



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GÓMEZ

INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS AGUDAS EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER EN TRATAMIENTO  
CON QUIMIOTERAPIA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. LAURA BEATRIZ MEJÍA CABALLERO

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. RODOLFO JIMENEZ JUÁREZ



MÉXICO D.F 2016



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.

**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. SARBELO MORENO ESPINOSA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**



**DR. RODOLFO JIMENEZ JUAREZ**  
**JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## DEDICATORIAS

Esta tesis fue elaborada con el apoyo de muchas personas en diversos ámbitos. En primer lugar quiero agradecer al Dr. Rodolfo Jiménez su apoyo incondicional para este trabajo, presentando siempre la disposición de guiar y enseñar para alcanzar el objetivo deseado.

Quiero dedicar este trabajo a mi familia; quienes han sido la fuerza necesaria para seguir este camino, cada uno de ellos parte importante de mi vida y la razón para haber llegado hasta este punto.

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. MARCO TEORICO.....	7
4. ANTECEDENTES.....	24
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
7. JUSTIFICACIÓN.....	29
8. OBJETIVOS.....	30
9. MÉTODOS.....	31
10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADISTICO.....	32
11. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	33
12. RESULTADOS.....	37
13. DISCUSIÓN.....	41
14. CONCLUSIÓN.....	43
15. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	44
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	45
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

## RESUMEN

Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños oncológicos en tratamiento con quimioterapia. De estas infecciones, las causas respiratorias contribuyen de forma significativa al número de hospitalizaciones en este grupo de pacientes. Estudios recientes en Latino América han descrito una alta frecuencia de infecciones virales en pacientes oncológicos. En nuestra institución no existen datos sobre el desenlace clínico en estos pacientes.

**Objetivos:** Describir la frecuencia así como los datos epidemiológicos y clínicos de las infecciones por virus respiratorios en niños con cáncer menores de 18 años de edad, que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia, que requirieron hospitalización presentando síntomas respiratorios a su ingreso.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal retrospectivo, de septiembre del 2013 a marzo del 2015. Todos los niños menores de 18 años de edad con cáncer y síntomas respiratorios que ameritaron hospitalización se estudiaron. Se recabaron del expediente clínico los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio incluyendo el resultado del panel viral respiratorio. Se estimaron las frecuencias de las variables, la prevalencia de la infección respiratoria viral en este grupo de pacientes; se utilizaron como técnicas de asociación  $X^2$  o la prueba exacta de Fisher's dependiendo de la variable.

**Resultados:** Los virus respiratorios fueron detectados en el 43.3% de los 60 episodios de este estudio, ocurridos en 47 pacientes (28 hombre y 19 mujeres). La media de la edad fue de 6 años 3 meses  $\pm$  3 años. La Leucemia linfoblástica aguda fue el principal diagnóstico, en un 55% de los pacientes. Los virus respiratorios fueron detectados en 26 muestras de los casos: rinovirus (18/26), parainfluenza (3/26), VSR (2/26), bocavirus (2/26) y virus de la Influenza A H1N1 (1/126). Del total de los eventos infecciosos, el 25% fueron de origen nosocomial. 5 pacientes ameritaron ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UTIP) así como uso de ventilación mecánica invasiva. No se documentó ningún fallecimiento en este estudio.

**Conclusiones:** La prevalencia de virus respiratorios fue relevante en eventos infecciosos en pacientes oncológicos, sin incrementar la morbilidad o la mortalidad. Es importante pensar en esta causa etiológica al ingreso en pacientes oncológicos con síntomas respiratorios y así poder disminuir uso de antibióticos de amplio espectro que generen resistencias bacterianas.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias malignas de la población mexicana. Esta situación se ha incrementado en forma muy importante durante los últimos 10 años, a tal punto que actualmente el cáncer en la población infantil origina una alta tasa de mortalidad en México. La edad de más incidencia de cáncer se encuentra entre los 4 y 9 años y la tasa señalada por organizaciones nacionales marca que el cáncer entre los 4 y 15 años tiene una incidencia de 122 casos nuevos/millón/año.<sup>1</sup>

Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños con alguna neoplasia en tratamiento con quimioterapia; y de estas infecciones, las alteraciones respiratorias contribuyen de manera importante al número de ingresos hospitalarios en este grupo de pacientes.

Los virus respiratorios son una posible etiología de las infecciones en pacientes oncológicos, considerando que son estos virus la principal causa de fiebre en niños sin otra patología de base. Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se asocian a las infecciones del tracto respiratorio son:

- ❖ Virus sincitial respiratorio
- ❖ Rinovirus
- ❖ Virus de parainfluenza
- ❖ Virus Influenza
- ❖ Adenovirus
- ❖ Metaneumovirus
- ❖ Bocavirus
- ❖ Coronavirus

Las manifestaciones de las infecciones víricas son muy variables, con un espectro clínico que incluye desde infecciones leves, que pueden ser atendidas de forma ambulatoria, a formas graves que precisan hospitalización. Además, un único agente puede dar lugar a cuadros clínicos muy distintos, mientras que varios agentes infecciosos pueden dar lugar a varios síndromes semejantes, no diferenciables clínicamente.

Hay que destacar que la causalidad de las infecciones virales es en la mayoría de los casos indemostrable, dado que en la práctica clínica no disponemos de cultivos celulares para todos los virus respiratorios, que demostrarían la infectividad de un determinado virus presente en una muestra clínica. Actualmente se cuenta con métodos moleculares de diagnóstico fundamentados en la detección de ácidos nucleicos, basados en la búsqueda y reconocimiento del genoma viral en la muestra clínica.

## MARCO TEORICO

Los virus respiratorios desde hace tiempo han sido reconocidos como patógenos primarios a nivel respiratorio en pacientes pediátricos.<sup>2</sup> Las infecciones del tracto respiratorio, es una causa común de ingreso hospitalario en pacientes pediátricos inmunocomprometidos.

Estudios recientes en el diagnóstico y tratamiento de infecciones virales oportunistas, ha permitido el descubrimiento de que los virus comunes respiratorios comunitarios también se asocian con significativa morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometido y con enfermedades crónicas.<sup>2</sup>

Los principales agentes virales respiratorios involucrados se muestran en la tabla a continuación:

FAMILIA	SUB-FAMILIA	GÉNERO	ESPECIE	AC. NUCLEICO
<b>Adenoviridae</b>		Mastadenovirus	Adenovirus A-F	DNA
<b>Parvoviridae</b>	Parvovirinae	Bocavirus	Bocavirus Humano	DNA
<b>Coronaviridae</b>		Coronavirus	Coronavirus Humano 229E Coronavirus Humano NL63 Coronavirus OC43 Coronavirus Humano HKU1 Coronavirus Humano SARS CoV	RNA RNA RNA RNA RNA
<b>Orthomyxoviridae</b>		Virus Influenza A Virus Influenza B	Virus Influenza A Virus Influenza B	RNA RNA
<b>Paramyxoviridae</b>	Paramyxovirinae	Respirovirus	Virus Parainfluenza tipo 1 Virus Parainfluenza 3	RNA
		Rubulavirus	Virus Parainfluenza tipo 2 Virus Parainfluenza tipo 4	RNA
	Pneumovirinae	Pneumovirus	Virus Sincitial Respiratorio	RNA
		Metapneumovirus	Metapneumovirus humano	RNA
<b>Picornaviridae</b>		Rhinovirus	Rinovirus Humano A-C	RNA

Tabla 1. Clasificación de los virus respiratorios humanos.<sup>3</sup>

A continuación se detallarán algunas de las características más importantes de los virus respiratorios humanos:

### ❖ VIRUS INFLUENZA:

El virus de la Influenza pertenece a la familia Orthomyxoviridae y se clasifica en 3 tipos: A, B y C; en función de las principales diferencias antigénicas. Sin embargo, los tres comparten ciertos rasgos, como la presencia de una cubierta derivada de la célula



hospedera, una envoltura de glucoproteínas de superficie fundamental para la entrada y salida del virus de las células, y un genoma de ARN segmentado, monocatenario y de sentido negativo. Los virus de tipo A se dividen a su vez en subtipos, según su actividad de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).

### Características morfológicas:

El virus de la Influenza está provisto de una envoltura con una forma esférica o filamentosa de 80-120 nm, con proyecciones superficiales que constan de espículas HA y NA. Cada espícula con forma cilíndrica cuenta con actividad HA; se sintetiza como un monómero ( $HA_0$ ) y este se escinde por la acción de proteasas celulares del hospedero en los componentes  $HA_1$  y  $HA_2$ , que permanecen unidos entre sí. La NA viral es una enzima que cataliza la separación del ácido siálico terminal (ácido N-acetil neuramínico) de las glucoproteínas que poseen ácido siálico. Se han descrito al menos 16 tipos muy divergentes y con diferencias antigénicas de moléculas HA entre los virus de tipo A (H1 a H16), y al menos 9 NA distintas (N1 a N9). En la envoltura del virus también existen pequeñas cantidades de una tercera proteína de membrana integral, la M2. Por dentro de la envoltura se encuentra la proteína de la matriz M1, que aparece aportar estabilidad al virión, aparte de tener un papel destacado en el ensamblaje del virus. En el interior del virión existen 8 segmentos de nucleocápside físicamente distintos. Cada nucleocápside contiene un único segmento de ARN genómico íntimamente asociado a la nucleoproteína viral (NP), con las tres polimerasas (PB1, PB2 y PA) unidas a un extremo. Dentro de las células infectadas se encuentran además dos proteínas virales no estructurales NS1 y NS2, que pueden existir en pequeñas cantidades dentro de los viriones.

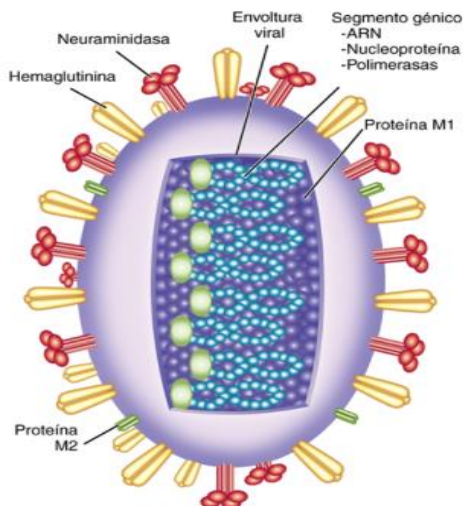


Figura 1. A) Modelo esquemático del virus de la influenza A. B) Microfotografía electrónica del virus de la Influenza A/USSR/77 H1N1.<sup>4</sup>

### **Variación antigénica:**

Una de las características más destacadas y específicas del virus de la Influenza es la frecuencia con la que sufre cambios en sus propiedades antigénicas, lo que se denomina en conjunto *variación antigénica*. Estas alteraciones de la estructura antigénica del virus permiten que aparezcan infecciones por variantes contra las que la población de riesgo presenta una resistencia escasa o nula.

a) Variación antigénica menor o deriva antigénica: hace referencia a cambios antigénicos menores que ocurren con bastante frecuencia y que afectan a las moléculas HA o NA del virus. Consiste en una acumulación gradual de cambios en los aminoácidos de una o más de las cinco localizaciones antigénicas principales identificadas en la molécula HA. Los anticuerpos generados por la exposición a cepas previas no neutralizan esta nueva variante del virus tan eficazmente como lo hacen contra el virus original, de manera que aparece una selección inmunológica y la variante termina sustituyendo a las cepas anteriores como el virus predominante en la epidemia.

b) Variación antigénica mayor o salto antigénico: las variaciones que preceden a una pandemia de Influenza parecen tener un mecanismo diferente. Los implicados son virus “nuevos” contra los que la población carece de inmunidad. Existe muy poca o ninguna relación serológica entre los antígenos HA (o NA) de los virus “antiguos” y los “nuevos”, por lo que cada uno recibe una denominación diferente.

### **Patogenia y respuesta del hospedero:**

La infección por el virus se adquiere por un mecanismo en el que se transfieren secreciones respiratorias cargadas de virus desde una persona infectada a otra susceptible.

Una vez que el virus se deposita sobre el epitelio del aparato respiratorio, puede unirse a él y atravesar las células epiteliales cilíndricas. Después de su adsorción, el virus comienza a replicarse, lo que culmina en la muerte celular por diversos mecanismos. Antes de la muerte celular, la liberación de viriones continúa durante varias horas. Estos virus liberados pueden infectar las células adyacentes, de manera que, un gran número de células del aparato respiratorio libera virus y muere a consecuencia de dicha replicación.

El periodo que transcurre entre la incubación y el inicio de los síntomas y la diseminación viral varía entre 18 y 72 horas, dependiendo en parte de la cuantía del inóculo.

Una característica esencial de la replicación del virus de la Influenza tipo A es que se necesita la escisión proteolítica de la molécula HA para generar virus con capacidad infecciosa. Este hecho podría ser la demostración más clara del papel patogénico de determinadas proteínas virales.

## ❖ VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO

El virus sincital respiratorio (VSR) es la principal causa de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en niños pequeños. La propagación del virus es tan eficaz que casi todos los seres humanos contraen la infección en los primeros años de vida. Sin embargo, la inmunidad resultante no es completa y las reinfecciones son frecuentes.

El VSR pertenece al orden Mononegavirales, familia Paramyxoviridae y subfamilia Pneumovirinae. Es un virus de ARN de mediano tamaño (120-300nm) con envoltura, que tiene un genoma no segmentado, monocatenario y de sentido negativo que está asociado en toda su longitud a distintas proteínas virales formando la nucleocápside. La envoltura viral consta de una doble capa lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula hospedera. En su superficie se encuentran las espículas glucoproteicas transmembrana. Cuatro proteínas, N (nucleoproteína), P (fosfoproteína), L (polimerasa) y M2-1, se encuentran asociadas a la nucleocápside, mientras que a la envoltura se asocian tres proteínas transmembrana de superficie, F (fusión), G (proteína de unión) y SH (pequeña proteína hidrófoba no glucosilada). La proteína M (matriz) tapiza la superficie interior de la envoltura y tiene un papel destacado en la morfogénesis del virus. Las proteínas NS1 y NS2 son proteínas pequeñas no estructurales accesorias que pueden intervenir en la modificación de la respuesta inmunitaria frente al VSR mediante la inhibición de la apoptosis y la producción de interferón.

Las dos glucoproteínas de superficie, F y G, son esenciales para la infectividad y patogenia del virus. Son los principales antígenos inmunoprotectores y constituyen las dos dianas para la neutralización del virus. La glucoproteína de mayor tamaño, G, es la principal mediadora de la unión del virus a las células del hospedero. La proteína F inicia penetración del virus en la célula hospedera al fusionar las membranas del virus y de la célula hospedero y facilita la diseminación viral al unir las células infectadas a las no infectadas adyacentes, lo que da lugar a la formación de los sincitios característicos del VSR.

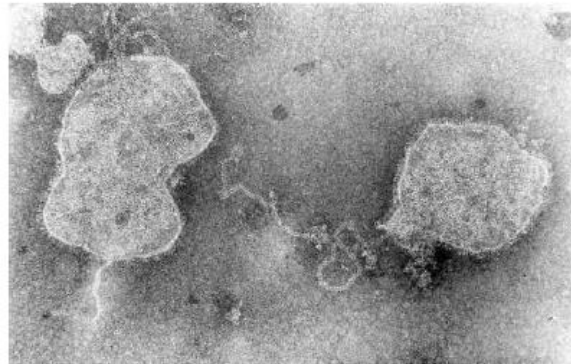
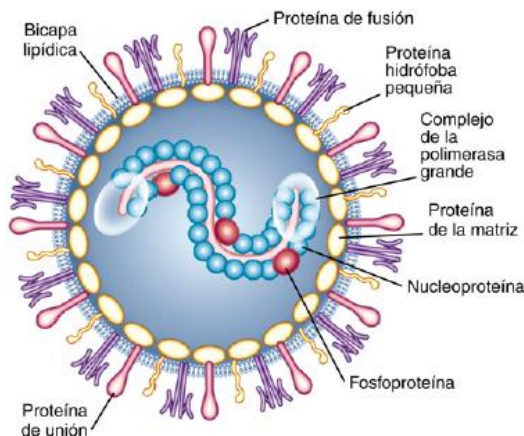


Figura 2. A) Estructura del virus respiratorio sincital. B) Microfotografía electrónica del virus respiratorio sincital con tinción negativa.<sup>4</sup>

**Incidencia estacional:**

El VSR tiene una capacidad peculiar de causar cada año una elevada tasa de infecciones. En zonas de clima templado, los brotes ocurren sobre todo en invierno y primavera. En zonas climáticas más cálidas, la actividad del VSR puede ser más prolongada o incluso producirse a lo largo de todo el año. Dado que la única fuente de infección por VSR es una persona infectada, la conducta humana es un factor indefinible esencial para su transmisión.

**Variabilidad antigénica:**

Las diferencias existentes entre las cepas que se aíslan de VSR pueden afectar a la intensidad, gravedad y diversidad de los brotes del virus. Las cepas de VSR se dividen en dos grupos antigénicos, A y B, y en subtipos dentro de cada grupo. Los dos grupos de cepas presentan un 81% de identidad de nucleótidos, pero las proteínas de las cepas A y B varían considerablemente. La principal diversidad genética entre los grupos A y B se encuentra en la proteína G, seguida por las proteínas M2-2, y SH. Las cepas de ambos grupos circulan simultáneamente durante los brotes pero las proporciones entre A y B varían, lo mismo que los subtipos.

**Patogenia y respuesta del hospedero:**

La infección por VSR se adquiere sobre todo por contacto estrecho con una persona infectada o por inoculación directa en los ojos y la nariz por secreciones infecciosas. Los aerosoles de partículas grandes producidos por la tos o los estornudos de una persona enferma se pueden transmitir a otras dentro de un radio de alrededor de un metro. El periodo de incubación tiene un rango de 2-8 días.

El VSR se replica en el epitelio respiratorio, sobre todo en las células cilíndricas ciliadas. Durante la primoinfección, la infección de las vías respiratorias inferiores suele manifestarse como bronquiolitis. A continuación, se desarrolla la proliferación y necrosis características del epitelio de los bronquiolos. La luz de estas vías respiratorias de pequeño calibre se obstruye por el tejido desprendido y la abundante secreción de moco. Con la obstrucción, el aire atrapado se absorbe, lo que ocasiona las múltiples áreas de atelectasia características.

Durante la primoinfección, la enfermedad está mediada por efectos del virus y del sistema inmunitario. El VSR produce un cuadro más devastador cuando están presentes anticuerpos maternos específicos en abundancia. La posible relevancia de la respuesta inmunitaria del hospedero para el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones a largo plazo se ha visto respaldada aún más por la observación de que el VSR no es muy invasivo ni citopático.

## ❖ METAPNEUMOVIRUS HUMANO

El metapneumovirus (MPVh) es un virus de ARN no segmentado, monocatenario y de sentido negativo que pertenece a la orden Mononegavirales, familia Paramyxoviridae, subfamilia Pneumovirinae y al género Metapneumovirus.

Las partículas virales son pleomorfas, con una envoltura lipídica y unas prolongaciones en su superficie apreciables mediante microscopía electrónica. El análisis genético indica 8 genes que codifican al menos 9 proteínas, que engloban: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína matriz (M), proteína de fusión (F), factor de elongación de la transcripción (M2-1), factor regulador de la síntesis de ARN (M2-2), proteína hidrofóbica pequeña (SH), proteína de unión (G) y subunidad mayor de la polimerasa (L). La proteína F parece ser la proteína inmunodominante principal. Se han observado variaciones genéticas entre las distintas cepas de MPVh, que se agrupan en dos genotipos principales (A y B).

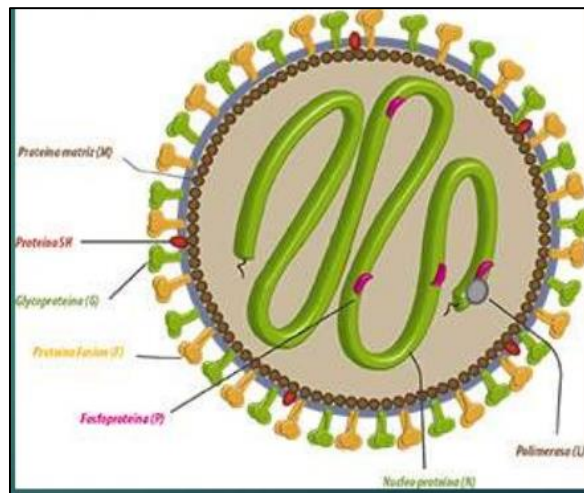


Figura 3. Estructura del Metapneumovirus.

### Patogenia y respuesta del hospedero:

Se ha demostrado que la infección se localiza en las células epiteliales bronquiolares y alveolares de tipo 2 y se replica con eficacia en las vías respiratorias superiores e inferiores, con un pico de los títulos virales entre los días 3 y 5. La infección pulmonar se caracteriza por inflamación alveolar e intersticial. Las muestras de lavado broncoalveolar de niños infectados por MPVh revelan cambios degenerativos epiteliales, inclusiones citoplásmicas eosinófilas y células gigantes multinucleadas. Las muestras de biopsias mostraron inflamación crónica de las vías respiratorias con macrófagos espumosos y cargados de hemosiderina.

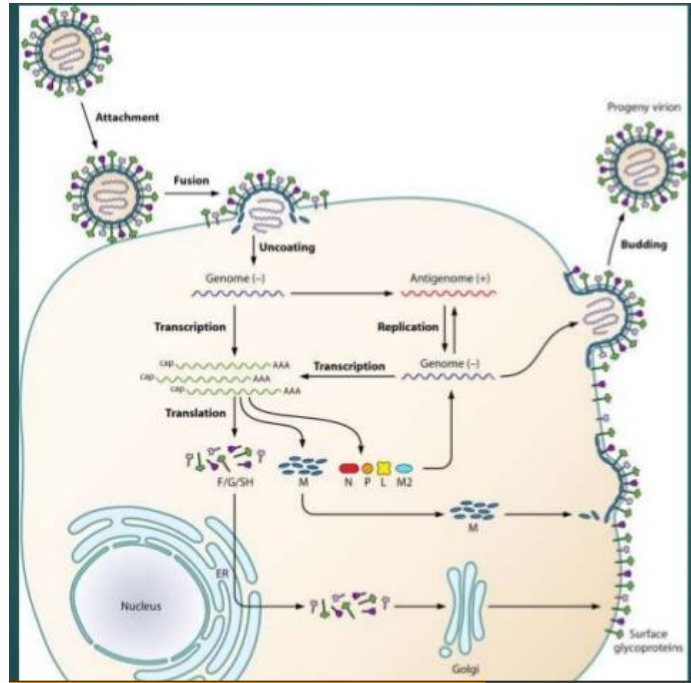


Figura 4. Ciclo y replicación de Metapneumovirus.

## ❖ VIRUS PARAINFLUENZA

Los virus parainfluenza humanos se clasifican en cinco tipos que pertenecen a la familia Paramyxoviridae y son miembros del género Respirovirus (parainfluenza tipos 1 y 3) y Rubulavirus (parainfluenza tipos 2, 4A y 4B). Tienen una envoltura lipídica bicapa derivada de la célula del hospedero, son aproximadamente esféricos, tienen espículas glucoproteicas desde la superficie de la envoltura y un genoma monocatenario de ARN no segmentado de sentido negativo.

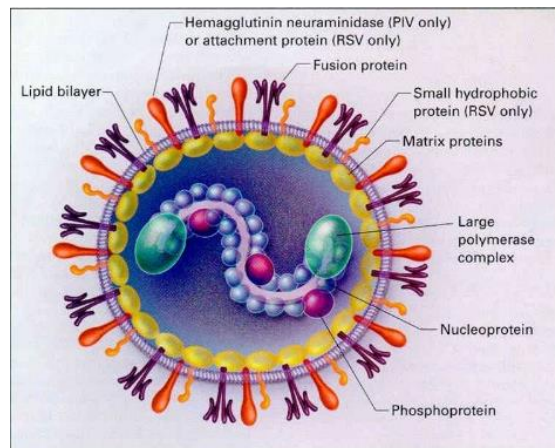


Figura 5. Estructura del virus parainfluenza.

## Replicación:

Los virus parainfluenza se unen a las moléculas celulares que contienen ácido siálico mediante la proteína viral hemaglutinina-neuraminidasa (HN). La proteína HN se acopla con la proteína de fusión activada (F) para permitir la entrada del virus a la célula. La activación de la proteína F se realiza mediante escisión proteolítica, que está mediada por serinproteasas celulares. La localización restringida de esta proteasa puede influir a la hora de limitar la replicación de los virus parainfluenza en el tracto respiratorio.

El complejo de la nucleocápside consta del ARN viral y de tres proteínas internas: proteína de nucleocápside, proteína polimerasa y proteína fosforilada, que inician un ciclo de transcripción primaria para generar el ARN mensajero del que se traducen las proteínas virales. El ensamblaje del virión tiene lugar en varios pasos intracitoplasmáticos. La otra proteína estructural principal, la proteína matriz, interviene en el ensamblaje y liberación del virus desde la superficie celular por gemación. El componente de neuraminidasa de la proteína HN puede ayudar a la liberación de viriones desde la célula y a evitar su agregación, por escisión de los residuos de ácido siálico.

## Patogenia:

Los virus parainfluenza causan infecciones respiratorias agudas. Los virus se replican de forma exclusiva en las células de la capa epitelial respiratoria. Desde el punto de vista clínico, los virus parainfluenza suelen causar enfermedad en las vías respiratorias más grandes del tracto respiratorio inferior y se manifiestan como laringotraqueobronquitis o crup; la razón para esta localización especial se desconoce. Una proteína de superficie de los virus, la proteína de fusión F, se escinde por una serinproteasa, proceso que es necesario para la replicación del virus.

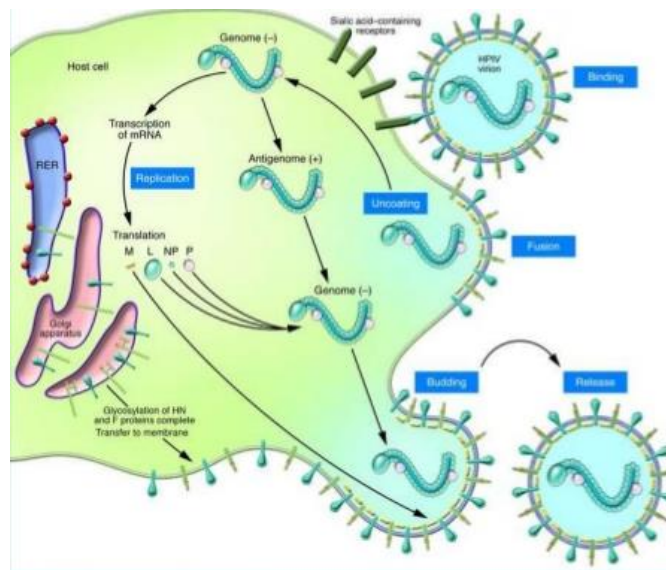


Figura 6. Replicación del virus parainfluenza.

## ❖ BOCAVIRUS

Se trata de un nuevo miembro de los Parvovirus, de la familia Parvoviridae, sub familia Parvovirinae, género Bocavirus. Se trata de un virus ADN.

Los bocavirus son parvovirus que infectan los aparatos respiratorio y digestivo. En la actualidad, sólo puede detectarse mediante técnicas de PCR, y se han identificado las secuencias en secreciones respiratorias, sangre y heces. Los estudios de seroepidemiología indican que el bocavirus es una infección frecuente de la primera infancia, y la mayoría de pacientes adquiere anticuerpos en los primeros 4 años de vida. Se asocia principalmente con sibilancias y enfermedades respiratorias en niños pequeños.

## ❖ ADENOVIRUS

Los adenovirus son virus de ADN y sin envoltura. Los viriones tienen 70-90 nm de diámetro y contienen una molécula de ADN lineal bicatenaria. La cápside del adenovirus se compone básicamente de 3 proteínas capsídicas principales denominadas hexón, pentón y fibra. Hay 252 subunidades llamadas capsómeros. La proteína de la fibra interacciona con los receptores celulares primarios. La mayoría de los epítomos reconocidos por los anticuerpos específicos de serotipo y de grupo están presentes en las proteínas tipo hexón y fibra.

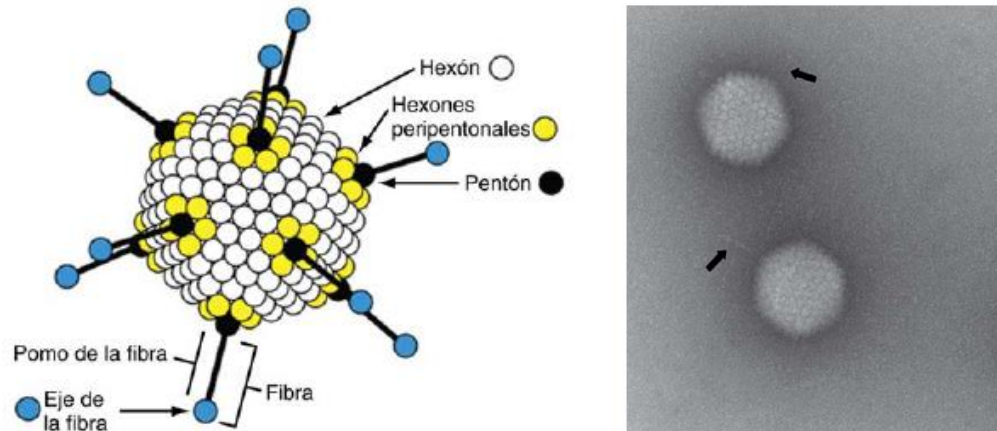


Figura 7. A) Esquema de cápside de un adenovirus. B) Microfotografía electrónica de partículas de adenovirus.<sup>4</sup>

Se han aislado más de 100 adenovirus de vertebrados. No se ha demostrado que los adenovirus no humanos causen enfermedad clínica en seres humanos. Los adenovirus humanos pertenecen a los géneros Mastadenovirus y se dividen en 6 subgrupos (A a la F) en función de las características de la hemaglutinación. La caracterización adicional en 51 serotipos se ha determinado por su resistencia a la neutralización por anticuerpos dirigidos contra otros adenovirus conocidos.



Los adenovirus pueden causar una amplia variedad de síndromes clínicos. El portal de entrada del virus parece determinar con frecuencia el sitio primario de la enfermedad. El tropismo tisular varía entre los diferentes grupos de adenovirus, el grupo C, E y algunos virus B suelen infectar el aparato respiratorio, el virus del grupo D pueden causar infecciones oculares y gastrointestinales, y los virus de grupo A y F tienen como diana el aparato digestivo. El tropismo viral puede estar determinado en parte por las diferencias en la unión del virus y la entrada en la célula del hospedero, que suele iniciarse por la unión de la fibra a un receptor de alta afinidad en la superficie celular. La interiorización de la partícula viral está mediada a continuación por la asociación de la base pentón con las integrinas de la superficie celular.

Después de la interiorización en los endosomas, la cápside del virus sufre cambios conformacionales y se libera en el citoplasma. A continuación, el virión se transporta por los microtúbulos a los poros nucleares, por donde se transfiere el genoma del adenovirus al interior del núcleo. La activación de la transcripción viral conduce a la expresión de las proteínas tempranas que dan lugar a una desregulación del ciclo celular y a la modulación de la respuesta inmunitaria antiviral del hospedero. En un plazo de horas tras el inicio de la infección, se inicia la síntesis de ADN viral, seguida por la producción de proteínas virales estructurales codificadas por los genes tardíos. Se ensamblan nuevos viriones en el núcleo de las células infectadas y son liberados por la lisis celular.

Hay evidencias de que el adenovirus puede persistir como una infección latente durante años después de una infección aguda inicial. Los reservorios potenciales más probables de adenovirus son los linfocitos T de las amígdalas y adenoides, ya que se ha demostrado que albergan ADN de adenovirus durante varios años en ausencia de partículas infectivas.

Las infecciones por adenovirus son ubicuas. La mayoría de las personas tienen evidencia serológica de infecciones previas por adenovirus antes de los 10 años de edad, y a menudo se han infectado por varios serotipos de adenovirus en la primera infancia. Alrededor del 50% de todas las infecciones por adenovirus causan una enfermedad subclínica y la mayoría de las infecciones sintomáticas son leves y de curación espontánea. A pesar de que los serotipos que causan enfermedades respiratorias pueden transmitirse a través de gotitas en aerosol, la secreción prolongada después de una infección aguda se produce a través del aparato digestivo, de modo que la transmisión fecal-oral puede explicar un número elevado de infecciones en niños pequeños.

## ❖ RINOVIRUS

Los rinovirus son unos de los patógenos más frecuentes que infectan al ser humano. Estos virus se han implicado en el 30-50% de los casos de enfermedad respiratoria aguda y son la causa principal del resfriado común.

Los rinovirus pertenecen a la familia Picornaviridae. Se han clasificado por el serotipo inmunológico, el tipo de receptor, la sensibilidad a los antivirales y el genotipo. La

infectividad de los rinovirus se neutraliza por antisueros específicos y los nuevos serotipos se definen por la ausencia de reactividad cruzada con antisueros específicos de los serotipos conocidos. 100 serotipos de rinovirus se dividen en dos grupos genéticos o especies (A y B). El grupo A consta de 75 serotipos y el B de 25 serotipos.

El rinovirus está compuesto por un genoma de ARN empaquetado en una cápside. La cubierta proteica está compuesta por 60 copias de cada una de las cuatro proteínas virales, denominadas VP<sub>1</sub> a VP<sub>4</sub>. El genoma es una cadena de ARN de sentido positivo que codifica una única poliproteína grande.

La replicación del rinovirus se inicia por la unión a la célula. Esta interacción provoca la liberación del genoma viral en el citosol de la célula huésped. La cadena positiva de ARN del genoma viral se traduce como una única poliproteína que después se escinde en las proteínas de la cubierta y las proteasas necesarias para la replicación del ARN viral. Al final, las partículas virales se liberan por la desintegración de la célula hospedera mediada por el virus.

Los rinovirus se distribuyen por todo el mundo. Cerca de 25% de las infecciones por rinovirus son asintomáticas. Las infecciones por rinovirus se producen durante todo el año, pero en los climas templados hay picos definidos de la enfermedad en otoño y primavera. La razón de esta estacionalidad no está clara, pero puede deberse tanto a la biología viral como a la conducta humana.

El inicio de la infección por rinovirus requiere que el virus alcance la mucosa nasal de un huésped susceptible. El transporte del virus a la mucosa nasal puede producirse a través de aerosoles o por contacto directo que parece ser el mecanismo más eficaz de transmisión del rinovirus. El contacto con los dedos contaminados transfiere el virus de forma fiable a la piel de una persona receptora, y una vez que los dedos del receptor están contaminados, la infección se induce con facilidad por autoinoculación de la mucosa nasal al frotar la nariz o los ojos. La transmisión del rinovirus es más probable cuando las concentraciones del virus en las secreciones nasales son máximas y los síntomas son más graves. En la mayoría de los casos, estas condiciones sólo se presentaban en el segundo y tercer día después de la inoculación del virus.

### **Patogenia y respuesta del hospedero:**

El rinovirus tiene preferencia por infectar las vías respiratorias superiores. Diversos estudios recientes han establecido que el rinovirus puede replicarse en las vías respiratorias inferiores, pero la frecuencia de afectación de dichas vías bajas durante la infección natural sigue siendo desconocida. La infección de las vías respiratorias superiores incluye la participación de los senos paranasales. La infección se generaliza en la nariz al avanzar el resfriado, pero las biopsias de la mucosa nasal y de la nasofaringe muestran sólo pequeños focos de infección intercalados entre grandes áreas de células no infectadas. Las células epiteliales ciliadas son las más afectadas y la escasez aparente de células infectadas por el rinovirus en el epitelio puede deberse a la descamación de las células infectadas en secreciones nasales.

Las infecciones sintomáticas se asocian siempre tanto a una respuesta local como a una respuesta inflamatoria celular sistémica. El recuento de leucocitos periféricos aumenta, debido al incremento de la concentración de neutrófilos, en las personas infectadas y con signos de enfermedad durante los primeros 2-3 días después de la inoculación del virus.

Cada vez es más evidente que los rinovirus son una causa significativa de enfermedades con sibilancias y exacerbaciones del asma. La patogenia de esta afectación de las vías respiratorias inferiores no está clara.

## ❖ CORONAVIRUS

La familia Coronaviridae consta de dos géneros, los *Coronavirus* y los *Torovirus*. Los coronavirus son sobre todo patógenos respiratorios en el ser humano.

El ácido nucleico del coronavirus es ARN, sentido positivo, monocatenario. Este ARN codifica una poliproteína grande, que se escinde por proteasas codificadas por el virus para formar varias proteínas no estructurales, además de cuatro o cinco estructurales entrelazadas. La primera de las proteínas estructurales principales es una proteína hemaglutinina-esterasa que puede intervenir en la adhesión y/o liberación de la partícula en la superficie celular. Otro gen codifica la glucoproteína de superficie que forma las proyecciones superficiales y es responsable de la unión y de la estimulación de anticuerpos neutralizantes. A continuación, hay una pequeña proteína de la envoltura, una glucoproteína de membrana y una proteína de la nucleocápside que forma un complejo con el ARN. Al igual que otros virus de ARN, las mutaciones son frecuentes. Los coronavirus también tienen la capacidad de recombinación genética si dos virus infectan la misma célula al mismo tiempo.

Todos los coronavirus se desarrollan exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas. Su gemación se produce a vesículas citoplásmicas procedentes de las membranas del retículo endoplásmico pre-Golgi. Estas vesículas cargadas de virus son expulsadas a continuación por vía secretora exocítica.

### **Patogenia:**

Los coronavirus se replican en células epiteliales ciliadas de la nasofaringe, produciendo tanto una degeneración directa de las células ciliadas como una liberación de quimiocinas e interleucinas, con un conjunto de síntomas de resfriado común. El periodo de incubación es promedio de 2 días, y el punto álgido de los síntomas respiratorios, así como de la excreción de virus, se alcanza alrededor de los 3 o 4 días desde la inoculación. El patrón de replicación viral debe estar determinado al menos en parte por una interacción entre el virus y el receptor. Los dos receptores mejor conocidos son la aminopeptidasa N y la enzima convertidora de angiotensina II.

## ❖ **PATOGENIA DE LAS INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS**

Las infecciones del tracto respiratorio pueden dividirse en: infecciones de vías aéreas superiores e infección de vías aéreas inferiores.

### ❖ **INFECCIONES DE VÍAS AEREAS SUPERIORES**

El término “resfriado común” se refiere a un síndrome de síntomas de las vías respiratorias superiores que puede estar causado por varios virus.

En los últimos años, especialmente desde que se extendió el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar los patógenos víricos, ha aumentado el reconocimiento de la morbilidad que se asocia a los virus del resfriado común y a las complicaciones de esta enfermedad.

Los microorganismos patógenos que se asocian con más frecuencia a los síntomas del resfriado común son los rinovirus, que causan aproximadamente la mitad de todos los casos. Otros patógenos importantes son los coronavirus y el virus sincitial respiratorio. El virus de la influenza, parainfluenza y adenovirus pueden asociarse a síntomas en vías aéreas superiores; sin embargo, suelen causar además síntomas de las vías respiratorias inferiores o sistémicos. El conocimiento de los microorganismos asociados al resfriado común se basa principalmente en estudios de aislamiento viral en cultivos celulares. El uso de técnicas más sensibles ha permitido describir algunos patógenos que anteriormente no se reconocían.

En general, los virus respiratorios se difunden por tres mecanismos:

- 1) Aerosoles con partículas pequeñas
- 2) Aerosoles con partículas grandes
- 3) Por contacto directo

Los aerosoles con partículas pequeñas forman núcleos de gotitas que no se sedimentan y puede transmitirse a través del aire hasta distancias relativamente largas. Cuando se inhalan, estos aerosoles pueden alcanzar las vías respiratorias inferiores. Los aerosoles con partículas grandes se refieren a gotitas que se generan en las vías respiratorias y que se sedimentan rápidamente y se transmiten sólo a través de distancias relativamente cortas. Estas partículas generalmente se filtran en las vías respiratorias superiores y no se depositan en las vías respiratorias inferiores. El contacto directo es el que se produce a través de fómites contaminados, así como al contacto directo entre una persona y otra. Estudios indican que el contacto directo es el mecanismo de transmisión del virus más eficaz, aunque la transmisión por aerosoles con partículas grandes también se ha documentado. Independientemente del mecanismo de transmisión, el inicio de un resfriado común requiere que el patógeno entre en contacto con epitelio nasal y lo infecte.

La infección por virus respiratorios desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa. El riesgo de infección en exposiciones posteriores se relaciona con la presencia o ausencia

de anticuerpos específicos frente al patógeno. La frecuencia de la infección por estos virus se debe a los distintos mecanismos de evasión frente al hospedero que generan los patógenos.

Las infecciones por rinovirus y adenovirus dan lugar al desarrollo de inmunidad protectora específica de serotipo. Se producen infecciones repetidas por estos patógenos porque cada virus tiene un gran número de serotipos diferentes. El virus de la influenza se comporta como si tuviera múltiples serotipos víricos debido a la mutación rápida de los antígenos que se presentan en la superficie del virus. La interacción de los coronavirus con la inmunidad del hospedero no está bien definida, pero parece que existen múltiples cepas diferentes de coronavirus que son capaces de inducir una inmunidad protectora al menos a corto plazo. Por el contrario, los virus de la parainfluenza, los metaneumovirus y el VSR tienen pocos serotipos distintos. La reinfección por estos virus se produce porque no se desarrolla una inmunidad protectora completa frente a estos patógenos después de una infección. Aunque la respuesta adaptativa del hospedero no impide la reinfección por estos virus, disminuye el riesgo de infección, y la inmunidad preexistente reduce la gravedad de las enfermedades posteriores. El objetivo de algunas de las intervenciones posibles para prevenir las infecciones de vías aéreas superiores, es mejorar o mantener la función inmunitaria inespecífica.

La infección vírica del epitelio nasal puede asociarse a destrucción del recubrimiento epitelial, como ocurre con el virus de la influenza y los adenovirus, o a efectos menos espectaculares, como ocurre con el coronavirus, o puede que no exista una lesión histológica evidente, como ocurre con los rinovirus y el VSR. Independientemente de los hallazgos histopatológicos, la infección del epitelio nasal se ha asociado a una respuesta inflamatoria aguda que se caracteriza por liberación de distintas citosinas inflamatorias e infiltración de la mucosa por células inflamatorias.

Existe poca información sobre la patogenia de los síntomas específicos del resfriado común. La obstrucción nasal y la rinorrea son los síntomas más destacados. Parece que la respuesta inflamatoria nasal se asocia con un aumento del flujo sanguíneo local. El aumento de la permeabilidad vascular con filtración de suero en la mucosa nasal y secreciones nasales también puede contribuir a la obstrucción nasal. La trasudación de suero en las secreciones es un factor principal que contribuye a la rinorrea al principio del resfriado. La contribución de las secreciones glandulares de la nariz a la rinorrea se vuelve más importante al final de la enfermedad.

La patogenia de la tos en los resfriados no se conoce bien y puede deberse a varios mecanismos distintos. La extensión de la infección vírica hacia las vías respiratorias inferiores se ha asociado a tos. También existen pruebas de que en algunos pacientes la tos se desencadena por reflejos nerviosos debido a la estimulación de los receptores sensibilizados de las vías respiratorias superiores. La irritación de la orofaringe que se asocia al goteo posnasal puede asociarse a “aclaramiento” voluntario que parece que es un mecanismo diferente al de la tos. La odinofagia característica de los resfriados por rinovirus puede estar causada por la síntesis de bradisinina como parte de la respuesta inflamatoria.

## Cuadro clínico:

Los síntomas del resfriado común aparecen de 1 a 3 días después de la infección vírica. El primer síntoma que se observa suele ser odinofagia, seguido por obstrucción nasal y rinorrea. La odinofagia suele resolverse rápidamente, y el segundo y tercer día de la enfermedad predominan los síntomas nasales. La tos se asocia a aproximadamente el 30% de los resfriados y generalmente comienza después de que aparezcan los síntomas nasales.

Es más probable que el virus de la influenza, el VSR y los adenovirus se asocien a fiebre y otros síntomas constitucionales que los rinovirus o los coronavirus. El resfriado habitual dura aproximadamente una semana, aunque en el 25% de los casos dura 2 semanas. La diseminación del virus persiste después de la resolución de los síntomas y en el 10-20% de los sujetos el virus puede cultivarse durante 2 a 3 semanas después de la infección.

Los hallazgos físicos se limitan a las vías respiratorias superiores. La exploración de la cavidad nasal puede revelar inflamación y eritema de los cornetes, aunque este hallazgo es inespecífico y tiene una utilidad diagnóstica limitada.

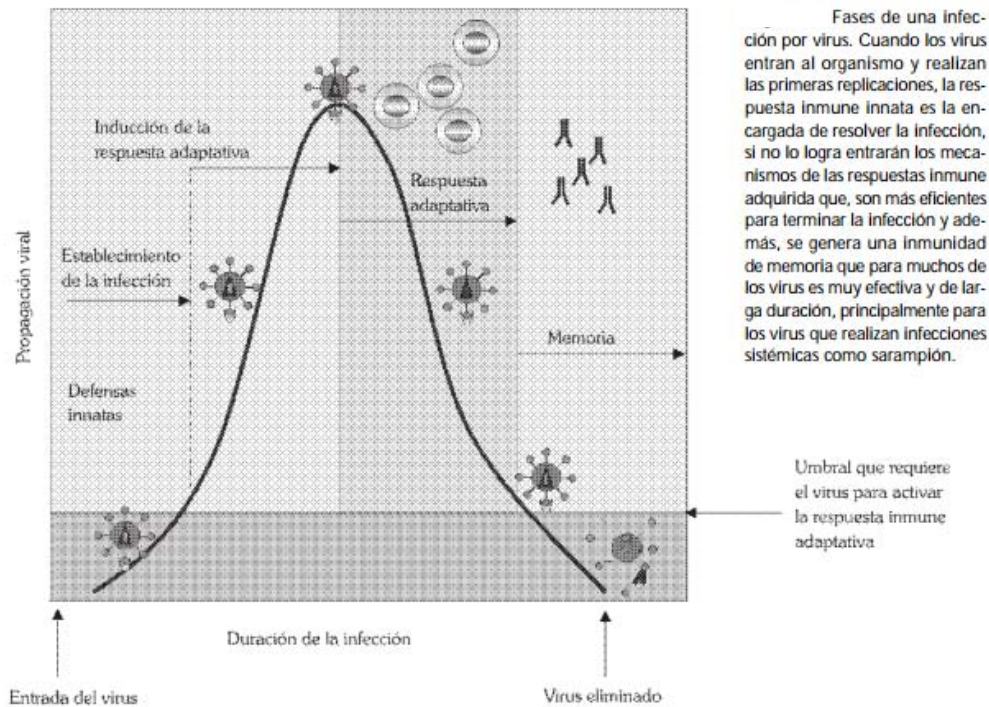


Figura 8. Fases de una infección viral.

## ❖ INFECCIONES DE VÍAS AEREAS INFERIORES

El desafío clínico que plantea el tratamiento de los casos de neumonía adquirida en la comunidad es el gran número de microorganismos que pueden ser responsables de la

enfermedad, la dificultad para establecer un diagnóstico etiológico y clínico; esto se agrava más en pacientes con algún tipo de inmunocompromiso.

El pulmón está expuesto constantemente a una mezcla de gases, partículas y microbios que forman el aire inspirado. Además, es frecuente que los microorganismos de las secreciones orales desciendan desde las vías respiratorias como consecuencia de la microaspiración.

Sin embargo, las vías respiratorias inferiores suelen permanecer estériles gracias a los mecanismos de defensa del aparato respiratorio. El desarrollo de una infección pulmonar aguda indica un defecto en el sistema inmune del hospedero, una exposición a un microorganismo particularmente virulento o una inoculación extremadamente intensa. Los microorganismos infecciosos llegan a las vías respiratorias inferiores a través de la aspiración de la microflora residente en las vías respiratorias superiores. Las vías respiratorias superiores, incluidas la nasofaringe, la orofaringe y la laringe, son las primeras que se exponen a los microorganismos inhalados.

La mucosa nasal contiene epitelio ciliado y células productoras de moco. Los microorganismos atrapados se eliminan por medios mecánicos a través de la nasofaringe mediante expulsión o deglución. En la orofaringe, el flujo de saliva, el desprendimiento de las células epiteliales, la producción local de complemento y la interferencia bacteriana con la flora residente actúan como factores importantes en la defensa local del hospedero. La inmunoglobulina A (IgA) secretora es la principal inmunoglobulina que se produce en las vías respiratorias, posee actividad antibacteriana y antiviral, a pesar de ser una opsonina relativamente escasa.

La adherencia de los microorganismos a las superficies epiteliales de las vías respiratorias superiores constituye un paso inicial crítico de la colonización y la infección subsiguiente. Se producen cambios en la secreción de fibronectina y en las características de unión del epitelio para varias lectinas en respuesta a enfermedades subyacentes. Esto puede ayudar a explicar por qué se produce la colonización en algunos entornos clínicos y no en otros.

Las partículas mayores de 10 micras son filtradas de forma eficiente por los pelos situados en la parte anterior de las narinas o quedan impactadas en las superficies mucosas por la configuración de las vías respiratorias superiores y los cornetes nasales. La tos y los reflejos epiglóticos impiden también que las partículas más grandes alcancen las vías respiratorias centrales.

La tráquea y las vías respiratorias conductoras del árbol traqueobronquial suelen atrapar eficazmente las partículas de 2 a 10 micras. Los ángulos bruscos en los que se ramifican las vías respiratorias centrales condicionan la impactación de las partículas en la superficie mucosa, donde son atrapadas por el moco endobronquial, para ser eliminadas posteriormente por el epitelio ciliado de la orofaringe.

Las células epiteliales que recubren las vías respiratorias conductoras, las glándulas submucosas y los alvéolos producen líquido en la superficie de las vías respiratorias (una

mezcla compleja de proteínas y péptidos, mezclada con trasudado del plasma). Este líquido posee actividad microbicida por la acción de la lisozima, la lactoferrina y el inhibidor de la proteinasa leucocitaria secretora que lo forman.

La inmunidad celular es un componente crucial de las respuestas inmunes adaptativas en el pulmón y es especialmente importante frente a ciertos patógenos, como virus y microorganismos intracelulares, que pueden sobrevivir dentro de los macrófagos pulmonares.

### **Diagnóstico:**

Para poder realizar en diagnóstico virológico de infecciones en el tracto respiratorio, las muestras adecuadas para el diagnóstico son: el frotis nasal, el lavado nasal, el frotis faríngeo y aspirado nasofaríngeo; las cuales deben obtenerse en los primeros 3 días después del inicio de los síntomas, dado que posteriormente la cantidad de virus presente en las secreciones del tracto respiratorio superior disminuye significativamente.

Es recomendable que los hisopos utilizados sean de poliéster o cualquier otro material sintético. Debido a la labilidad de los virus implicados en la infección respiratoria, el transporte de las muestras al laboratorio debe realizarse de forma inmediata tras la toma o, en su defecto, deben ser refrigeradas a 4 grados centígrados hasta un máximo de 48 horas.

Dentro de los métodos de diagnóstico directos se cuenta con el aislamiento viral en cultivo celular y la detección de ácidos nucleicos. Los métodos moleculares de diagnóstico fundamentados en la detección de ácidos nucleicos están basados en la búsqueda y el reconocimiento del genoma viral en la muestra clínica. Suponen una ventaja respecto al cultivo en cuanto a mayor sensibilidad, rapidez, especificidad y a que no es necesaria la presencia de virus viables en la muestra clínica.

Existen diversos métodos de detección, el más utilizado es la amplificación genómica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR y RT-PCR). Es un método que permite amplificar exponencialmente secuencias específicas de ADN genómico o de cDNA, gracias a la acción enzimática de la ADN polimerasa. La existencia de un elevado número de virus involucrados en la patología respiratoria, no siendo infrecuente la detección de infecciones múltiples, ha hecho necesario el diseño de métodos de PCR múltiple en los que simultáneamente se puedan identificar diferentes virus.



## ANTECEDENTES

Las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en niños que presentan neutropenia secundaria a uso de quimioterapia.<sup>5</sup> La sola presencia de la enfermedad neoplásica puede ser un factor de inmunosupresión, especialmente en LLA y Linfomas, además de que el tratamiento con quimioterapia interfiere con la capacidad de respuesta del sistema inmune.<sup>6</sup>

Tradicionalmente, los patógenos bacterianos y fúngicos eran considerados los agentes etiológicos infecciosos más comunes del tracto respiratorio inferior en pacientes inmunocomprometidos.<sup>2</sup>

A pesar del incremento del conocimiento del espectro de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, del 30-60% de los pacientes con neumonía permanecen sin un diagnóstico claro.<sup>2</sup> Sin embargo, en los últimos años los avances en las técnicas de diagnóstico viral han permitido reconocer a los virus respiratorios como agentes etiológicos significativos de patologías respiratorias agudas, causando importante morbimortalidad en pacientes oncológicos.<sup>7</sup>

Actualmente contamos con una gran cantidad de evidencia de que algunos de los diagnósticos de neumonía idiopática, son debidos a infecciones que involucran alguna clase de virus ARN asociados a resfriado común en la población general.<sup>2</sup>

En hospederos inmunocomprometidos estas infecciones tienen mayor duración y gravedad. Se observa una mayor tendencia a comprometer el aparato respiratorio inferior derivando en traqueobronquitis, bronquiolitis o neumonías de rápida evolución, con complicaciones pulmonares graves y potencialmente letales, a veces no precedidas por sintomatología alta.<sup>8</sup>

Estudios extranjeros, principalmente en Latinoamérica, describen altas frecuencias de infección viral en pacientes con neoplasias hematológicas y síntomas respiratorios: 37% en niños<sup>9</sup> y 18 a 48% en adultos.

En Chile se realizó un estudio descriptivo y prospectivo entre 2002 y 2004 en pacientes menores de 15 años de edad, hospitalizados en la unidad Hemato-Oncología con diagnóstico de LLA y Neutropenia febril (NF). Se efectuó estudio de virus respiratorios, durante las primeras 48 a 72 horas de iniciado el episodio febril. Se analizaron 44 episodios de NF en 25 pacientes. En 25% de los episodios se detectaron virus respiratorios. De ellos 36% tenía antecedentes epidemiológicos de contacto con virus respiratorios. 36% adquirió la infección viral durante su hospitalización, que duró en promedio 20.7 días. 91% presentó sintomatología respiratoria, en el paciente asintomático se comprobó infección por Adenovirus. Los cultivos bacteriológicos de sangre, orina y deposiciones fueron negativos. Todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano. La evolución fue favorable en 91% de los casos, falleciendo 1 paciente con detección de VSR.<sup>7</sup> Con esto encontrando que los virus respiratorios son frecuentes y potencialmente

graves en niños con cáncer, remarcando la importancia de tenerlos dentro del abanico de posibilidades etiologías y la necesidad de incluir pruebas diagnósticas virales en este grupo de pacientes.<sup>7</sup>

Dentro de los principales virus respiratorios adquiridos en la comunidad se encuentran el virus de la influenza, virus sincitial respiratorio (VSR) y virus parainfluenza, los cuales son reconocidos como patógenos virulentos tanto a nivel comunitario como en el ambiente nosocomial, teniendo a los pacientes inmunocomprometidos con el mayor riesgo de presentar infecciones respiratorias que ponen en peligro la vida. Hicks<sup>2</sup> señala que uno de los factores más importantes para aminorar la mortalidad por virus respiratorios en pacientes inmunocomprometidos es el reconocimiento de que estas infecciones son comunes y contagiosas. Martino<sup>10</sup> enfatiza que en pacientes con neoplasias hematológicas, el VSR compromete al tracto respiratorio inferior en la mitad de los casos, traduciéndose en una alta letalidad (80-100%) por neumonía viral o sobreinfección bacteriana y facilitado por la falta de una terapia antiviral efectiva para su control.

La identificación de los episodios de neutropenia y el uso temprano de antibióticos de amplio espectro ha reducido la mortalidad en este grupo de pacientes. Como consecuencia, estos pacientes se encuentran bajo una alta presión antibiótica y con riesgo de colonización por hongos y bacterias multirresistentes.<sup>5</sup> Los agentes causales solamente son detectados en 15-30% de los casos, y la búsqueda de agentes etiológicos durante los episodios de neutropenias febriles es necesario para fortalecer el manejo clínico de este grupo de pacientes.<sup>11</sup> Las infecciones virales, especialmente en vías respiratorias, representan una significativa morbilidad en niños.<sup>5</sup> Sin embargo las opciones terapéuticas y diagnósticas son escasas y no han sido extensamente estudiadas.

Un estudio en San Paulo, Brasil, de enero del 2011 a diciembre del 2012, con pacientes menores a 21 años de edad; se evaluó a un total de 48 pacientes que presentaron en total 104 episodios de fiebre y/o síntomas respiratorios. Un patógeno respiratorio viral se obtuvo en el 50% de los casos analizados. Rinovirus fue el virus más comúnmente encontrado, en el 23.1% de los episodios infecciosos. El número de casos con coinfección de virus respiratorios fue del 17% con dos virus y de 3% con 3 virus; la más frecuente fue la observada de rinovirus y coronavirus. La presencia de fiebre y síntomas respiratorios se observó en 39.4%, y solamente síntomas respiratorios en el 51% de los casos al momento de la consulta. Dentro de los casos de neutropenia severa, 30.7% resulto positivo para algún tipo de virus respiratorio; sin embargo, cuando se consideró los casos de neutropenia leve o moderada (5,9%), no hubo asociación estadística ( $p=0.16$ ). La mayoría de los casos tenía síntomas respiratorios leves en 38.4%. Ninguna muerte se atribuyó a los episodios del estudio.<sup>6</sup>

Estos resultados son similares a los reportados por Koskenvuo<sup>12</sup> et al, donde documentan la presencia de infecciones respiratorias en 44% de los casos de niños y adolescentes con leucemia y fiebre.

Otro estudio realizado en la unidad de oncología pediátrica en el Children's Hospital en Sydney, Australia y en el Astrid Lindgren Children's Hospital en Estocolmo, Suecia, se

investigó el rol de los virus como posibles agentes etiológicos en niños bajo tratamiento con quimioterapia y que presentan neutropenia febril.<sup>5</sup> En total se procesaron 90 muestras obtenidas de 66 pacientes. En el 11% de los episodios se encontró la presencia de 1 o más patógenos virales. En total, los agentes infecciosos de los episodios de neutropenia febril fueron detectados en el 29% de los casos incluyendo a agentes bacterianos.<sup>5</sup>

Algo importante que hay que tener en cuenta a la hora de evaluar este tipo de infecciones es que la mayoría de los estudios realizados se han basado en diagnósticos de pacientes hospitalizados, lo que podría infraestimar la frecuencia y sobreestimar la gravedad.<sup>13</sup>

Conocer el periodo de incubación de las infecciones por virus respiratorios es esencial para la investigación, el control de la infección nosocomial y el uso de antivirales de forma precoz. Estos periodos no se conocen bien en la población pediátrica sana, existiendo aún menos datos en niños con cáncer.<sup>14</sup>

La eliminación viral tras una infección aguda por parte de pacientes inmunocomprometidos parece ser más prolongada que en la población general, y puede ocurrir sin sintomatología asociada.<sup>13</sup> Esto es especialmente importante en niños ingresados por la posibilidad de diseminación y aparición de brotes en zonas hospitalarias con pacientes inmunocomprometidos.<sup>15</sup>

La detección precoz de un virus respiratorio en episodios de neutropenia febril permite aplicar medidas epidemiológicas oportunas para evitar su propagación a otros pacientes y/o al personal de salud y administrar tratamiento antiviral específico para controlar la infección en pacientes con infección con virus de la Influenza A. Además, en episodios de bajo riesgo, permite limitar la búsqueda de otros focos de infección, usar antibacterianos por menor tiempo y favorecer altas precoces, reduciendo el riesgo de resistencia bacteriana y los efectos adversos a medicamentos.<sup>7</sup>

Con todo lo analizado, parece prudente que todo niño que ingrese con sospecha de infección viral respiratoria en una sala con pacientes inmunocomprometidos, permanezca en una habitación individual con medidas de aislamiento adecuadas hasta que no se detecte eliminación viral, o, incluso, durante toda su hospitalización.<sup>13</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección por virus respiratorios es la causa más frecuente de infección febril en niños, y una causa importante a considerar en niños con cáncer. A pesar de ello, no existen estudios en esta población, lo que dificulta conocer la importancia y comportamiento de estos virus en niños inmunocomprometidos así como su tratamiento.

En nuestra institución acuden gran cantidad de pacientes oncológicos y síntomas respiratorios de etiología no documentada.

No conocemos el desenlace clínico que tienen los niños con algún padecimiento oncológico e infecciones respiratorias.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el desenlace de los niños con cáncer y tratamiento con quimioterapia, que se presentan con síntomas respiratorios y que se ingresan al Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## JUSTIFICACIÓN

Dentro de nuestra institución, los pacientes oncológicos representan una carga asistencial importante, lo que representa una gran cantidad de recursos tanto humanos como económicos.

El principal motivo de ingreso en estos pacientes se debe a causas infecciosas, y de estas las infecciones respiratorias representan de las principales causas de hospitalización.

Actualmente, en la literatura a nivel mundial, existe poca información sobre el impacto de los virus respiratorios en el desenlace de estos pacientes, por lo que esta es un área de oportunidad para conocer las características de nuestra población.

Es importante conocer el desenlace que se presentan en dichas infecciones para poder crear mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento, resultando en una optimización de recursos en nuestra institución.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRINCIPAL:

- ❖ Describir el desenlace clínico de pacientes oncológicos en quienes se documente etiología viral de cuadro respiratorio.

### OBJETIVO SECUNDARIOS:

- ❖ Describir la prevalencia de las infecciones relacionadas a virus respiratorios en pacientes oncológicos que acuden con síntomas respiratorios.
- ❖ Describir la frecuencia y el perfil epidemiológico-clínico de las infecciones por virus respiratorios en pacientes oncológicos y síntomas respiratorios.

## MÉTODOS

Este estudio se trata de un diseño descriptivo y retrospectivo realizado entre septiembre del 2013 y marzo del 2015 en pacientes de 0 a 18 años de edad, con diagnóstico de base con alguna neoplasia tanto hematológica como tumores sólidos, que se internaron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. En todos los pacientes se efectuó estudio de virus respiratorios, con previo interrogatorio refiriendo síntomas respiratorios. Se registraron datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, evolución y terapia antimicrobiana. Se excluyeron aquellos pacientes con expediente clínico con datos incompletos.

Definiciones:

Las infecciones del aparato respiratorio se clasifican en superiores: compromiso nasal, faríngeo, ótico, sinusal, laríngeo; e inferiores; traqueobronquitis, bronquitis, neumonía.

Infección nosocomial: Las infecciones que se presentan 72 horas después de la hospitalización son de adquisición intrahospitalaria; sin embargo, ese lapso varía según los diferentes periodos de incubación de los agentes infecciosos implicados.

Neutropenia febril: Temperatura axilar  $>38.0^{\circ}\text{C}$  en 2 ocasiones con una separación de 60 minutos o una temperatura axilar  $>38.5^{\circ}\text{C}$  en una ocasión y una cuenta absoluta de neutrófilos  $<500\text{ cel/mm}^3$ .

Sepsis: La sepsis se define como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica cuando se sospecha o se demuestra la presencia de infección, o bien cuando es consecuencia de ésta.

Choque séptico: El choque séptico se define como sepsis y disfunción cardiovascular (hipotensión, necesidad de fármaco vasoactivo, acidosis metabólica, aumento de lactato, oliguria, llenado capilar prolongado) pese a la administración intravenosa de bolos de líquidos isotónicos  $>40\text{ml/kg}$  en una hora.

Enfermedad bacteriana invasiva: Un niño fue considerado que tuvo enfermedad bacteriana invasiva demostrada si uno o ambos de los siguientes criterios se demostraron: 1) Bacteriemia (1 o más hemocultivos positivos para un patógeno bacteriano, con excepción de especies de *Staphylococcus coagulasa* negativa, para los que se necesitan 2 o más cultivos hemocultivos positivos) y/o 2) un cultivo positivo de una muestra obtenida de sitios normalmente estériles (urinario, LCR).

Este trabajo se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, no se revela la identidad de los pacientes, por lo que no fue necesario uso de consentimiento informado.



## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis de los datos fue realizado con el programa SPSS V20. Se realizó estadística descriptiva, reportando frecuencia simples y porcentajes, además se realizó un análisis bivariado para buscar asociación entre las variables de interés; se utilizó la prueba exacta de Fisher o Xi cuadrada para variables dicotómicas (como se considerara más apropiado).

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta un momento determinado de valoración	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del ingreso.	Cuantitativa	Años
SEXO	Variable biológica que divide a los seres humanos en dos posibilidades: mujer u hombre.	Por características fenotípicas en los sujetos del estudio se clasifico en femenino y masculino.	Cualitativa	Escala nominal: Masculino o Femenino
DIAGNÓSTICO DE BASE	Acto de conocer la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus signos y síntomas.	Causa neoplásica que amerito inicio de quimioterapia.	Cualitativa	Diagnóstico oncológico
QUIMIOTERAPIA PREVIA	Uso de cualquier medicamento empleado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de células cancerosas.	Quimioterapia empleada previa a su ingreso como parte de su tratamiento antineoplásico.	Cualitativa	1=Alquilantes 2=Antimetabolitos 3=Antraciclinas 4=Inb Topoisomerasa 5=Inb Mitosis 6=L-Aspariginasa 7=Tretinoína 8=Dexametasona 9= 1 y 3 10= 1 y 4 11= 2 y 3 12= 2 y 4 13 = 5 y 6 14= 5 y 2 15 = 3 y 5
INFECCIÓN COMUNITARIA	Invasión de gérmenes o microorganismos patógenos que se reproducen y multiplican causando una enfermedad.	Invasión de gérmenes o microorganismos patógenos que se reproducen y multiplican causando una enfermedad, la fue adquirida fuera del medio intrahospitalario.	Cualitativa	Escala nominal: Sí/No
LEUCOCITOS	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son efectores celulares de la respuesta inmunitaria.	Cuenta total de leucocitos registrada en la biometría hemática inicial.	Cuantitativa	$10^3/\mu\text{L}$
LINFOCITOS TOTALES	Los linfocitos son células del sistema inmune que derivan de la línea linfoide diferenciada a partir de la célula madre pluripotencial de la médula ósea.	Número de linfocitos en biometría hemática al ingreso.	Cuantitativa	Número totales de linfocitos

NEUTROFILOS TOTALES	Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares. Son las principales células fagocíticas en sangre periférica.	Número de neutrófilos en biometría hemática al ingreso.	Cuantitativa	Número totales de neutrófilos
PLAQUETAS	Las plaquetas tienen su origen en la fragmentación citoplasmática del megacariocito. Son células enucleadas de 1-2 micras. Intervienen en el proceso trombotico agudo.	Número de plaquetas en biometría hemática al ingreso.	Cuantitativa	10 <sup>3</sup> µL
HEMOGLOBINA	Es una hemoproteína, que transporta oxígeno y dióxido de carbono, además de participar en el pH de la sangre.	Determinación de hemoglobina en biometría hemática al ingreso.	Cuantitativa	g/dl
PCR	Proteína plasmática circulante de fase aguda; se une a la fosfolipina expresada en células durante un proceso de inflamación y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el complemento.	Determinación de la PCR tomada el primer día de estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa	mg/dl
PCT	Péptido de 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina. Se sintetiza en condiciones normales en las células C de la glándula tiroides. En las infecciones graves es capaz de sintetizarse en tejidos extratiroideos, en células del sistema mononuclear fagocítico.	Determinación de la PCT tomada el primer día de estancia intrahospitalaria.	Cuantitativa	ng/ml
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	Acto de conocer la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus signos y síntomas.	Causa que amerita el ingreso hospitalario	Cualitativa	1= Neutropenia febril (NF) 2= Sepsis nosocomial 3= NF y sepsis nosocomial 4= Sepsis 5= NF y sepsis 6= IRA 7= Neumonía 8= NF y Neumonía 9= Neumonía nosocomial 10= Choque

				séptico
IRA	Enfermedad infecciosa que afecta al aparato respiratorio hasta antes de la epiglotis.	Enfermedad infecciosa que afecta al aparato respiratorio hasta antes de la epiglotis. Diagnóstico reportado en expediente clínico.	Cualitativa	Escala nominal: Sí/No
IRB	Enfermedad infecciosa que puede afectar al parénquima pulmonar y bronquios.	Enfermedad infecciosa que puede afectar al parénquima pulmonar y bronquios. Diagnóstico reportado en expediente clínico.	Cualitativa	Escala nominal: Sí/No
HEMOCULTIVO	Método diagnóstico para detectar infecciones bacterianas o micóticas en sangre.	Resultado del método diagnóstico para detectar infecciones bacterianas o micóticas en sangre.	Cualitativa	1= Sin desarrollo 2= <i>S. epidermidis</i> 3= <i>Streptococcus spp.</i> 4= <i>E. coli</i> 5= <i>K. pneumoniae</i> 6= <i>E. faecalis</i>
UROCULTIVO	Método diagnóstico en medicina para detectar infecciones bacterianas o micóticas en el tracto urinario.	Resultado del método diagnóstico en medicina para detectar infecciones bacterianas o micóticas en el tracto urinario.	Cualitativa	0= Negativo 1= Positivo
PANEL VIRAL	Método de detección de antígenos virales en hisopados nasofaríngeos.	Resultado otorgado en laboratorio central de la detección de antígenos virales en hisopados nasofaríngeos.	Cualitativa	1= Negativo 2= Rinovirus 3= Influenza A H1N1 4= Virus Parainfluenza 5= Bocavirus 6)= Virus sincitial respiratorio
CAMBIO DE ANTIBIOTICO	Antibiótico: Sustancia química que elimina o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles. Se realiza cambio del mismo al tener sospecha o documentar resistencia bacteriana.	Necesidad de administración de otro antibiótico diferente al indicado de forma inicial.	Cualitativa	Escala nominal: Sí/No
MOTIVO DE CAMBIO DE ANTIBIOTICO	Antibiótico: Sustancia química que elimina o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles. Motivo del cambio: Causa que amerito uso de otro antibiótico diferente al indicado al inicio del tratamiento.	Causa que ameritó administrar otro antibiótico basado en la evolución el paciente.	Cualitativa	1= Ruta crítica 2= Infección nosocomial 3= Fiebre 4= SRIS/Choque séptico

DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	Número de días transcurridos desde el ingreso hasta su egreso a domicilio.	Número de días transcurridos desde el ingreso hasta su egreso a domicilio.	Cuantitativa	Días
INGRESO UTIP	UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica. Unidad médica destinada a atender a todo paciente con enfermedad que ponga en peligro su vida y tiene la posibilidad de resolverse mediante la intervención médica.	Necesidad de cuidados intensivos en la unidad de terapia médica	Cualitativa	Escala nominal: Sí/No
DIAS EN UTIP	Días de estancia intrahospitalaria que permaneció en UTIP.	Días de estancia intrahospitalaria que permaneció en UTIP.	Cuantitativa	Días
USO DE VMI	Estrategia terapéutica que consiste en remplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando esta es ineficaz para la vida.	Necesidad de apoyo ventilatorio durante su hospitalización	Cualitativa	Escala nominal: Sí/No
DÍAS EN VMI	Ventilación mecánica: Estrategia terapéutica que consiste en remplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando esta es ineficaz para la vida.	Número de días de apoyo ventilatorio con ventilación mecánica durante su internamiento.	Cuantitativa	Días
EBI	Uno o ambos de los siguientes criterios: 1) Bacteriemia (1 o más hemocultivos positivos para un patógeno bacteriano, con excepción de especies de Staphylococcus coagulasa negativa, para los que se necesitan 2 o más cultivos hemocultivos positivos) y/o 2) un cultivo positivo de una muestra obtenida de sitios normalmente estériles (urinario, LCR).	Presencia de 1 o ambos criterios para el diagnóstico de EBI.	Cualitativa	Escala nominal: Sí/No
MUERTE	Serie de trastornos fisiopatológicos, breves o prolongados, que terminan con la vida de una persona.	Serie de trastornos fisiopatológicos, breves o prolongados, que terminan con la vida de una persona	Cualitativa	Escala nominal: Sí/No

## RESULTADOS FINALES

Durante el periodo de estudio se produjeron 60 eventos infecciosos en 47 pacientes: 28 hombres y 19 mujeres, con una edad promedio de 6 años 3 meses (rango de 9 meses a 17 años), rango intercuartil de 3 a 9 años.

La leucemia linfoblástica aguda fue el principal diagnóstico reportado en esta serie, en un 55% de los casos.

TABLA 1. DIAGNÓSTICOS ONCOLOGICOS.

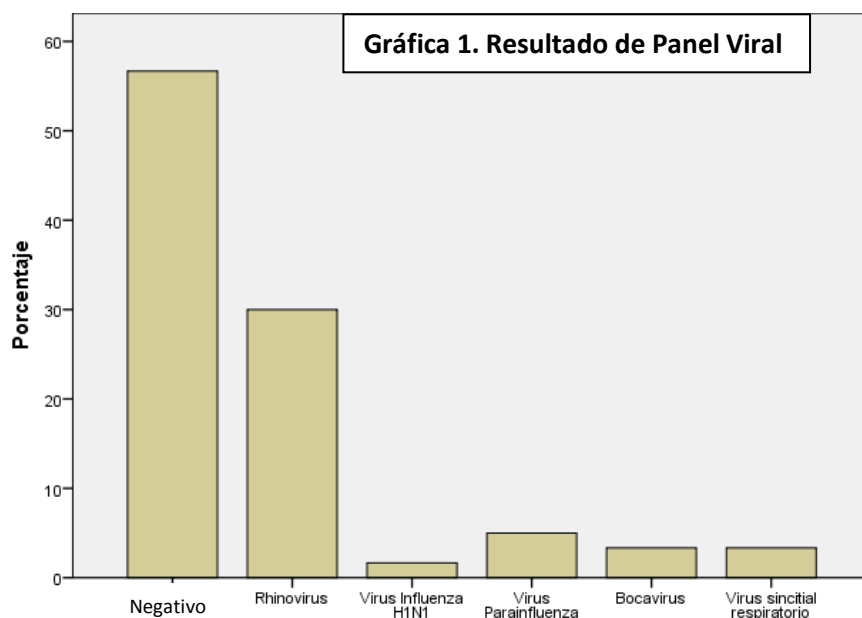
Diagnóstico oncológico	Frecuencia	%
LMA	5	8.3
LLA	33	55
Tumores sólidos	18	30
Histiocitosis	1	1.7

De las infecciones presentadas, el 75% de los casos fue de adquisición comunitaria y el 25% de origen nosocomial. Los diagnósticos por los que se ingresaron a los pacientes se presentan a continuación:

TABLA 2. DIAGNÓSTICOS DE INGRESO.

Diagnóstico de ingreso	Frecuencia	%
Neutropenia febril	27	45
Sepsis	4	6.7
Neutropenia febril/sepsis	2	3.3
IVAS	6	10
NAC	9	15
Neutropenia febril/NAC	1	1.7
Choque séptico	4	6.7
Sepsis nosocomial	2	3.3
Neutropenia febril/sepsis nosocomial	2	3.3
Neumonía nosocomial	3	5.0

El panel viral resulto positivo para un patógeno respiratorio en el 43.3% de los casos (26/60). Rinovirus fue el virus que más se detectó en hasta un 69% de los casos (18/26).



De los pacientes con panel viral positivo, 15 presentaron infección de vías aéreas superiores y 6 se diagnosticaron con neumonía.

Con relación a las variables de laboratorio, se analizaron las cifras de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina y plaquetas así como reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y procalcitonina, en todos los pacientes el primer día de ingreso hospitalario. Se dividió en 2 grupos a la población en estudio; un grupo con resultado positivo a virus respiratorios y el otro grupo con resultado negativo. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de estas variables entre ambos grupos de la población.

La necesidad de cambio de antibiótico en la población en estudio, se realizó en el 43.3% (26/60). A continuación se muestran las causas del cambio documentadas en el estudio:

TABLA 5. MOTIVO DE CAMBIO DE ANTIBIOTICO.

	Motivo de cambio de antibiótico				Total
	Ruta crítica	Infección/sepsis nosocomial	Fiebre	SRIS/Choque séptico	
<b>Infección con virus respiratorios (+)</b>	7	2	0	3	12
<b>Infección con virus respiratorios (-)</b>	3	2	6	3	14

TABLA 3. RESULTADOS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIOS.

Variable	Infección por virus respiratorios	N	Media	p	Intervalo de confianza 95%
Leucocitos	Negativo	34	3,126.47	0.62	-1,198.40-1,974.42
	Positivo	26	2,738.46		
Linfocitos	Negativo	29	1,192.24	0.67	-812.19-531.94
	Positivo	22	1332.36		
Neutrófilos	Negativo	31	1,211.51	0.87	-1,233-1,058.08
	Positivo	23	1,299.43		
Plaquetas	Negativo	34	132,029.41	0.096	-186,854.47-15528.68061
	Positivo	26	217,692.30		
Hemoglobina	Negativo	34	10.4	0.32	-0.62-1.98
	Positivo	25	9.8		
Proteína C reactiva	Negativo	17	7.6	0.38	-3.20- 8.01
	Positivo	14	5.2		
Procalcitonina	Negativo	20	2.8	0.96	-7.19- 6.87
	Positivo	19	3.0		

Dentro del grupo de estudio, se realizó el diagnóstico de IRA en 36 casos (60%), y en el caso de IRB se documentó en 13 casos (21.6%). En relación con el diagnóstico de neumonía, se detectó etiología viral en 46% (6/13) y de estos el principal agente viral fue rinovirus en el 50% (3/6), seguido de virus parainfluenza, bocavirus y virus sincital respiratorio, los cuales se presentaron en una ocasión cada uno. 3 pacientes con diagnóstico de neumonía, requirieron ingreso a UTIP así como ventilación mecánica (OR 6.7; IC 95% 0.99-45.85; p= 0.30).



TABLA 4. ANALISIS BIVARIADO DE PACIENTES CON DETECCIÓN DE PATOGENOS VIRALES RESPIRATORIOS

VARIABLE	OR	IC 95%	p
IRB/Neumonía	1.157	0.337-3.97	0.817
Necesidad de cambio de antibiótico	2.139	0.753-6.07	0.151
Ingreso a UTIP	2.087	0.322-13.51	0.432
Necesidad de VMI	2.087	0.322-13.51	0.432
Enfermedad bacteriana invasiva	4.304	0.421-44.071	0.18

Los días de estancia intrahospitalaria fue en promedio de 17.3 días, con un rango de 3 a 164 días y un rango intercuartil 8 a 20.5 días. Dentro del subgrupo de pacientes con detección de virus respiratorios positivos, la media de días de hospitalización fue de 21 días en comparación con la media de 14 días encontrada en el subgrupo de pacientes con panel viral negativo ( $p=0.23$ ; IC 95% -18.14- 4.44).

Con relación a la presentación de la enfermedad bacteriana invasiva, esta se presentó en 6 casos (10%), con aislamiento tanto de cocos gram positivos como de bacilos gram negativos en hemocultivos periféricos. Se reportó *S. epidermidis* (2), *Streptococcus* spp (1), *E. coli* (1), *K. pneumoniae* (1), *E. faecalis* (1).

En relación a los pacientes que presentaron con neutropenia (Neutrófilos  $<500 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), se documentó el número total de neutrófilos en 54 pacientes, los 6 restantes sin reporte de diferencial en biometría hemática inicial. De estos, el 59% (32/54) presentó neutropenia; se realizó análisis bivariado con las variables de desenlace clínico encontrando solo significancia estadística con la presencia de infecciones respiratorias bajas ( $p=0.006$ ).

TABLA 6. ANÁLISIS BIVARIADO DE PACIENTES CON NEUTROPENIA

VARIABLE	OR	IC 95%	p
Infección de virus respiratorios	0.437	0.144-1.327	0.141
Enfermedad bacteriana invasiva	1.103	0.987-1.234	0.139
Necesidad de ventilación mecánica	1.034	0.158-6.764	0.97
Ingreso a UTIP	2.172	0.211-22.368	0.506
Necesidad de cambio de antibiótico	0.629	0.207-1.911	0.412
IRB/Neumonía	0.149	0.035-0.644	0.006

En nuestra población de estudio no se documentó ningún fallecimiento por el evento infeccioso estudiado.

## DISCUSIÓN

A pesar de que en la última década se han realizado diversos estudios que han demostrado la importancia de las infecciones de vías respiratorias en pacientes con cáncer, el verdadero rol de los virus respiratorios aún se desconoce.<sup>6</sup>

En este estudio realizado en pacientes con cáncer y síntomas respiratorios, se encontró una prevalencia del 43.3% de virus respiratorios, demostrando que estos patógenos se detectan casi en la mitad de los casos de infecciones respiratorias en niños oncológicos y que se encuentran en tratamiento con quimioterapia. Estos resultados son compatibles con lo encontrado en la literatura, cuando lo comparamos con estudios que se realizaron utilizando la misma metodología.

Rinovirus fue el patógeno viral más común en este estudio, con 69% de los casos con panel viral positivo, demostrando la importancia de este patógeno en esta población en estudio. La mayoría de los estudios realizados de rinovirus se han realizado en pacientes postrasplante de células hematopoyéticas u órganos sólidos así como en pacientes con VIH.<sup>6</sup> El rinovirus parece ser la causa más frecuente de infección respiratoria viral en este grupo de pacientes, con una gravedad que va desde una infección de vías aéreas superiores hasta neumonía grave<sup>13</sup>; puede existir eliminación viral prolongada sin clínica ni progresión a neumonía.<sup>13</sup> Aunque existe un aumento en la evidencia de lo anterior, la patogénesis aún permanece desconocida.<sup>6</sup>

Otros autores encontraron una mayor frecuencia de virus respiratorios para VSR, adenovirus, virus parainfluenza y rinovirus; sin embargo los aspectos clínicos han sido poco explorados en estas publicaciones.<sup>9</sup>

En este estudio, no se presentó ninguna defunción, cursando la mayoría de los casos una evolución hacia la mejoría; en 5 casos fue necesario el ingreso a terapia intensiva con un promedio de 5 días de estancia.

En 13 casos se documentó cuadro de neumonía, de estos, el 46% (6/13) se les detectó algún virus positivo en el panel viral. Estudios prospectivos en niños con cáncer, con técnicas de PCR han reportado una frecuencia alta de detección virus, aunque la mortalidad no parece ser muy elevada.<sup>18</sup>

Una infección viral puede aumentar la susceptibilidad a la co-infección bacteriana.<sup>6</sup> En un estudio multicéntrico de niños con leucemia y fiebre, Koskenvuo<sup>12</sup> et al. encontró enfermedad bacteriana invasiva en 13% de los pacientes con infección respiratoria aguda. En un estudio de neutropenia febril, Avadhanula et al. encontró una asociación con infección bacteriana en un tercio de los casos, sugiriendo que una infección por rinovirus puede incrementar la expresión de los receptores para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* en las células epiteliales del bronquio, facilitando la colonización de estas bacterias y posteriormente enfermedad.

En este estudio, no se encontraron complicaciones bacterianas en la exploración física al ingreso; presentando evolución favorable. Los hemocultivos resultaron positivos en 10% (6/60) de los casos, similar a otros estudios.<sup>19</sup>

En el hospedero inmunocompetente las virosis respiratorias duran alrededor de 3 a 5 días y son autolimitadas; sin embargo, en inmunocomprometidos la evolución es más prolongada, observando persistencia de fiebre y tos por 7 o más días hasta en un 40 a 70% de los casos en una estudio publicado en Chile.<sup>7</sup> En nuestro estudio, todos los pacientes a su ingreso se les inicio cobertura antibiótica de amplio espectro; durante su hospitalización al 43.3% de los casos se les realizó cambio de antibiótico y de estos el 61% (16/26) se debió a la persistencia de fiebre. Es importante mencionar que aún con la determinación de virus respiratorios, se continuó con el tratamiento antibiótico y con cambio del mismo. Esto debido a que en primer lugar existe una ruta crítica que seguir en casos de neutropenia febril, y en segundo ya que pese a una detección viral no puede descartarse infección bacteriana asociada en pacientes con alteraciones en el sistema inmune.

Breese<sup>20</sup> señala que en pacientes adultos con cáncer, 50 a 75% de las virosis respiratorias son adquiridas en el hospital y los brotes se inician tras la introducción inadvertida del virus a la unidad oncológica por miembros de la familia o por personal de la salud.<sup>7</sup> En estas infecciones no se concibe el estado de colonización o portador, la detección del virus en secreciones respiratorias indica siempre infección productiva de las células del epitelio respiratorio. En nuestro estudio el 25% de los casos se originaron en el medio hospitalario; estas evidencias avalan la recomendación de considerar a todo paciente inmunocomprometido con infección por virus respiratorios como potencial fuente de contagio durante toda su hospitalización.<sup>7</sup>

Por lo tanto, la detección del patógeno viral puede apoyar al médico a un abordaje terapéutico más seguro, un uso apropiado de antibióticos, reducción innecesaria de gastos económicos en el sistema de salud y mejorando directamente en la morbi-mortalidad de los niños con cáncer.<sup>6</sup> Los virus respiratorios son patógenos encontrados en una gran cantidad de pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia, demostrando que su presencia puede ser un factor causante de episodios infecciosos.<sup>6</sup>

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de virus respiratorios es relevante en los episodios infecciosos, sin documentarse hasta el momento un incremento en la morbilidad o la mortalidad en este grupo de pacientes.

Hoy en día existen métodos de diagnóstico molecular altamente sensibles para confirmar infección viral en inmunocomprometidos<sup>21</sup>, que permiten una rápida detección.

Es importante para nuestra práctica diaria, tener en cuenta a estos agentes como posibles causas etiológicas, así como saber que contamos con métodos para su detección; esto con la finalidad de poder brindar un mejor manejo intrahospitalario en este grupo de pacientes y que a largo plazo se puedan modificar las guías de tratamiento clínico integrando agentes virales y con una disminución de uso de antibióticos de amplio espectro disminuyendo así las tasas de bacterias multi-resistentes que se encuentran frecuentemente en este tipo de pacientes.

Recomendamos realizar estudio de virus respiratorios a todos los pacientes con cáncer y neutropenia febril, especialmente en periodos epidémicos, pues sus manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas, clínicamente no reconocidas, confundidas con otras etiologías o estar ausentes.

## LIMITACION DEL ESTUDIO

La principal limitación de este estudio es la falta de información o datos mal capturados en notas médicas de los expedientes clínicos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHA</b>
Búsqueda de información relacionada y estudios clínicos realizados previamente	Septiembre 2014
Realización de marco teórico y antecedentes del estudio	Octubre 2014
Definición del estudio y variables a determinar	Noviembre 2014
Recolección de datos	Diciembre 2014-Marzo 2015
Análisis de resultados	Abril-Mayo 2015
Discusión y conclusiones	Junio 2015

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rivera Luna R. Oncología pediátrica. Conceptos básicos y clínicos. México, ETM Editores de Textos Mexicanos, 2006.
2. Hicks KL, Chemaly RF, Kontoyiannis DP. Common community respiratory viruses in patients with cancer. *Cancer* 2003; 97:2576-87.
3. Cisterna R. Virus respiratorios. *Medicina respiratoria* 2009, 2(2): 25-35.
4. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. 7a edición. España: Elsevier; 2012.
5. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *Journal of Clinical Virology* 2010 (47) 234-237.
6. Benites EC, Cabrini DP, Silva AC, et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2014.
7. Täger M, Zolezzi P, Folatre I, et al. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (2): 118-123.
8. Ravella N, Rodríguez P, Labeaga R, et al. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: Clinical considerations. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1043-8.
9. Arola M. Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 690-4.
10. Martino R, Rámila E, Rabella N, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: A prospective study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1-8.
11. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296-304.
12. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:974-80.
13. Saavedra-Lozano J, Garrido C, Catalán P, et al. Niños con cáncer e infección viral respiratoria: epidemiología, diagnóstico y posibles tratamientos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (1): 40-51.
14. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:291-300.

- 15.** Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:355-67.
- 16.** Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012.
- 17.** Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *CID* 2002;35 678-83.
- 18.** Christensen MS, Nielsen LP, Hasle H. Few but severe viral infections in children with cancer: a prospective RT-PCR and PCR-based 12 month study. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:945-51.
- 19.** Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:889-93.
- 20.** Breesse C. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: The cold war has not ended. *Clin Infect Dis* 2000;31: 590-6.
- 21.** Watzinger F, Suda M, Preuner S, et al. Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5189-98.