la frecuencia de rinovirus ha variado del 16% al 37% en niños con infección de vías respiratorias superiores e inferiores. Aparecen con mayor frecuencia en otoño y principios de primavera en donde se ha encontrado rinovirus en 26-63%. Los pacientes con infección de tracto respiratorio superior tienen una tasa de rinovirus del 17%, 26% en infección de tracto respiratorio inferior. (10)

Epidemiología en el Instituto Nacional de Pediatría

De acuerdo Fortes GS y cols. en un estudio observacional publicado en 2019 por la Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica, donde se evaluó el perfil epidemiológico de la neumonía viral mediante el uso de pruebas moleculares en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 5 años se reportó una prevalencia

del 37.7% de rinovirus sin un patrón estacional específico y sin especificación en la patología de base de cada paciente. (11)

3

Cuadro I. Frecuencia de aislamientos virales.

Aislamientos	Total de casos	Total (%)
VSR	35	19.0
Influenza A	9	4.9
Influenza A (H1N1)	16	8.8
Influenza A (H3N2)	2	1.1
Coronavirus	2	1.1
Parainfluenza 1	2	1.1
Parainfluenza 2	1	0.5
Parainfluenza 3	4	2.2
Parainfluenza 4	3	1.6
Adenovirus	2	1.1
Metapneumovirus	27	14.8
Rinovirus/enterovirus	69	37.7
Bocavirus	11	6.0

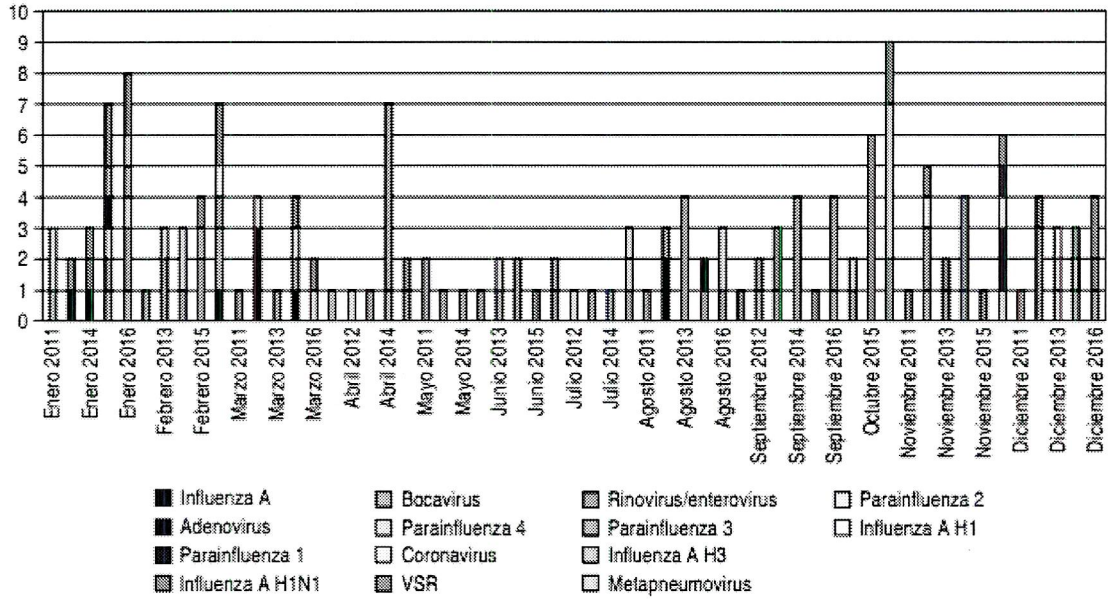


Figura 1. Frecuencia y estacionalidad de los virus respiratorios reportados en el INP.

Factores de riesgo

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) en la infancia causan una morbilidad y mortalidad significativas. En comparación con el huésped inmunocompetente, los niños sometidos a terapia mielosupresora, así como los que reciben un trasplante

de células madre hematopoyéticas (TCMH), tienen un mayor riesgo de enfermedad grave con infecciones virales comunes debido al compromiso inmunológico.(12)

Los virus respiratorios son una de las principales causas de infecciones respiratorias agudas en pacientes pediátricos con cáncer y deben considerarse una etiología importante de la neutropenia febril y los ingresos hospitalarios.(13)

Se informa que varios factores aumentan el riesgo de gravedad de la infección viral en niños con trastornos hematológicos, cáncer y receptores de TCMH, incluida la linfopenia, el uso de esteroides y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).(12)

La detección de una infección viral respiratoria en esta población tiene múltiples implicaciones, incluida la persistencia de la infección y la reactivación de la enfermedad. Estos hallazgos también resaltan la necesidad urgente de vacunas y medicamentos efectivos contra los patógenos virales que circulan comúnmente, lo que limitará la administración innecesaria de antivirales y antibacterianos y el mejor manejo de las precauciones de aislamiento de los pacientes infectados. Estudios demuestran la detección de los mismos genotipos de rinovirus en muestras de seguimiento posteriores después de 12 a 51 días, y algunos pacientes positivos informaron la aparición de síntomas respiratorios 6 días o más antes de la aparición de la fiebre, lo que indica la posibilidad de diseminación prolongada.(13)

Estudios realizados en la década de los noventa describen algún tipo de infección viral respiratoria en un tercio de los episodios febriles que sufren los niños con cáncer, siendo el rinovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza y adenovirus, los más frecuentemente implicados. Estos estudios utilizan como métodos diagnósticos el cultivo viral y la detección de antígenos virales. Tras el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas se ha visto un aumento de resultados positivos para virus respiratorios y que otros virus podrían también tener un impacto

importante en la población de pacientes inmunodeprimidos, como es el caso del rinovirus, cuyo papel anteriormente no se conocía bien. (13)

La detección de más de un virus y su significado es otra pregunta que se plantea de forma más frecuente con las nuevas técnicas de PCR. El panel respiratorio usado en nuestra institución se trata de una PCR en tiempo real multiplex (Biofire Filmarray) analiza 19 virus y 4 bacterias que causan infecciones del tracto respiratorio con una sensibilidad de 97.4% y especificidad 99.4 % (26). El rinovirus es uno de los virus cuya frecuencia ha aumentado de forma significativa con las nuevas técnicas diagnósticas, detectándose en muchas ocasiones como coinfección con otros virus, no estando bien descrito en el paciente post trasplantado de CPH cuándo causa infección verdadera o eliminación asintomática. El rinovirus parece ser la causa más frecuente de infección respiratoria viral en paciente inmunosuprimidos, con una gravedad que va de infección de vías respiratorias altas a neumonía grave, aunque puede existir una eliminación viral prolongada sin clínica ni progresión a neumonía.(14, 15)

Infecciones por virus respiratorios en pacientes hemato-oncológicos

Las infecciones virales del sistema respiratorio representan de las complicaciones más importantes en los pacientes con patología hemato-onfológica, ya sea por la gravedad de la presentación clínica, así como por su impacto en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. (16)

Los virus mayormente implicados son los que comúnmente causan enfermedades respiratorias adquiridas en la comunidad como virus sincitial respiratorio, influenza, rinovirus entre otros. Sin embargo, la diversa epidemiología, así como el cuadro clínico han dificultado la realización de un consenso determinando.

En nuevas investigaciones acerca del Rinovirus se ha destacado el papel del mismo como agente que representa significativas complicaciones respiratorias en pacientes inmunocomprometidos. (17)

Sin embargo, la fuerte heterogeneidad en la epidemiología y expresión clínica de estas infecciones y la falta de opciones terapéuticas adecuadas implican que actualmente no existe un consenso uniforme sobre el mejor manejo de estos pacientes.

Se ha reportado una incidencia de infección viral respiratoria en hasta el 44% de los episodios febriles en pacientes hemato-oncológicos. Los virus que más comúnmente se han detectado son rinovirus 22%, virus sincitial respiratorio 11%, bocavirus 5% e influenza A 4%, igualmente se han detectado co infecciones virales en hasta el 10% de los pacientes. (14)

Existen escasos estudios acerca de la infección por Rinovirus en pacientes con enfermedad hemato-oncológica; en dos de ellos se encontró incidencia de Rinovirus en el 23-62% de las infecciones del tracto respiratorio superior (17-19) y 65% de las infecciones del tracto respiratorio inferior (20). En éste último estudio la mitad de los pacientes con infección viral respiratoria tenían diagnóstico de leucemia o linfoma. El rinovirus fue el virus más detectado en todos los pacientes reclutados en el estudio (hematológicos, con tumor sólido o post-TPH). En pacientes afectados por leucemia o linfoma y por una infección viral, el rinovirus se detectó en el 65% de las infecciones de vías aéreas superiores y en el 59% de las infecciones de vías aéreas inferiores. (20)

En recientes investigaciones sobre rinovirus se le ha dado mayor importancia como un agente significativo en las complicaciones respiratorias de pacientes inmunocomprometidos. Aunque anteriormente se ha relacionado al rinovirus como causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, su papel ha sido complejo de describir debido a la limitante en los métodos diagnósticos. (21)

DIAGNÓSTICO

Llegar al diagnóstico definitivo teniendo en cuenta únicamente las manifestaciones clínicas de las infecciones virales respiratorias no son posibles, se requiere estrictamente la confirmación por medio de herramientas del laboratorio, considerando que las infecciones virales respiratorias tienen manifestaciones

clínicas similares. Por lo tanto se requiere de herramientas de laboratorio para llegar a un diagnóstico etiológico final. (22)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia del cáncer infantil continúa en aumento tanto en países industrializados como en aquellos en vías del desarrollo. Actualmente, las predicciones en cuanto al aumento en el diagnóstico de casos para todas las edades llegan aproximadamente a los 21.6 millones/año para 2030. (18) En nuestro país, desde 2005 se forma el Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia como órgano consultivo asociado al Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA). (23)

Se estima que alrededor del mundo se diagnostican 175,000 casos nuevos de cáncer cada año en menores de 15 años y de ellos, se considera que menos del 40% son diagnosticados o tratados oportunamente. (24)

De la población que recibe atención en el Instituto Nacional de Pediatría, se trata, en su gran mayoría de pacientes con patología hemato-oncológica de base. Considerando la alta frecuencia de las infecciones del tracto respiratorio tanto superior como inferior en la población pediátrica en general y teniendo en cuenta la mortalidad de los pacientes con patología hemato-oncológica de base está relacionada con mayor frecuencia a eventos infecciosos, como lo reporta la literatura, es de suma importancia conocer el comportamiento y desenlace de los mismos frente a éstas infecciones.

La frecuencia de Rinovirus ha presentado un incremento en relación con otros virus respiratorios secundario a la pandemia de COVID-19, por lo que es indispensable conocer el comportamiento de estas infecciones en pacientes oncológicos. (25)

Actualmente no existe un antiviral específico contra rinovirus, la detección oportuna de las complicaciones de la enfermedad permite establecer el sitio óptimo para el tratamiento (ambulatorio, piso de hospitalización, o unidad de cuidados intensivos) así como el manejo terapéutico integral que involucre el uso racional de antibióticos,

la oxigenoterapia adecuada y un programa de rehabilitación apropiado para la prevención terciaria. Para poder establecer rutas estandarizadas diagnóstico-terapéuticas, primero hay que conocer los desenlaces de las infecciones respiratorias por rinovirus en los pacientes con cáncer en nuestro hospital, siendo este, el objetivo principal de nuestro estudio.

JUSTIFICACIÓN

La morbimortalidad que implican las infecciones virales respiratorias en pacientes con cáncer es alta. Representan alrededor del 2% y el 34% de las infecciones virales en pacientes oncológicos (12). En niños con neoplasias hematológicas y / o trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas (TCPH), se encontró Rinovirus en el 23%-62% de las infecciones de tracto respiratorio superior (13-15) y en el 65% de las infecciones de tracto respiratorio inferior. (16)

En la literatura internacional existen escasos estudios que describan la infección por rinovirus en paciente hemato-oncológicos en pediatría. Secundario al hecho que se estima que en los próximos años haya mayor incidencia de cáncer infantil, es importante establecer las bases para reconocer ésta infección y así proponer mejoras en el diagnóstico, tratamiento y prevención.

Dado a que los datos en la literatura en la población mexicana son escasos, siendo el Instituto Nacional de Pediatría un lugar de referencia de pacientes oncológicos y pacientes con sospecha de infección por SARS COV2, tenemos como objetivo proponer medidas de detección oportuna, manejo y prevención.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es el comportamiento clínico y epidemiológico de la infección por Rinovirus en pacientes hemato-oncológicos en el Instituto Nacional de Pediatría?

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar el comportamiento clínico, las complicaciones y la mortalidad de la infección por Rinovirus en pacientes con padecimientos hemato-oncológicos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas, de laboratorio y gabinete
- Conocer la frecuencia de sobreinfección bacteriana comunitaria
- Especificar las alteraciones más frecuentes presentes en la biometría hemática
- Especificar las alteraciones más frecuentes presentes en la radiografía de tórax
- Detallar el manejo ventilatorio recibido en los pacientes enfermedad hemato-oncológica con infección probada por Rinovirus
- Detallar la intensidad de los esquemas quimioterapéuticos
- Describir los desenlaces clínicos en éstos pacientes
- Exponer los agentes etiológicos virales implicados en los casos de co infección

DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Población objetivo

Expedientes de los pacientes menores a 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de base de neoplasia hematológica o tumor sólido con infección por rinovirus demostrada por panel viral respiratorio (PCR).

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de abril del 2020 a abril del 2022.

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes con enfermedad hemato-oncológica de cero a menor de 18 años de cualquier sexo del Instituto Nacional de Pediatría con infección por Rinovirus confirmada por PCR, en el periodo comprendido del 01 de abril de 2020 a abril de 2022.

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes de pacientes con enfermedad hemato-oncológica del Instituto Nacional de Pediatría que no cubran el 80% de la información correspondiente a las variables determinadas por el investigador, evidencia de segundo foco infeccioso, traslado de otra unidad hospitalaria.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se reclutaron todos los expedientes de pacientes con neoplasia hemato-oncológica con infección por Rinovirus durante el período mencionado anteriormente, por lo que no se utilizará metodología de muestreo.

RECURSOS

Recursos materiales

Para la realización de la base de datos y análisis estadístico, se utilizó una computadora del Instituto Nacional de Pediatría con acceso al sistema de expedientes clínicos electrónicos. La revisión de expedientes y el llenado de la base de datos, así como el análisis estadístico se realizó por la autora de esta tesis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recopiló la información en una base de datos de Excel y se importará al paquete estadístico spss versión 25. Para las variables categóricas se reportó frecuencias absolutas y porcentajes, y para las variables continuas en caso de que sea una distribución normal se reportará la media aritmética como medida de tendencia

central y desviación estándar como medida de dispersión. Los resultados se reportaron en tablas y gráficos correspondientes.

ASPECTOS ÉTICOS

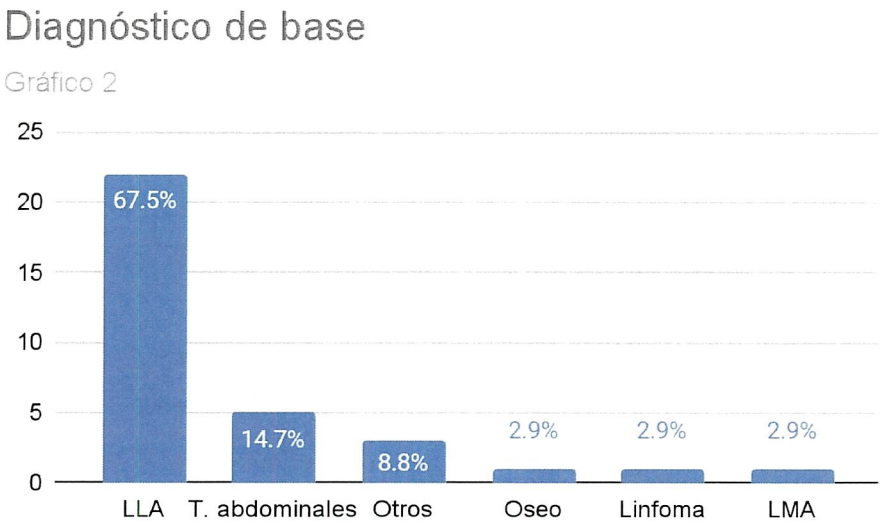
El presente trabajo se realizó de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki, World Medical Association). Según dicha resolución se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas de la investigación en salud, se considera este estudio una investigación sin riesgo. Esta investigación no requiere consentimiento informado por parte de los pacientes, sin embargo, se mantendrá el principio de confidencialidad de la información recolectada y se protegió en todo momento la privacidad del paciente, sin identificación del mismo en ninguno de los resultados o en el análisis de este trabajo.

RESULTADOS

En total se incluyeron 52 pacientes, sin embargo, durante la revisión de expedientes 18 de ellos no cumplían con los criterios de inclusión; resultando con una muestra final de 34 pacientes.

El 52.9% de sexo masculino (gráfico 1), con una edad media de 7.4 años (DE: 4.7). El diagnóstico de base más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda con un total de veintidós pacientes (64.7%), seguido de tumores abdominales con cinco pacientes (14.7%). (gráfico 2)

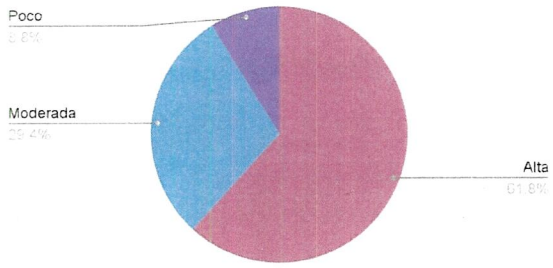
*LLA: Leucemia linfoblástica aguda, *T. abdominales: Tumores abdominales, *LMA: Leucemia mieloide aguda



En su gran mayoría recibieron quimioterapia altamente mielosupresora (61.8%), con un 55.8% que recibió quimioterapia a más de 7 días de su ingreso. (gráfico 3, 4)

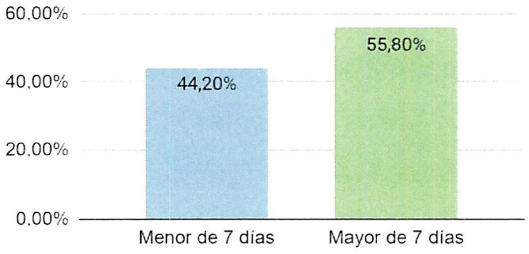
Grado de aplasia

Gráfico 3



Días entre última quimioterapia e ingreso

Gráfico 4



En cuanto a las características clínicas que presentaron los 34 pacientes incluidos se encontró de acuerdo al orden de frecuencia tos, rinorrea, dificultad respiratoria, odinofagia y por último cefalea; presentando fiebre el 73.5% (tabla 1). Al examen físico dirigido a la sintomatología respiratoria, a la auscultación pulmonar se encontró más frecuentemente hipoventilación seguido de sibilancias. Al examen físico dirigido a la auscultación pulmonar se encontró más frecuentemente hipoventilación seguido de sibilancias. (gráfico 5)

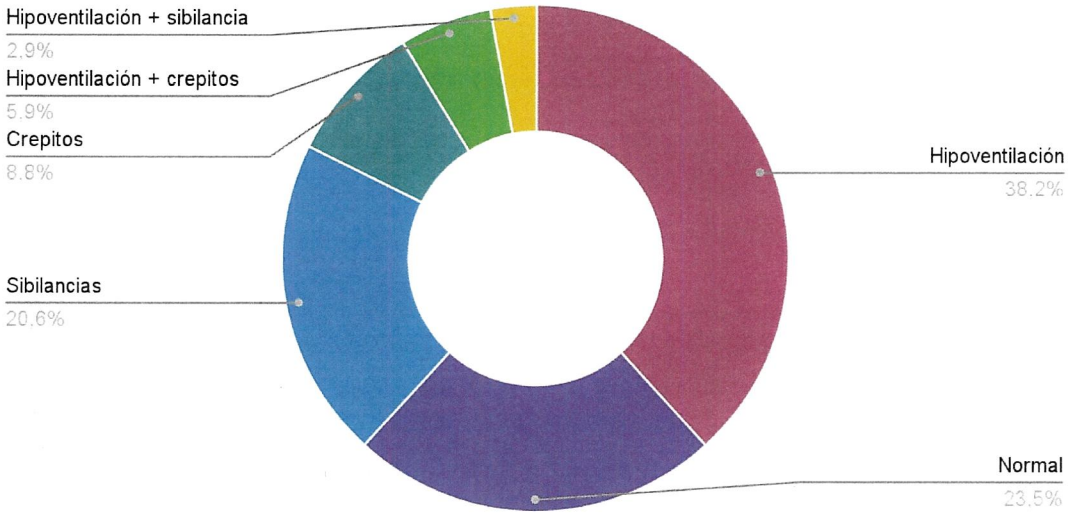
Frecuencia de la sintomatología

Tabla 1

Síntomas	Si (N,%)
Tos	30, 88.2%
Rinorrea	27, 79,4%
Fiebre	25, 73,5%
Odinofagia	14, 41,1%
Cefalea	8. 23,5%

Hallazgos a la auscultación

Gráfico 5

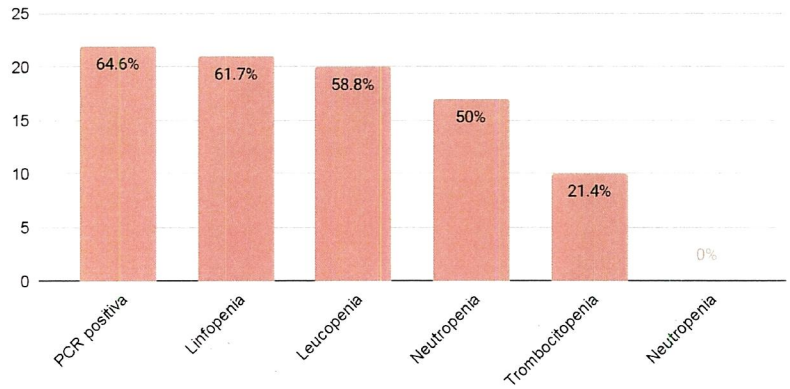


En los exámenes de laboratorio destaca leucopenia menor de 5000 células/mm3 en 20 pacientes (58.8%); linfopenia menor de 1000 células/mm3 en 21 pacientes (61.7%); neutropenia igual o menor a 1000 células/mm3 en 17 pacientes (50%) sin encontrar neutropenia profunda en ningún sujeto y trombocitopenia menor a 50,000 plaquetas/mm3 en 10 pacientes (29.4%). La proteína C reactiva con un valor menor de 1 mg/L se encontró en 12 pacientes (35.2%), entre 1 mg/L a 4.9mg/L en 13 pacientes (38.2%), entre 5 mg/L a 9.9 mg/L en 6 pacientes (17.6%) y mayor a 10 mg/L en 3 pacientes (8.8%). (gráfico 6

Entre los hallazgos más frecuentes en la radiografía de tórax predomina el infiltrado intersticial en 20 pacientes (58.8%), seguido de una imagen normal en 5 pacientes (14.7). (gráfico 7)

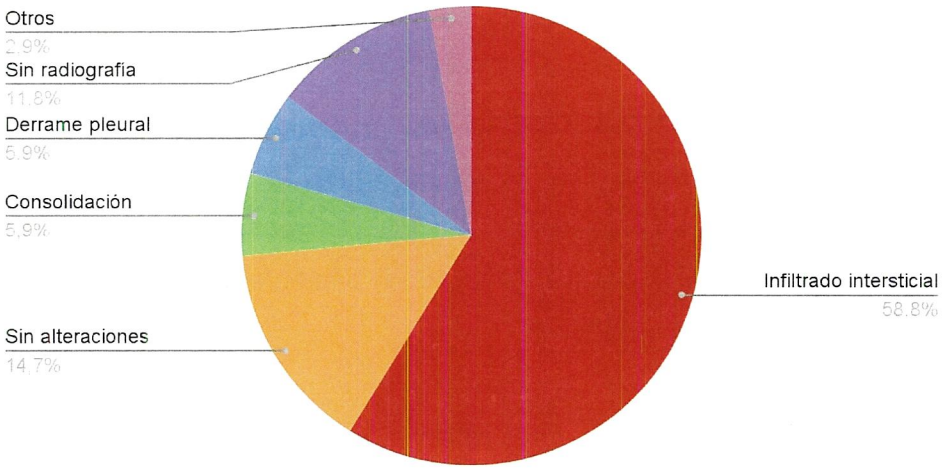
Hallazgos en estudios de laboratorio

Gráfico 6



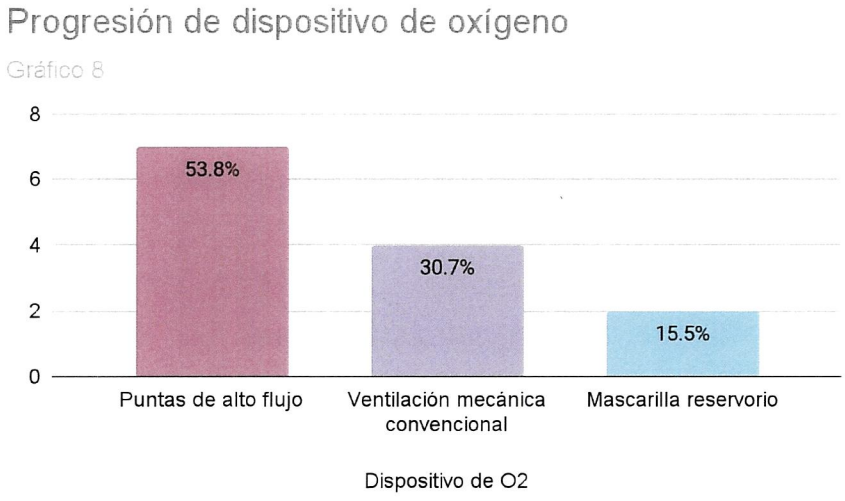
Hallazgos en radiografía de tórax

Gráfico 7



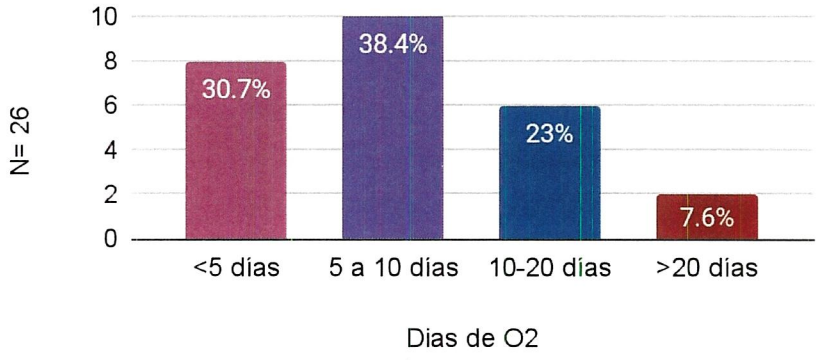
Se investigó acerca de la presencia de coinfección viral de acuerdo a los resultados obtenidos por medio de la realización de panel viral respiratorio a través de reacción en cadena de polimerasa presentándose en 8 de los 34 pacientes; se reportó co infección con 2 virus en 87.5% de los pacientes y con 3 virus en 12.5% (Adenovirus + Coronavirus 229E + Rinovirus). Siendo los virus más frecuentemente aislados los siguientes: Adenovirus en 3 pacientes, SARS CoV 2 en 3 pacientes, Parainfluenza 3 en 1 paciente, Metapneumovirus en 1 paciente y Coronavirus 229E en 1 paciente.

Veintiséis (76.4%) de los pacientes requirieron apoyo con oxígeno suplementario, requiriendo progresión del dispositivo en 13 de éstos pacientes (50%), con transición puntas de alto flujo en 7 pacientes (53.8%) y ventilación mecánica convencional 4 pacientes (30.7%). Requiriendo oxígeno por menos de 5 días 16 pacientes (47.1%), de 5 a 10 días 10 pacientes (29.4%) y de 10 a 20 días 6 pacientes (17.6%). (gráfico 8 y 9)



Días con oxígeno suplementario

Gráfico 9

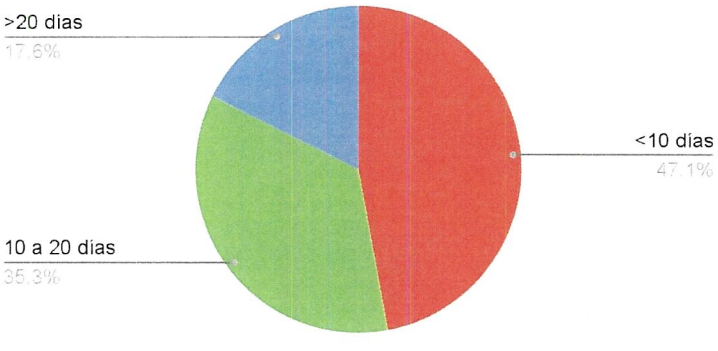


En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria 16 pacientes permanecieron ingresados menos de 10 días y 12 pacientes ingresaron entre 10 a 20 días.

Como desenlace se reportó recuperación en 27 pacientes (79.4%), secuelas en 4 pacientes (11.8%) y defunción en 2 pacientes por neumonía por Rinovirus (5.9%). (gráfico 11 y 12)

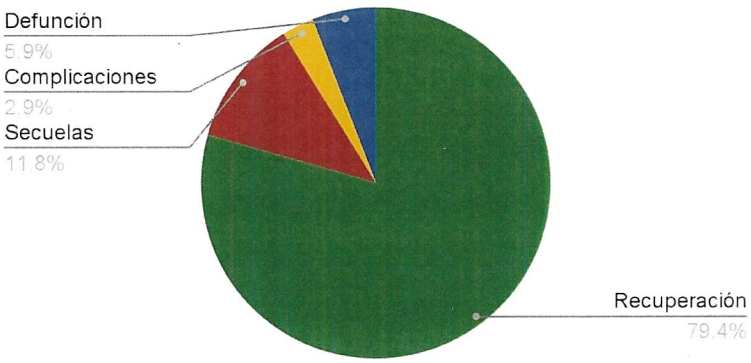
Días de estancia intrahospitalaria

Gráfico 10



Desenlace

Gráfico 11



DISCUSIÓN

El presente trabajo es uno de los pocos estudios en los que se describe la evolución de pacientes con enfermedad hematooncológica e infección por Rinovirus, los estudios que se han realizado en su mayoría no están basados en la población pediátrica.

La infección por rinovirus generalmente se asocia con síntomas de resfriado común. En el paciente inmunocomprometido, la infección por Rinovirus puede progresar y causar neumonía (27). Entre los pacientes de alto riesgo con cáncer, las infecciones por rinovirus a menudo son fatales. (28)

En cuanto al tipo de malignidad y días entre última quimioterapia e ingreso hospitalario únicamente se encontró un estudio publicado en el en el 2014 de 62 pacientes pediátricos con infección por Rinovirus C con enfermedad hemato oncológica de los cuales el 60% eran no trasplantados de células hematopoyéticas encontrándose en su mayoría diagnóstico de base de leucemia aguda (58.3%) seguido de tumor sólido no especificado (14%) y una media de 10 días de última quimioterapia (29), lo cual es concordante con los resultados de nuestro estudio donde fue más frecuente el diagnóstico de base de leucemia linfoblástica aguda con más de 7 días de la última quimioterapia en la mayoría de los pacientes.

Dentro de nuestra investigación no se encontró ninguna revisión que reportara el tipo de quimioterapia. En nuestro estudio se encontró infección por Rinovirus más frecuentemente en pacientes que recibieron quimioterapia altamente aplasiante.

En cuanto a la clínica no hay revisiones dirigidas donde se reporte la frecuencia de cada síntoma en pacientes con diagnóstico hemato oncológico; sin embargo, Annalamay A. en el 2019 realizó un estudio que incluyó 277 casos de neumonía por Rinovirus en niños de 0 a 10 años, el 13.7% de ellos con diagnóstico de VIH, donde se reportó presencia de fiebre en el 98.9%, tos 65.2%, rinorrea en el 25% y cefalea en el 5.4%, no incluyendo odinofagia (30). La información anterior no concuerda en frecuencia con nuestros resultados refiriéndonos a la presencia de fiebre y tos las

cuales se encuentran invertidas; en cuanto a la rinorrea y cefalea concuerdan con los resultados del estudio mencionado.

En nuestros hallazgos en estudios de laboratorio se reportó linfopenia en el 61.7%, seguido de neutropenia en el 50%; igualmente Yacoub A. (2016) publicó su estudio que incluyó 80 pacientes con infección por Rinovirus entre pacientes con malignidad hematológica en donde en los hallazgos de laboratorio se reportó en su mayoría linfopenia (56.2%) seguido de neutropenia (28.7%). (31)

Como la literatura nos dice, la radiografía de tórax es el estudio de imagen inicial para la detección de un proceso infeccioso activo a nivel pulmonar. Sin embargo, se ha demostrado que tiene un valor limitado para predecir la etiología de la infección, ya que con frecuencia no es específica y muestra hallazgos normales o sutiles. Los hallazgos que se describen más frecuentemente asociados a neumonía viral son los infiltrados intersticiales (32). No hay estudios que describan específicamente los cambios a nivel radiográfico en pacientes con cáncer e infección por Rinovirus. Los hallazgos en nuestro estudio concuerdan con la literatura con más de un 50% de infiltrados intersticiales encontrados en los pacientes incluidos.

De 62 muestras tomadas de pacientes pediátricos (40% post TCPH y 60% no trasplantados con patología hemato oncológica de base) se realizó panel viral respiratorio, 31 resultaron positivas, en 16 de ellas se aisló Rinovirus con reporte de co infección viral únicamente en 6.2% con aislamiento de virus sincitial respiratorio en la mayoría (29). En los resultados de ésta investigación la co infección viral igualmente fue baja con un total de 8 pacientes (23.5%) concordando con lo reportado anteriormente; sin embargo, en cuanto al agente aislado con más frecuencia se encuentra una diferencia en nuestro estudio el más frecuente fue Adenovirus y SARS Cov2, recordando que el último agente mencionado es de reciente descubrimiento en el año 2019.

En cuanto a los dispositivos de oxígeno utilizados un estudio realizado en pacientes pediátricos con cáncer (LLA, LMA, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin,

histiocitosis de Langerhans, tumor de Willms, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma x glioma) y neumonía viral, Tasian et al. reportó necesidad de ventilación mecánica en el 15% con necesidad de oxígeno por más de 30 días en el 22.5% de los pacientes (33). Los resultados de nuestro estudio difieren con los de Tasian et al.; encontrando necesidad de ventilación mecánica en 30.7% y uso de oxígeno suplementario por más de 20 días en un bajo porcentaje.

El desenlace en la mayoría de los pacientes de nuestro estudio (80%) fue la recuperación completa; únicamente con mortalidad de 5.9% (n=2) de los pacientes incluido; lo cual es similar a varios estudios que describen una baja mortalidad de la neumonía por Rinovirus en pacientes con cáncer. En un estudio, se identificó que 275 pacientes tenían una enfermedad respiratoria aguda antes de someterse a TCPH y 7 pacientes desarrollaron neumonía en la que el Rinovirus fue la causa principal (34). En otro estudio, Abandeh et al demostraron que los pacientes con enfermedad hematooncológica e infección por Rinovirus no tuvieron peores desenlaces (35). En un tercer estudio, que incluyó 80 pacientes con infección por Rinovirus entre pacientes con malignidad hematológica se encontró que la mortalidad general asociada con la Rinovirus fue baja (2.5%), pero que la coinfección se asoció con la mortalidad (36).

CONCLUSIONES

En éste estudio se logró plasmar las características clínicas, radiológicas, de laboratorio, evolución y desenlace en la población del Instituto Nacional de Pediatría con enfermedad hemato oncológica de base e infección por Rinovirus la cual no había sido reportada anteriormente. Encontrando similitudes con las publicaciones reportadas y nuestros resultados en cuanto a características clínicas, radiológicas y de laboratorio.

En éstos pacientes se encontró una morbilidad y mortalidad baja, lo cual es consistente con la mayoría de la literatura revisada.

Si bien la morbimortalidad resultó muy baja, recordemos que no se realizó la secuenciación viral por lo que desconocemos la especie de Rinovirus de cada uno

de los pacientes incluidos en éste estudio. Consideramos de importancia la secuenciación del Rinovirus en un futuro estudio, con la finalidad de conocer la especie que más frecuentemente se presenta en el Instituto Nacional de Pediatría, recordando que en la literatura se reporta al Rinovirus C, como el tipo más frecuentemente asociado a enfermedad grave, y de ésta manera correlacionar los resultados; la información actual nos dará un punto de vista comparativo y retrospectivo.

Es importante tener en cuenta que el tamaño de muestra en nuestra investigación fue pequeño lo que dificulta la extrapolación de datos con estudios más grandes; consideramos de importancia extender este tipo de estudio en la población del Instituto Nacional de Pediatría con la finalidad de comparar resultados con dichos estudios. estudios más grandes, consideramos de importancia extender este estudio en la población del Instituto Nacional de Pediatría con la finalidad de comparar resultados con dichos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gern JE, Pappas T, Visness CM, Jaffee KF, Lemanske RF, Togias A, Bloomberg GR, Cruikshank WW, Lamm C, Tuzova M, Wood RA, Lee WM. Comparison of the Etiology of Viral Respiratory Illnesses in Inner-City and Suburban Infants. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 1 de noviembre de 2012;206(9):1342-9. Disponible en: https://doi.org/10.1093/infdis/jis504
2. To KK, Yip CC, Yuen KY. Rhinovirus – From bench to bedside. Journal of the Formosan Medical Association [Internet]. Julio de 2017;116(7):496-504. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.04.009
3. Stobart CC, Nosek JM, Moore ML. Rhinovirus Biology, Antigenic Diversity, and Advancements in the Design of a Human Rhinovirus Vaccine. Frontiers in Microbiology [Internet]. 5 de diciembre de 2017;8. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02412
4. Blaas D, Fuchs R. Mechanism of human rhinovirus infections. Molecular and Cellular Pediatrics [Internet]. 1 de junio de 2016;3(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s40348-016-0049-3
5. Warner SM, Wiehler S, Michi AN, Proud D. Rhinovirus replication and innate immunity in highly differentiated human airway epithelial cells. Respiratory Research [Internet]. 12 de julio de 2019;20(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12931-019-1120-0
6. World Health Organization (WHO) [Internet]. World Health Statistics. Disponible en: https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics
7. Our World in Data [Internet]. Pneumonia. Disponible en: https://ourworldindata.org/pneumonia#citation
8. Turunen R, Jartti T, Bochkov YA, Gern JE, Vuorinen T. Rhinovirus species and clinical characteristics in the first wheezing episode in children. Journal of Medical Virology [Internet]. 2 de junio de 2016;88(12):2059-68. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jmv.24587
9. Aponte FE, Taboada B, Espinoza MA, Arias-Ortiz MA, Monge-Martínez J, Rodríguez-Vázquez R, Díaz-Hernández F, Zárate-Vidal F, Wong-Chew R, Firo-Reyes V, del Río-Almendárez CN, Gaitán-Meza J, Villaseñor-Sierra A, Martínez-Aguilar G, García-Borjas M, Noyola DE, Pérez-Gónzalez LF, López S, Santos-Preciado JI, Arias CF. Rhinovirus is an important pathogen in upper and lower respiratory tract infections in Mexican children. Virology Journal [Internet]. 2015;12(1):31. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12985-015-0262-z
10. Fortes GS, Hernández PM, Castillo BJ, Cravioto QP. Perfil epidemiológico de la neumonía viral mediante el uso de pruebas moleculares en un hospital de

tercer nivel en México : cinco años de experiencia. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica [Internet]. 2019; 32 (1) : 15-18. Disponible en : chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/COMPLETOS/infectologia/2019/lip191.pdf

11. Loria C, Domm JA, Halasa NB, Heitman E, Miller EK, Xu M, Saville BR, Frangoul H, Williams JV. Human rhinovirus C infections in pediatric hematology and oncology patients. Pediatric Transplantation [Internet]. 6 de noviembre de 2014;19(1):94-100. Disponible en: https://doi.org/10.1111/petr.12383
12. Soudani N, Caniza MA, Assaf-Casals A, Shaker R, Lteif M, Su Y, Tang L, Akel I, Muwakkit S, Chmaisse A, Homsi M, Dbaibo G, Zaraket H. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. Journal of Medical Virology [Internet]. 27 de febrero de 2019;91(7):1191-201. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jmv.25432
13. Mendoza PB, Pineda HS. Infección respiratoria en niños con cáncer en un hospital de Medellín. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2021; 93 (1). Disponible en : http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/939/857
14. Gabutti G, De Motoli F, Sandri F, Toffoletto MV, Stefanati A. Viral Respiratory Infections in Hematological Patients. Infectious Diseases and Therapy [Internet]. 7 de julio de 2020;9(3):495-510. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40121-020-00313-6
15. Yacoub AT, Nguyen D, Greene JN. Rhinovirus Infection Among Patients With Hematologic Malignancy at a Cancer Center. Infectious Diseases in Clinical Practice [Internet]. Enero de 2016;24(1):29-30. Disponible en: https://doi.org/10.1097/ipc.0000000000000293
16. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. The Korean Journal of Internal Medicine [Internet]. 1 de marzo de 2018;33(2):256-76. Disponible en: https://doi.org/10.3904/kjim.2018.036
17. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MA. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biology of Blood and Marrow Transplantation [Internet]. Octubre de 2009;15(10):1143-238. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019
18. Abbas S, Raybould JE, Sastry S, de la Cruz O. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. Clinical syndromes and infection prevention principles. International Journal of Infectious Diseases [Internet].

Septiembre de 2017;62:86-93. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.07.011
19. Srinivasan A, Gu Z, Smith T, Morgenstern M, Sunkara A, Kang G, Srivastava DK, Gaur AH, Leung W, Hayden RT. Prospective Detection of Respiratory Pathogens in Symptomatic Children with Cancer. The Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. Noviembre de 2012:1. Disponible en: https://doi.org/10.1097/inf.0b013e31827bd619
20. Hijano DR, Maron G, Hayden RT. Respiratory Viral Infections in Patients With Cancer or Undergoing Hematopoietic Cell Transplant. Frontiers in Microbiology [Internet]. 12 de diciembre de 2018;9. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03097
21. Gabutti G, De Motoli F, Sandri F, Toffoletto MV, Stefanati A. Viral Respiratory Infections in Hematological Patients. Infectious Diseases and Therapy [Internet]. 7 de julio de 2020;9(3):495-510. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40121-020-00313-6
22. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. Anales Médicos. 2015;60(2):91-7. Disponible en : https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=59117
23. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 31 de enero de 2014;64(2):83-103. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21219
24. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 31 de enero de 2014;64(2):83-103. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21219
25. Kim Y-J, Lee ES, Lee Y-S. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. Infect Dis (Lond) [Internet]. 2019;51(7):502–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2019.1592217
26. BIOFIRE® Respiratory 2.1 plus Panel [Internet]. bioMérieux Clinical Diagnostics. 2014 [citado el 31 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.biomerieux-diagnostics.com/filmarrayr-respiratory-panel
27. Hijano, D. R., Maron, G., & Hayden, R. T. (2018). Respiratory viral infections in patients with cancer or undergoing hematopoietic cell transplant. *Frontiers in microbiology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03097
28. Greenberg, S. B. (2003). Respiratory consequences of Rhinovirus infection. *Archives of Internal Medicine*, *163*(3), 278. https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.278
29. Loria, C., Domm, J. A., Halasa, N. B., Heitman, E., Miller, E. K., Xu, M., Saville, B. R., Frangoul, H., & Williams, J. V. (2015). Human rhinovirus C

infections in pediatric hematology and oncology patients. *Pediatric Transplantation*, *19*(1), 94–100. https://doi.org/10.1111/petr.12383

30. Annamalay, A. A., Lanaspa, M., Khoo, S.-K., Madrid, L., Acácio, S., Zhang, G., Laing, I. A., Gern, J., Goldblatt, J., Bizzintino, J., Lehmann, D., Le Souëf, P. N., & Bassat, Q. (2016). Rhinovirus species and clinical features in children hospitalised with pneumonia from Mozambique. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, *21*(9), 1171–1180. https://doi.org/10.1111/tmi.12743
31. Yacoub, A. T., Nguyen, D., & Greene, J. N. (2016). Rhinovirus infection among patients with hematologic malignancy at a cancer center. *Infectious Diseases in Clinical Practice (Baltimore, Md.)*, *24*(1), 29–30. https://doi.org/10.1097/ipc.0000000000000293
32. Stefanidis, K., Konstantelou, E., Yusuf, G. T., Oikonomou, A., Tavernaraki, K., Karakitsos, D., Loukides, S., & Vlahos, I. (2021). Radiological, epidemiological and clinical patterns of pulmonary viral infections. *European Journal of Radiology*, *136*(109548), 109548. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109548
33. Tasian, S. K., Park, J. R., Martin, E. T., & Englund, J. A. (2008). Influenza-associated morbidity in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, *50*(5), 983–987. https://doi.org/10.1002/pbc.21472
34. Parody, R., Rabella, N., Martino, R., Otegui, M., del Cuerpo, M., Coll, P., & Sierra, J. (2007). Upper and lower respiratory tract infections by human enterovirus and rhinovirus in adult patients with hematological malignancies. *American Journal of Hematology*, *82*(9), 807–811. https://doi.org/10.1002/ajh.20974
35. González, Y., Martino, R., Badell, I., Pardo, N., Sureda, A., Brunet, S., Sierra, J., & Rabella, N. (1999). Pulmonary enterovirus infections in stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, *23*(5), 511–513. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.170160
36. Yacoub, A. T., Nguyen, D., & Greene, J. N. (2016). Rhinovirus infection among patients with hematologic malignancy at a cancer center. *Infectious Diseases in Clinical Practice (Baltimore, Md.)*, *24*(1), 29–30. https://doi.org/10.1097/ipc.0000000000000293**

ANEXOS

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de variable
Sexo	Estará determinado por los genitales externos del paciente	Cualitativo Dicotómica Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Edad	Edad en años y meses cumplidos a partir de la fecha de nacimiento descrita en día, mes y año.	Cuantitativa Continua	Años
Tipo de cáncer	Clasificación de las neoplasias infantiles de acuerdo con la célula que las origina y al sitio de afección	Cualitativa Nominal	1. LLA 2. LMA 3. Linfomas 4. Tumor abdominal 5. Tumor cerebral 6. Tumor óseo 7. Otros
Tipo de quimioterapia	Grado de mielosupresión esperado de acuerdo con cada esquema de quimioterapia administrada	Cualitativa Nominal	1. Altamente mielosupresora 2. Moderadamente aplasiante 3. Poco aplasiante
Última quimioterapia	Número de días desde el último día de su administración hasta su ingreso	Cualitativa Nominal	1. Menos de 7 días 2. Más de 7 días

Tos	Presencia de tos en el padecimiento actual descrito al ingreso	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Temperatura	Determinación máxima de temperatura axilar	Cuantitativa Discreta	1. Temperatura en grados centígrados
Rinorrea	Presencia de rinorrea en el padecimiento actual descrito al ingreso	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Cefalea	Presencia de cefalea en padecimiento actual descrito al ingreso	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Odinofagia	Presencia de odinofagia descrita en el padecimiento actual al ingreso	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Dificultad respiratoria	Presencia de uno o más de los siguientes: polipnea, aleteo nasal, tiraje intercostal, retracción xifoidea, disociación toracoabdominal	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Saturación mínima	Saturación de oxígeno mínima registrada al ingreso	Cuantitativa Continua	1. Menor a 90% 2. Mayor o igual a 90%
Auscultación pulmonar	Hallazgos encontrados a la exploración física por	Cualitativa Nominal	1. Sibilancias 2. Crepitos 3. Hipoventilación

	medio de auscultación pulmonar		4. Normal
Recuento absoluto de leucocitos	Número total de leucocitos en la biometría hemática de ingreso por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	Células/mm³
Recuento absoluto de neutrófilos	Número total de leucocitos en la biometría hemática de ingreso por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	Células/mm³
Recuento absoluto de linfocitos	Número total de linfocitos en la biometría hemática de ingreso por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	Células/mm³
Recuento absoluto de monocitos	Número total de monocitos en la biometría hemática de ingreso por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	Células/mm³
Recuento absoluto de plaquetas	Número total de plaquetas en la biometría hemática de ingreso por medio de método automatizado	Cuantitativa Discreta	Células/mm³
Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda medida por medido estándar en las primeras 72 horas de ingreso	Cuantitativa Discreta	mg/dL

Radiografía de tórax de ingreso	Hallazgos en la radiografía de tórax tomada en las primeras 24 horas de ingreso	Cualitativa Nominal	1. No se tomó 2. Normal 3. Infiltrado intesticial 4. Consolidación 5. Derrame 6. Otros
Co infección viral	Panel viral respiratorio tomado las primeras 72 horas con aislamiento de dos o más virus respiratorios	Cualitativa Nominal	1. Ninguno 2. COVID19 3. Adenovirus 4. Coronavirus 229E 5. HKU1 6. NL63 7. OC43 8. Metapneumovirus 9. Influenza A 10. Influenza B 11. Parainfluenza 1 12. Parainfluenza 2 13. Parainfluenza 3 14. Parainfluenza 4 15. Virus sincitial respiratorio
Dispositivo de oxígeno de ingreso	Interface utilizada al ingreso para la administración de oxígeno	Cualitativa Nominal	1. Ninguno 2. Puntas nasales 3. Mascarilla reservorio / casco 4. Puntas de alto flujo 5. Otra VMNI

			6. VMI
Dispositivo de oxígeno máximo	Interface de mayor invasión utilizada para la administración de oxígeno	Cualitativa Nominal	1. Ninguno 2. Puntas nasales 3. Mascarilla reservorio / casco 4. Puntas de alto flujo 5. Otra VMNI 6. VMI
Días de dispositivo	Número total de días de el/las interfaces usadas para la administración de oxígeno	Cuantitativa Discreta	Días
Co infección bacteriana*	Sospecha de co infección bacteriana al ingreso	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Antibiótico	Tipo de antibiótico indicado al ingreso por sospecha de sobre infección bacteriana por el servicio de Infectología	Cualitativa Nominal	3. Ninguno 4. Penicilina 5. C3 6. C4 7. Vancomicina 8. C4 + vancomicina 9. C4 + clindamicina 10. C4 + C1 11. Carbapenémico 12. Carbapenémico + vancomicina 13. Otros
Duración de antibiótico	Tiempo transcurrido en días entre la	Cuantitativa Discreta	Días

	indicación de un antibiótico y su suspensión		
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo transcurrido en días desde el ingreso al servicio de Urgencias hasta su egreso	Cuantitativa Continua	Días
Desenlace global**	Desenlace final al egreso hospitalario	Cualitativa Nominal	1. Recuperación 2. Secuelas 3. Complicaciones 4. Defunción

*Diagnóstico clínico integrado por servicio de Infectología