



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“Descripción de 5 probables casos de transmisión vertical en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, en medio de la pandemia por SARS-CoV-2”**

**TESIS**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
**INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:**  
DR. FILIBERTO MARTÍNEZ COSTILLA

DRA. NOEMÍ GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO  
**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
INFECTOLOGÍA**

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN  
**ASESOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE, 2021**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

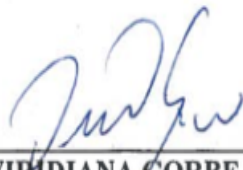
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“Descripción de 5 probables casos de transmisión vertical en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, en medio de la pandemia por SARS-CoV-2”**



---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ**

Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**DRA. NOEMÍ GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO**

Profesora Titular del Curso de Especialización en Infectología  
Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN**

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Infectología  
Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”

<b>SARS-COV-2:</b>	Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo
<b>COVID-19:</b>	Enfermedad por coronavirus 2019
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ESPII:</b>	Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional
<b>RSI:</b>	Reglamento Sanitario Internacional
<b>ICTV:</b>	Comité Internacional sobre la Taxonomía de los Virus
<b>SE:</b>	Semana epidemiológica
<b>ORF:</b>	Marco abierto de lectura
<b>RBD:</b>	Dominio receptor obligatorio
<b>RBM:</b>	Motivo de unión al receptor
<b>ACE2:</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina 2
<b>TMPRSS2:</b>	Proteasa 2 de la Serina de Transmembrana
<b>RT-PCR:</b>	Reacción en Cadena de Polimerasa con Transcriptasa Reversa
<b>AAP:</b>	Academia Americana de Pediatría
<b>PIMS o MIS-C</b>	Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico

## ÍNDICE

<b>CAPITULO I</b>	6-9
RESUMEN	
<b>CAPITULO II</b>	10-28
INTRODUCCIÓN	
INTRODUCCIÓN	
ANTECEDENTES	
<b>CAPITULO III</b>	29-34
MARCO TEÓRICO	
MARCO HISTÓRICO	
MARCO REFERENCIAL	
<b>CAPITULO IV</b>	35-36
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
HIPOTESIS	
OBJETIVO GENERAL	
<b>CAPITULO V</b>	37-41
METODOLOGÍA	
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	
METODOLOGÍA	
POBLACIÓN DE ESTUDIO	
MUESTREO	
TAMAÑO DE MUESTRA	
CRITERIOS DE SELECCIÓN	
OPERACIONALIZACIÓN Y CATEGORIZACIÓN	
DE VARIABLES	
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
<b>CAPITULO VI</b>	42-43
PLAN DE ANALISIS	
<b>CAPITULO VII</b>	44-45
ASPECTOS ETICOS	

<b>CAPITULO VIII</b>	46-53
RESULTADOS	
<b>CAPITULO IX</b>	54-55
DISCUSIÓN	
<b>CAPITULO X</b>	56-58
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	

**CAPITULO I**  
**RESUMEN**

## RESUMEN

**“Descripción de 5 probables casos de transmisión vertical en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, en medio de la pandemia por SARS-CoV-2”**

**“Description of 5 Probable Vertical Transmission cases at the National Institute of Perinatology “Isidro Espinosa de los Reyes”, in the midst of the SARS-CoV-2 pandemic”**

M.C.E.P. Dr. Filiberto Martínez Costilla. Residente de la Especialidad en Infectología Pediátrica de la Universidad Nacional Autónoma de México.

M.C.E.I. Dr. Ricardo Figueroa Damián. Jefe del Departamento de Infectología e Inmunología del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

M.C.E.I.P Dra. Noemi Guadalupe Plazola Camacho. Profesora Titular del Curso de Especialización en Infectología del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

**Introducción:** los estudios observacionales y descriptivos cuando son empleados en la investigación de nuevas enfermedades cumplen propósitos primarios como son la identificación de probables factores predisponentes, el descubrimiento de los factores inductores externos, la cuantificación de la exposición de los riesgos para padecer una enfermedad y la generación de hipótesis de trabajo para la realización de estudios dirigidos hacia el conocimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. **Objetivo:** describir las manifestaciones clínicas de los recién nacidos con posible transmisión vertical del SARS-CoV-2 y comparar la evolución clínica entre los recién nacidos con posible transmisión vertical del SARS-CoV-2, con morbilidad de base contra niños sin morbilidad de base. **Material y Métodos:** investigación de tipo observacional, descriptiva, transversal, retrospectiva y retroelectiva,



en la que se estudiaron 18 casos de pacientes entre 0 meses y 1 mes de edad, con diagnóstico de COVID-19 por infección con el virus SARS-CoV-2 y que cursaron su estancia hospitalaria en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” del periodo comprendido de mayo 2020 a septiembre del 2020. En base al consenso más actual con relación a los criterios para considerar posible infección vía transmisión vertical en hijos de madres con diagnóstico por prueba RT-PCR, se determinó a los pacientes que cumplieran con todos los criterios para la definición de infección por SARS-CoV-2 posiblemente por transmisión vertical, se dio seguimiento a estos 5 de 18 pacientes y se realizó de forma narrativa y descriptiva los reportes de evolución clínica incluyendo la necesidad si existió de ventilación mecánica y los parámetros iniciales de la misma, la presencia o ausencia de identificación de microorganismos en cultivos si es que fueron realizados, valores gasométricos al momento de iniciar soporte ventilatorio, alteración de exámenes de laboratorio compatibles con los descritos para la infección por SARS-CoV-2 en la población neonatal y la descripción de los hallazgos placentarios compatibles con los descritos por infección con el SARS-CoV-2 en madres positivas a la COVID-19. **Resultados:** se determinó que como se reporta en los estudios más recientes los principales síntomas comúnmente descritos fueron de carácter respiratorio (taquipnea, distrés respiratorio, tos), que los pacientes sintomáticos requirieron de soporte ventilatorio, mismo que probablemente este más relacionado con la prematuridad o comorbilidades como lo son la taquipnea transitoria del recién nacido o el síndrome de distrés respiratorio que asociados a neumonía por la COVID-19. Motivo por el que en este momento es difícil poder determinar si estos síntomas son atribuibles a la COVID-19, ya que pacientes que dieron negativo también y presentaban comorbilidades como las antes descritas también desarrollaron los mismos síntomas.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Transmisión Vertical.

**Key Words:** COVID-19; SARS-CoV; Vertical Transmission.

## ABSTRACT

**Introduction:** when used in the investigation of new diseases, observational and descriptive studies fulfill primary purposes such as the identification of probable predisposing factors, the discovery of external inducing factors, the quantification of the exposure of the risks to suffer a disease and the generation of working hypotheses to carry out studies aimed at understanding the pathophysiology, diagnosis and treatment of infectious diseases. **Objective:** to describe the clinical manifestations of newborns with possible vertical transmission of SARS-CoV-2 and to compare the clinical evolution among newborns with possible vertical transmission of SARS-CoV-2, with baseline morbidity versus children without baseline morbidity. **Material and Methods:** observational, descriptive, cross-sectional, retrospective and retroelective study, in which 18 cases of patients between 0 months and 1 month of age were studied, which had a diagnosis of COVID-19 due to infection with the SARS-CoV-2 virus, and who completed their hospital stay at the "Isidro Espinosa de los Reyes" National Institute of Perinatology from May 2020 to September 2020. Based on the most current consensus regarding the criteria to consider possible infection via vertical transmission in children of mothers with a diagnosis by RT-PCR test for SARS-CoV-2 infection, 5 of the 18 patients were followed, making a descriptive narrative of their clinical evolution including the need if there was mechanical ventilation and the initial parameters, the presence or absence of identification of microorganisms in cultures if they were performed, gasometric values at the time of starting ventilatory support, laboratory tests compatible with those described for SARS-CoV-2 infection in the neonatal population and description of placental findings compatible with those described for infection with SARS-CoV-2 in COVID-19 positive mothers. **Results:** It was determined that as reported in the most recent studies, the main symptoms commonly described were of respiratory nature (tachypnea, respiratory distress, cough), that symptomatic patients required ventilatory support, which is probably more related to prematurity or other comorbidities such as transient tachypnea of the newborn or respiratory distress syndrome that with pneumonia due to COVID-19. Reason why at this time it is difficult to determine if these symptoms are attributable to COVID-19, since patients who tested negative had the comorbidities like the ones described above also developed the same type of symptoms.

**CAPITULO II**  
**INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

Los estudios observacionales, descriptivos realizados durante el descubrimiento de nuevas enfermedades como la COVID-19 en el área de la infectología pediátrica son importantes porque cumplen propósitos primarios como son la identificación de probables factores predisponentes, el descubrimiento de los factores inductores externos, la cuantificación de la exposición de los riesgos para padecer una enfermedad y la generación de hipótesis de trabajo para la realización de estudios dirigidos hacia el conocimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. Por otro lado, al describir los probables factores de riesgo asociados a una nueva enfermedad se contribuye con información que puede ser utilizada en la programación de acciones conducentes a mejorar las bases diagnósticas, las medidas terapéuticas y las acciones preventivas pertinentes. Al valorar los estudios realizados a nivel nacional en nuestro país y en el extranjero, se hace evidente que las enfermedades infecciosas se localizan dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. Además, la COVID-19, ocupa en estos momentos el primer lugar en mortalidad en diversos países. Asimismo, en las diversas regiones del país se atienden un número creciente de pacientes con infecciones por la COVID-19 lo cual genera un impacto significativo al sistema de salud en termino de costos y utilización de recursos.

Lo anteriormente mencionado nos permite hacer énfasis en la necesidad de programar la distribución adecuada de los recursos humanos y materiales necesarios para la atención adecuada de esta entidad. Además, debe favorecerse la realización en este momento de estudios observacionales y descriptivos de diversos nichos específicos de pacientes que nos permitan detectar factores condicionantes, presentaciones clínicas atípicas y típicas, métodos de evaluación diagnóstica, tratamiento y evolución clínica de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

## ANTECEDENTES

### DEFINICIÓN

El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus que puede afectar a humanos y que se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China.

El virus se ha denominado con el nombre de Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) y la enfermedad que causa se ha llamado COVID-19. <sup>(1)</sup>

Las personas con COVID 19 en cerca de un 80% de los casos solo presentan síntomas leves respiratorios.

### EPIDEMIOLOGÍA

#### Epidemiología Mundial

El 31 de diciembre de 2019, la República Popular China notificó un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida, identificados posteriormente el 9 de enero de 2020 como un nuevo coronavirus por el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró el actual brote como una ESPII. El 11 de febrero, la OMS nombró a la enfermedad COVID-19, y el ICTV anunció SARS - CoV-2 como el nombre del nuevo virus que causa COVID-19. El 11 de marzo de 2020, COVID-19 fue declarada una pandemia por el Director General de la OMS y el 31 de julio el Director General de la OMS declaró que el brote de COVID-19 sigue constituyendo una ESPII. Aceptó el asesoramiento del Comité a la OMS y lo presentó a los Estados Parte como recomendaciones temporales en virtud del RSI (2005). El 9 de julio de 2020 el Director General de la OMS anunció la puesta en marcha del Grupo independiente de preparación y respuesta frente a las pandemias, que evaluará de manera independiente y exhaustiva las enseñanzas extraídas de la respuesta sanitaria internacional a la COVID-19. <sup>(2)</sup>

Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 17 de mayo de 2021, en el mundo se han notificado 162,773,940 casos acumulados confirmados de COVID-19, incluidas 3,375,573 defunciones <sup>(2)</sup>

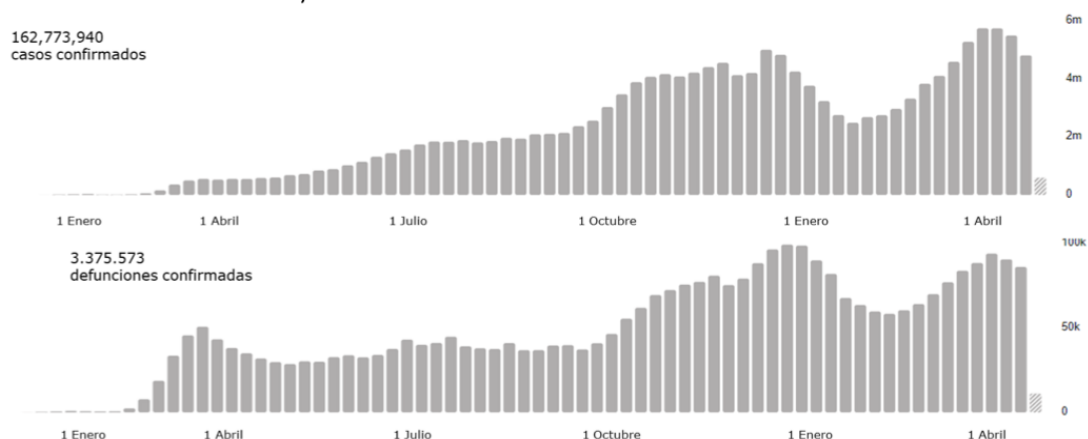
Del periodo comprendido entre el 18 de enero y el 29 de marzo de 2021, el número de casos notificado semanalmente en lo que va de 2021, supera a las cifras notificadas en 2020. Con relación a las defunciones, durante la semana del 14 de diciembre de 2020, fue notificada la cifra más alta de todo el año, 80.836 defunciones. Desde entonces y con la excepción de 2 semanas hacia fines de diciembre de 2020, sólo durante el periodo comprendido entre el 15 de febrero y el 5 de abril de 2021 se observaron cifras inferiores al máximo de 2020 (**Figura 1**) <sup>(2)</sup>

Un total de 22 países y territorios notificaron 5.555 casos confirmados acumulados de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (SIM-P) que coincide cronológicamente con la COVID-19, incluidas 123 defunciones <sup>(2)</sup>

Desde la notificación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 8 de febrero, las regiones de la OMS de las Américas y de Europa, representan 79% del total de casos y 81% del total de defunciones. <sup>(2)</sup>

Hasta el 16 de mayo de 2021, los 56 países y territorios de la Región de las Américas<sup>4</sup> han notificado 64.934.163 casos confirmados acumulados de COVID-19, incluidas 1.587.859 defunciones desde la detección de los primeros casos en la Región en enero del 2020.

**Figura 1.** Distribución de casos y defunciones confirmadas de COVID-19 por semana, a nivel global. Enero 2020 - 17 mayo 2021.



**Fuente:** Tablero de datos de la OMS. COVID-19 al 17 de mayo de 2021. Disponible en: <https://covid19.who.int/>, accedido el 17 de mayo de 2021 a la 1:45 p.m.

El número de reproducción (R0) definido como el promedio de infecciones secundarias causadas por una persona infectada en una población naïve, va de 1.4 a 6.49 con una media de 3.28, lo que es mayor que la influenza H1N1 (R0 de 1.2-1.6) y SARS-CoV (R0 de 2-5).<sup>(3)</sup>

La media del periodo de incubación para la COVID-19 es de 5.2 días (IC 95%: 4.1-7 días) con más del 90% de los individuos infectados desarrollando síntomas dentro de los 10 primeros días. Basado en estos hallazgos se recomienda monitoreo durante 14 días después del contacto con un caso confirmado de la COVID-19.<sup>(3)</sup>

### **Epidemiología en mujeres embarazadas y recién nacidos**

La enfermedad COVID-19 en mujeres embarazadas se caracteriza porque más del 90% de las pacientes evoluciona en forma leve, 2% requiere ingresar a las unidades de cuidados intensivos. Una muerte materna ha sido reportada. La prematuridad es alrededor de 25%, con predominio de recién nacidos prematuros tardíos; aproximadamente el 9% se complica con rotura prematura de membranas; la mortalidad perinatal es baja o similar a la de la población general y no se ha demostrado la transmisión vertical.<sup>(4)</sup>

Los recién nacidos hijos de madre COVID-19 positivas cuyo resultado para SARS-COV-2 es negativo al nacimiento tienen pronósticos promisorios. Aproximadamente del 2% al 5% de los recién nacidos hijos de madre con estudio para COVID-19 resultan positivos para infección por SARS-COV-2 dentro de las primeras 24 a 96 horas después del nacimiento y la mayoría tienen pronósticos favorables.<sup>(5)</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

### **Factores de riesgo en población neonatal**

Pocos estudios han investigado como en el embarazo y la infancia se modifican los factores de riesgo asociados con COVID-19.<sup>(5)</sup>

Durante el embarazo la inmunidad celular de la mujer embarazada cambia, haciéndolas más susceptibles a infecciones severas. Mas allá, los cambios fisiológicos en el sistema cardiovascular y respiratorio que ocurren durante el embarazo incrementan el riesgo a factores adversos asociados a enfermedades respiratorias.<sup>(5)</sup>

Los recién nacidos también son mas vulnerables a infecciones respiratorias derivado de que su sistema inmune aun se encuentra en desarrollo. <sup>(5)</sup>

Estudios iniciales acerca de la transmisión vertical de SARS-COV-2 al recién nacido, demostraron que el riesgo de transmisión era bajo, no obstante estudios recientes han demostrado que es posible la transmisión intrauterina de SARS-COV-2. A la fecha se cree que la mayoría de los recién nacidos con COVID-19 son infectados por transmisión horizontal del SARS-COV-2 por un familiar o contacto cercano. <sup>(5)</sup>

Los índices de transmisión intrauterina de SARS-COV-2, si acaso ocurre del todo, son extremadamente bajos, a pesar de que existen reportes de invasión placentaria por SARS-COV-2 y casos probables de transmisión intrauterina de SARS-COV-2. A la fecha no se han identificado muestras de sangre de cordón umbilical, liquido amniótico o de placenta positivas a SARS-COV-2. <sup>(5)</sup>

La transmisión materna-neonatal durante el parto, sea vaginal o vía cesárea es poco probable. <sup>(5)</sup>

Debido a la poca evidencia que existe acerca de la superioridad de la cesárea sobre el parto vaginal en mujeres embarazadas con COVID-19, los potenciales efectos adversos a corto y largo plazo del parto vía cesárea en la mujer y el recién nacido deben ser considerados. Se ha comprobado que el parto vía vaginal es seguro tanto para la madre con COVID-19 y su recién nacido. <sup>(5)</sup>

Es poco probable que el SARS-COV-2 se transmita a través de la leche materna. La seguridad establecida de que madres con COVID-19 puedan amamantar a sus recién nacidos se encuentra apoyada en los hallazgos obtenidos en un estudio realizado por Salvatore et al, quien observo que 64 recién nacidos que recibieron seno materno de madres con COVID-19, que utilizaron cubrebocas, lavado de manos y del seno previo a la alimentación, todos resultaron negativos a SARS-COV-2 a los 5-7 días y 14 días después de nacidos. No obstante amamantar requiere de contacto cercano entre la madre y el recién nacido que puede potencialmente incrementar el riesgo de transmisión. <sup>(5)</sup>

El contacto cercano con una persona infectada, usualmente un familiar, es la causa mas común de transmisión de SARS-COV-2 al neonato. <sup>(5)</sup>



### **Factores de riesgo en población pediátrica**

El único estudio multicentrico realizado fuera de China demostró que en 582 pacientes pediátricos positivos a la COVID-19 se identifico como la fuente de infección a un padre en un 56% de los casos, seguido de un hermano infectado en un 24% y en tercera posición alguien fuera del núcleo familiar fue la causa de infección. <sup>(6)</sup>

Wu et al <sup>(7)</sup>, en su estudio encontró que en el 95.6% de los pacientes pediátricos infectados con la COVID-19, la fuente de infección fue uno de los padres. <sup>(7)</sup>

### **Factores de riesgo en población adulta**

El riesgo de hospitalización se incrementa como resultado de presentar alguno de los siguientes factores de riesgo o la combinación de alguno de ellos: ser hombre; pertenecer a un grupo de edad avanzada; padecer enfermedad renal crónica, enfisema pulmonar, alguna enfermedad crónico-degenerativa o una combinación de ella; desarrollar neumonía o estar recibiendo tratamiento en alguna institución de salud. Los mismos factores de riesgo antes mencionados mas la presencia de embarazo, estado de inmunosupresión, hospitalización, intubación y admisión a la unidad de cuidados intensivos, incrementan el riesgo de muerte. <sup>(8)</sup>

## **AGENTE ETIOLÓGICO**

### **Animal Hospedero y su extensión**

#### **Murciélagos**

Los murciélagos son importantes hospederos naturales de varios alfacoronavirus y betacoronavirus. El familiar mas cercano conocido al momento es el coronavirus de murciélago encontrado en *Rhinolophus affinis* de la provincia de Yunnan en China, llamado “RaTG13” cuya totalidad del genoma es 96.2% idéntica a la del SARS-CoV-2.

Este virus de los murciélagos comparte mas del 90% de su identidad en todos sus ORFs a lo largo de su genoma, incluyendo la altamente variable proteína S y el ORF8. La gran similitud entre SARS-CoV-2 y RATG13 brinda el soporte a la hipótesis que el SARS-CoV-2 probablemente se origino de los murciélagos. <sup>(9)</sup>

Existen reportes recientes de otro coronavirus relacionado a SARS-CoV-2 encontrado en muestras del murciélago *Rhinolophus malayanus* en Yunnan China. Este nuevo coronavirus nombrado “RmYN02” es idéntico en 93.3% al genoma de SARS-CoV-2. <sup>(9)</sup>

Mas allá de RaTG13 y RmYN02 los estudios filogénicos muestran que el coronavirus de murciélago ZC45 y ZXC21 previamente detectados en murciélagos *Rhinolophus pusillus* en el este de China también caen dentro del linaje de SARS-CoV-2 del subgénero Sarbecovirus. <sup>(9)</sup>

El hecho de que existiera el descubrimiento de diversos coronavirus en murciélagos y que se encuentren estrechamente relacionados con SARS-CoV-2 sugieren que los murciélagos son un posible reservorio de SARS-CoV-2. No obstante la divergencia entre el SARS-CoV-2 y los coronavirus en murciélagos representa una evolución en la secuencia genómica de aproximadamente 20 años, lo que sugiere que estos coronavirus encontrados en los murciélagos pueden ser solo considerados como un precursor de SARS-CoV-2 pero no como un progenitor directo de SARS-CoV-2. <sup>(9)</sup>

### **Pangolines**

Mas allá de los murciélagos, los pangolines son otro hospedero de la vida silvestre que probablemente se encuentra relacionado al SARS-CoV-2. Múltiples virus relacionados al SARS-CoV-2 han sido identificados en tejidos de pangolines provenientes de Malasia contrabandeados a través del sudeste asiático hacia el sur de China entre 2017 a 2019. <sup>(9)</sup>

Las diferentes cepas de la provincia de Cantón (Guangdong) que fueron aisladas y secuenciadas por diversos grupos investigadores que provenían de los pangolines contrabandeados, tienen una similitud del 99.8% entre cada una. Además, se encuentran estrechamente relacionados al SARS-CoV-2, exhibiendo una similitud en la secuencia del 92.4%. El motivo de unión al receptor (RBM; parte del RBD) presenta variación en solo un aminoácido con relación al del SARS-CoV-2 y es similar al del SARS-CoV-2 en todos de los cinco residuos críticos para la unión del receptor. En contraste con las cepas provenientes de los pangolines de la provincia de Cantón, las cepas reportadas que provienen de Guangxi son menos parecidas, reportando un 85.5% de similitud en la secuencia genómica. Las repetidas infecciones con coronavirus en pangolines traficados durante diferentes momentos sugieren que estos animales son posibles huéspedes de este

virus. Sin embargo, diferente a los murciélagos que portan el coronavirus de forma sana, los pangolines muestran signos clínicos y cambios histopatológicos, incluyendo neumonía intersticial e infiltración inflamatoria a nivel celular en diversos órganos. Estas anomalías sugieren que es poco probable que los pangolines sean el reservorio de estos coronavirus, sino más bien adquirieron el virus como resultado de la extensión de la enfermedad más allá de su huésped natural. <sup>(9)</sup>

A pesar del hecho de que el RBD es virtualmente idéntico al del SARS-CoV-2, los coronavirus del pangolín conocidos a la fecha tienen no más de un 92% de similitud genómica con SARS-CoV-2. La información disponible al momento es insuficiente para poder interpretar que los pangolines son el huésped intermediario de SARS-CoV-2. Hasta el momento, no existe evidencia que los pangolines estuvieran directamente involucrados en la emergencia de SARS-CoV-2. <sup>(9)</sup>

Al momento, el conocimiento sobre el animal de donde se originó el SARS-CoV-2 permanece incompleto en gran parte. Los huéspedes reservorio no han sido comprobados de forma clara o en su totalidad. No se sabe si el SARS-CoV-2 fue transmitido a los humanos a través de un huésped intermedio en la que los animales actuarían como un huésped intermediario. <sup>(9)</sup>

Estudios previos han demostrado que la recombinación genética puede ser un potencial origen para algunos sarbecovirus como el SARS-CoV-2, por lo que no se puede excluir que la recombinación de RNA viral entre diferentes coronavirus estuvo involucrado en la evolución de SARS-CoV-2. <sup>(9)</sup>

### **Genómica, Filogenia y Taxonomía**

Como otros betacoronavirus, SARS-CoV-2 comparte el 79% de su secuencia genómica con SARS-CoV y 50% con MERS-CoV. Su organización genómica es similar a la de otros betacoronavirus. Los seis marcos abiertos de lectura (ORF, del inglés open reading frame) se encuentran acomodados en sentido 5' a 3': replicasa (ORF1a/ORF1b), proteína del pico o spike (S), proteína envoltante (E), proteína de membrana (M) y proteína de nucleocápside (N). Además de siete ORF putativos que codifican para proteínas accesorias intercalados entre los genes estructurales. La mayoría de las proteínas codificadas por el SARS-CoV-2 tienen una longitud similar a las correspondientes en

SARS-CoV. De los cuatro genes estructurales el SARS-CoV-2 comparte más del 90% de la identidad de sus aminoácidos con SARS-CoV, excepto por el gen S que diverge. <sup>(9)</sup>

El gen replicasa cubre dos tercios del genoma 5' y codifica para una glicoproteína grande (pp1ab) que mediante proteólisis se fragmenta en 16 proteínas no estructurales involucradas en la transcripción y replicación viral. La mayoría de las proteínas no estructurales comparten más del 85% de la identidad de sus aminoácidos con SARS-CoV. El análisis filogenético del genoma entero del SARS-CoV-2 muestra que se agrupa junto con SARS-CoV y otros virus SARS relacionados que se encuentran en los murciélagos, haciéndolo que se ubique dentro del subgénero Sarbecovirus del género Betacoronavirus. Dentro de este clado, SARS-CoV-2 se agrupa en un linaje distinto junto con cuatro aislamientos de coronavirus de murciélagos pequeños de herradura (RaTG13, RmYN02, ZC45 y ZXC21) así como nuevos coronavirus identificados en pangolines que se agrupan de forma paralela con SARS-CoV y otros SARSr-CoV. <sup>(9)</sup>

A pesar de la similitud filogenética, el SARS-CoV-2 es distinto a todos los otros coronavirus encontrados en los murciélagos y pangolines. <sup>(9)</sup>

La proteína pico o spike tiene una longitud de 1,273 aminoácidos, una mayor longitud que SARS-CoV (1,255 aminoácidos) y otros SARSr-CoV conocidos en murciélagos (1,245 a 1,269). Es distinta de las proteínas S de la mayoría de los miembros del subgénero Sarbecovirus, compartiendo similitudes en la secuencia de aminoácidos en un 76.7 a 77.0% con SARS-CoV-2 encontrados en las civetas y los humanos, 75 a 97.7% con los coronavirus encontrados en los murciélagos del mismo subgénero y 90.7 a 92.6% con el coronavirus del pangolín. <sup>(9)</sup>

En el dominio de unión al receptor de la proteína S, la similitud en la secuencia de los aminoácidos entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV es del 73%. Otro rasgo genómico específico de SARS-CoV-2 es la inserción de cuatro residuos aminoácidos (PRRA) en la unión entre la subunidad S1 y S2 de la proteína S. Esta inserción genera un sitio polibásico de anclaje (RRAR) que permite el anclaje efectivo de furina y otras proteasas. Tal sitio de unión en S1-S2 no se observa en todos los virus relacionados que pertenecen al subgénero Sarbecovirus, excepto por una inserción de tres aminoácidos (PAA) en RmYN02, un coronavirus derivado de los murciélagos pequeños de herradura en China.

A pesar de que la inserción en RmYN02 funcionalmente no representa un sitio polibásico de anclaje, si provee sustento para la noción de que esta característica, inicialmente considerada única para SARS-CoV-2, se ha adquirido de forma natural. Un estudio sobre la estructura sugirió que el sitio furina-anclaje puede reducir la estabilidad de la proteína S del SARS-COV-2 y facilitar la adaptación conformacional que se requiere para la unión con su receptor. Esta aun por determinarse si la alta transmisibilidad de SARS-CoV-2 comparada con SARS-CoV sea por la ganancia de una función asociada con la adquisición del sitio polibásico de anclaje similar a furina. <sup>(9)</sup>

Una distinción adicional es el gen accesorio *orf8* de SARS-CoV-2, que codifica una nueva proteína que se asemeja a nivel de aminoácidos en solo 40% al ORF8 de SARS-CoV-2. Diferente que en SARS-CoV esta nueva proteína ORF8 no induce las vías de estrés a nivel intracelular. Notablemente una variante de SARS-CoV-2 con una delección de 382 nucleótidos que abarca la totalidad del ORF8 ha sido descubierta en Singapur, que asemeja a la delección de 29 o 415 nucleótidos de la región ORF8 observado en humanos con variantes de SARS-CoV durante la fase final del brote 2002-2003. La delección del ORF8 puede indicar adaptación del ser humano después de la transmisión entre especies. Para calcular la variabilidad genética de las diferentes cepas de SARS-CoV-2 el Centro Nacional de China para la Bioinformación alineo 77,801 secuencias genómicas de SARS-CoV-2 detectadas a nivel global e identifico un total de 15,018 mutaciones, incluyendo 14,824 polimorfismos de nucleótido único. <sup>(9)</sup>

En la proteína S, cuatro alteraciones de aminoácidos, V483A, L455I, F456V y G476S, están localizadas cerca del sitio de inserción, pero sus efectos sobre la unión con la célula huésped son desconocidos. La alteración D614G en la subunidad S1 fue encontrada con mayor frecuencia que cualquier otra variante de la proteína S y es el marcador para un subclado de SARS-CoV-2 (clado G). <sup>(9)</sup>

Desde marzo 2020, las variantes de G614 en la proteína S de SARS-CoV-2 han remplazado a las variantes originales D614 y se han convertido en la forma circulante dominante a nivel global. Comparado con la variante D614, se han encontrado cargas virales mas altas en pacientes infectados con la variante G614, pero los datos clínicos sugieren que no existe relación entre la alteración en D614G y la severidad de la enfermedad. Pseudotipos de virus que acarrean la proteína S G614 generaron mayores

volúmenes infecciosos que los virus que acarrean la proteína S D614, lo que sugiere que esta alteración incremento la infectividad del SARS-CoV-2. Aun esta por determinar si este cambio en los aminoácidos confiere una mayor capacidad de transmisión. <sup>(9)</sup>

Otra mutación en la evolución de SARS-CoV-2 es la mutación polimórfica de nucleótido única en la posición 28,144 que resulta en la substitución del aminoácido serina por lisina en el residuo 84 de la proteína ORF8. Las variantes con esta mutación conforman un único subclado llamado clado S. <sup>(9)</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA**

En el caso de SARS-CoV-2 el RBD de la proteína pico localizada en la capsula viral evoluciono para permitir la vinculación con la proteína de superficie ACE2 y así iniciar la entrada del virus. <sup>(10)</sup>

### **Entrada del virus a la célula**

La expresión de ACE2 en las células epiteliales de las células respiratorias superiores e inferiores permite la entrada del virus a estas células y subyace la habilidad del SARS-CoV-2 de causar enfermedad respiratoria. <sup>(10)</sup>. Después de la unión entre la proteína S y ACE2, el ciclo de vida de SARS-CoV-2 requiere de la actividad proteolítica de la serina de proteasa del huésped la TMPRSS2 para lograr la entrada del virus. Entonces SARS-CoV-2 accede al citoplasma mediante endocitosis o fusión directa con la célula huésped. Dado que el coronavirus es un virus RNA, positivo de cadena simple, el RNA viral que entra al citoplasma puede ser traducido de forma directa por la maquinaria de síntesis proteica del huésped. La traducción resulta en la creación de una poliproteína que es cortada por una proteasa viral para producir proteínas virales individuales. Subsecuentemente la replicación viral también requiere de una proteína codificada por el virus, la RNA polimerasa dependiente de RNA para poder sintetizar los intermediarios de RNA necesarios para producir mas RNA positivo de cadena simple SARS-CoV-2. Finalmente, las proteínas virales y el recién sintetizado RNA viral se empacan en un nucleocápside completo que se libera de la célula huésped para propagar la infección. <sup>(10)</sup>

### **Respuesta inmune y patogénesis en neonatos, niños y adultos**

Después de la entrada del virus a la célula huésped, existe la hipótesis de que el reconocimiento viral inicial y activación del sistema inmune ocurre mediante receptores

tipo Toll, gen inducible por ácido retinoico y activación del inflamasoma. La respuesta inmune del huésped ante la infección viral ha sido implicada como la causa de la patología y la enfermedad clínica vista en la infección por SARS-CoV-2, y una respuesta inmune exageradamente robusta como la causa de enfermedad severa. <sup>(10)</sup>

Una comparación de la respuesta inflamatoria entre pacientes adultos sobrevivientes y no sobrevivientes de la infección por SARS-CoV-2 en Wuhan, China, demostró mayor número de IL-6, ferritina y lactato deshidrogenasa, así como disminución en el recuento de leucocitos tanto al ingreso como durante toda su hospitalización. De forma similar otro estudio en pacientes adultos con SARS-CoV-2 en Wuhan, China encontró niveles más altos de citosinas proinflamatorias (IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulador de colonias de granulocitos, IF-gamma proteína inducible 10, proteína quimiotáctica de macrófagos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$  y FNT- $\alpha$ ) en los pacientes infectados con SARS-CoV-2 que requirieron admisión a la unidad de cuidados intensivos comparado con aquellos que no requirieron admisión a la unidad de cuidados intensivos. <sup>(10)</sup>

La etiología del número reducido de infecciones y la apagada respuesta inmune en los neonatos y niños ha sido sujeto a debate y actualmente permanece desconocido. <sup>(10)</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### **Presentaciones clínicas en el neonato**

La presentación clínica en el recién nacido infectados con SARS-CoV-2 varía ampliamente, abarcando desde enfermedad asintomática hasta enfermedad crítica. <sup>(10)</sup>

En un artículo de revisión sistemática de infección por SARS-CoV-2 en niños y recién nacidos, que incluyó un total de un total de 25 casos en recién nacidos. Demostró que la mayoría de los recién nacidos (84%) se muestrearon por el antecedente de infección materna primaria. De los 25 casos, 20% eran asintomáticos y una mayor proporción de recién nacidos se encontraban severamente enfermos comparados con los niños mayores de 1 mes de edad (12% vs 2%). Dentro de los neonatos sintomáticos la presentación clínica más común fue distrés respiratorio (40%) con fiebre (32%) e intolerancia a la vía oral (24%). <sup>(10)</sup>

En un artículo de revisión sistemática y en relación con la información capturada de 793 recién nacidos, de donde 629 neonatos (79%) se muestrearon después del nacimiento. El síntoma más común fue el distrés respiratorio. Se requirió de soporte ventilatorio en 60 neonatos, de los cuales 14 bebés requiriendo ventilación mecánica, 25 necesitaron ventilación no invasiva y 21 oxígeno por puntas nasales. Los síntomas respiratorios se encuentran probablemente más relacionados con la prematurez, taquipnea transitoria y síndrome de distrés respiratorio que por neumonía por la COVID-19. Solo 35 de los 629 neonatos muestreados (5.5%) fueron positivos a la COVID-19. No obstante es difícil descartar los casos falsos negativos, dado que el tiempo y los protocolos para realizar la prueba fueron variables y el protocolo de estudio óptimo actualmente no está claro. De los 35 neonatos positivos, 14 (40%) fueron sintomáticos. Los síntomas comúnmente descritos fueron respiratorios (taquipnea, distrés respiratorio, tos), gastrointestinales (diarrea, vómito, intolerancia a la vía oral), letargia e inestabilidad térmica. También es difícil poder determinar si estos síntomas son atribuibles a la COVID-19, ya que pacientes que dieron negativo también desarrollaron los mismos síntomas. <sup>(3)</sup>

La potencial severidad de la sepsis tardía por SARS-CoV-2 ha sido descrita en un estudio por Muñoz et al. en el que describe manifestaciones de hipotensión, necesidad de ventilación mecánica con parámetros altos y alta incidencia de neumotórax. Esto a pesar de que la extensión de la severidad de la enfermedad es difícil de describir dado la limitada literatura y que la mayoría de los recién nacidos tienen síntomas leves de la enfermedad. <sup>(3)</sup>

### **Presentaciones clínicas en el paciente pediátrico**

El estudio de revisión sistemática más amplio y comprensivo realizado, a la fecha, en la población pediátrica con enfermedad por la COVID-19, brinda soporte a los reportes previamente realizados en los que se encuentra que los síntomas que con mayor frecuencia se encuentran son fiebre (59.1%), tos (55.9%), rinorrea (20.0%) y mialgias/fatiga (18.7%). A diferencia de los adultos, los niños raramente progresan a enfermedad respiratoria severa que requiera internamiento en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. A pesar de que la transmisibilidad de SARS-CoV-2 es alta, los síntomas son menos severos que en la infección por SARS/MERS. <sup>(11)</sup>



Reportes previos al mes de abril sugerían que los niños infectados con SARS-CoV-2 eran altamente resilientes a la enfermedad y que generalmente progresaban con un curso indolente. No obstante, en el mes de abril del 2020 una nueva enfermedad potencialmente mortal en la niñez llamada síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico emergió (PIMS-TS o MIS-C).<sup>(12)</sup>

Como fue descrito por Riphagen et al., el choque hiperinflamatorio es un elemento común en el MIS-C. El hallazgo mas alarmante es que los pacientes pediátricos pueden desarrollar MIS-C a pesar de cursar de forma asintomática la enfermedad por la COVID-19. La literatura reporta que el MIS-C se manifiesta 3-4 semanas después de la infección por SARS-CoV-2. Esto puede explicarse por que existen niños con anticuerpos positivos para SARS-CoV-2 y RT-PCR negativa al momento de la evaluación para MIS-C.<sup>(12)</sup>

Mientras que los niños con la COVID-19 se presentan con síntomas respiratorios, El MIS-C es distinguible por presentarse con fiebre (100%), vomito (68.2%) y dolor abdominal/diarrea (73.8%). El dolor abdominal puede llegar a ser tan severo que en muchos casos se confunde con un cuadro de apendicitis. Predominio de manifestaciones cardiacas en pacientes con MIS-C, inicialmente sin alteraciones en el ecocardiograma, pero días después manifiesta depresión de la fracción de eyección o aneurisma/dilatación de las arterias coronarias.<sup>(12)</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

El actual estándar de oro y estudio confirmatorio para la COVID-19 es la detección de ácidos nucleicos virales mediante RT-PCR. La sensibilidad del estudio depende de el tipo de espécimen que se obtuvo, la calidad del espécimen y la duración de la enfermedad al momento de la toma de muestra. La RT-PCR puede arrojar FN en estados de baja carga viral como en los estadios tempranos o tardíos de la enfermedad. Se recomienda la toma de muestra por hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo para tamizaje y diagnostico en estadios tempranos de la enfermedad. En un estudio enfocado a la sensibilidad de la RT-PCR de varias muestras, los índices de positividad fueron de 93% para el lavado broncoalveolar, 72% para esputo, 63% para hisopado nasofaríngeo, 46% para biopsia con cepillado bronquial, 32% para hisopado nasofaríngeo, 29% en heces, 1% en sangre y 0% para muestras de orina. Las muestras de tracto respiratorio inferior tienen índices de positividad mas altos ya que cuentan con mayor carga viral.<sup>(3)</sup>

La AAP recomienda realizar pruebas moleculares a muestras de hisopado de nasofaringe y orofaringe (un solo hisopo para muestrear primero la garganta y luego la nasofaringe), inicialmente a las 24 horas y después repetirla a las 48 horas de vida. En pacientes bajo ventilación mecánica, se debe realizar estudio de aspirado traqueal. En aquellos neonatos con primera PCR positiva, se debe dar seguimiento con intervalos de 48-72 horas hasta obtener dos resultados negativos. <sup>(3)</sup>

La Sociedad Pediátrica de Canadá recomienda muestrear dentro de las primeras 2 horas de vida, previo lavado de cara para evitar colonización. Para aquellos con primera prueba positiva recomienda repetir prueba a las 24-48 horas de vida. <sup>(3)</sup>

Los estudios serológicos son menos propensos a ser reactivos en los primeros días de la infección por lo que su utilidad en el diagnóstico de infección aguda es menor. La sensibilidad de ELISA es de 87% comparado con 82% de la inmunocartografía. <sup>(3)</sup>

En un estudio reciente, la positividad de detección fue significativamente incrementado (98.6%) cuando el estudio de ELISA-IgM se conjuga con prueba de PCR para cada uno de los pacientes, comparado con realizar solo prueba de PCR (51.9%). <sup>(3)</sup>

Un estudio reciente de la patología placentaria en 16 mujeres con infección por SARS-CoV-2 mostro rasgos de arteriopatía decidual y mala perfusión vascular materna, trastornos hipertensivos del embarazo y puede presentar un estado inflamatorio que afecte la fisiología placentaria. <sup>(3)</sup>

La biometría hemática puede mostrar leucocitos normales o bajos, linfopenia y plaquetopenia. La elevación de diversas enzimas como CPK, LDH, ALT y marcadores proinflamatorios (PCR, ferritina) han demostrado elevación no especifica. La radiografía de tórax puede ser desde normal en estadios iniciales hasta llegar a mostrar infiltrados unilaterales o bilaterales o apariencia de vidrio esmerilado. Al momento y debido a información limitada en la población neonatal no existen lesiones características radiográficas o de tomografía axial computada asociadas a la COVID-19. El ultrasonido torácico puede emerger como una herramienta diagnostica de utilidad ya que se puede realizar sin necesidad de mover al paciente y no lo expone a radiaciones. <sup>(3)</sup>

Los marcadores proinflamatorios en suero, específicamente el dímero D, procalcitonina, creatina cinasa e interleucina-6, son consistentemente anormales en los artículos de

revisión. Las alteraciones de estos marcadores son corroboradas en las series de casos y metaanálisis en población adulta. No obstante, se debe tener cuidado cuando se interpreten estos resultados y esperar un análisis de laboratorio más robusto y longitudinal. Una vez más estos exámenes de sangre son no específicos y pueden solo representar un estado proinflamatorio inducido por el virus. <sup>(11)</sup>

Por definición en los pacientes con MIS-C, es frecuente la neutrofilia y la linfopenia. El porcentaje de neutrófilos oscila en 80.7% con mayor frecuencia. Existiendo reportes de la asociación entre el porcentaje de neutrófilos, linfocitos y el índice de neutrófilos/linfocitos con el grado de severidad. A su vez también existe marcada elevación de los marcadores proinflamatorios, especialmente procalcitonina, (203 veces por encima del valor normal), IL-6 (103 veces por encima del valor normal) y troponina (49 veces por encima del valor normal). <sup>(12)</sup>

La alteración más común en el ecocardiograma en pacientes con MIS-C es la depresión de la fracción de eyección (45.0%), por esta razón todos los pacientes con diagnóstico de MIS-C deben contar con un electrocardiograma y ecocardiograma basal y repetición de estos durante el curso de la enfermedad para seguimiento de la función cardíaca y cambios arteriales. <sup>(12)</sup>

### **Tamizaje en mujeres embarazadas**

Dependiendo en la disponibilidad de recursos, se debe promover el tamizaje para SARS-CoV-2 a todas las mujeres embarazadas que ingresan a un hospital a manera de prevenir un brote en las UCIN. El tamizaje universal a recién nacidos, familiares de los pacientes y personal de salud puede prevenir el esparcimiento de la infección por SARS-CoV-2 en los recién nacidos que son ingresados a la UCIN, incluso en aquellas áreas con alta incidencia de infección por SARS-CoV-2. <sup>(3)</sup>

Todas las mujeres embarazadas con clínica atribuible a la COVID-19 deben ser muestreadas para la COVID-19 mediante hisopado nasofaríngeo y/o orofaríngeo para RT-PCR. Si los síntomas persisten y el reporte es negativo, se recomienda continuar con aislamiento y repetir la prueba en 2 a 5 días. Todos los casos deben ser considerados sospechosos. <sup>(3)</sup>

## Tamizaje en el Recién nacido

Se debe muestrear a todos los nacidos hijos de madre con infección por la COVID-19 dentro de los primeros 14 días del parto o hasta 28 días después del nacimiento y neonatos expuestos a contactos cercanos con la COVID-19. Si existen síntomas, las muestras deben ser tomadas inmediatamente. <sup>(3)</sup>

Los neonatos asintomáticos nacidos de madre confirmada de infección por la COVID-19 deben ser muestreados dentro de las primeras 2 a 12 horas (previo lavado de cara). Repetir el estudio 2 a 3 días después para los casos positivos y después de 3 a 5 días para los casos negativos. <sup>(3)</sup>

Para diagnosticar transmisión vertical se debe seguir la definición universalmente aceptada para la comparación y recolección de información. Tal sistema de clasificación y definición de caso para infección por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas, fetos y neonatos ha sido propuesto recientemente. (Tabla 1). <sup>(3)</sup>

**Tabla 1**

COVID 19	Madre	Infección congénita en el feto/ periodo perinatal	Infección neonatal adquirida en el periodo postnatal
Confirmado	PCR + de muestra respiratoria, independiente de síntomas	PCR positiva (tomado dentro de las primeras 12h de VEU) $\circ$ en líquido amniótico recolectado previo a ruptura de membranas	PCR positiva al nacimiento + a las 24-48 horas VEU + exclusión de explicación alternativa para los síntomas
Probable		PCR positiva NF al nacimiento + muestra positiva de la placenta (lado del feto)	PCR positiva al nacimiento pero negativo a las 24-48 horas de VEU + exclusión de explicación alternativa para los síntomas
Posible	Síntomas, sin que se haya realizado prueba	PCR negativa + presencia de IgM anti-SARS-CoV-2 (tomado dentro de las primeras 12h de VEU)	PCR negativa al nacimiento + PCR positiva materna (vagina/placenta/piel) al nacimiento + exclusión de explicación alternativa para los síntomas
Poco probable	PCR negativa pero sin otra causa identificable para los síntomas	PCR negativa + determinación de anticuerpos no se ha realizado	PCR NF negativa al nacimiento $\circ$ PCR negativa materna (vagina/cordón/NF neonatal/piel) al nacimiento + explicación alternativa para los síntomas no identificada
No infectado	PCR negativa y con otra causa identificable para los síntomas	PCR negativa + determinación de anticuerpos negativa	PCR NF negativa al nacimiento $\circ$ PCR negativa materna (vagina/cordón/NF neonatal/piel) al nacimiento + explicación alternativa para los síntomas identificada

### Muestras recomendadas:

**Madre:** hisopado nasofaríngeo/ lavado broncoalveolar **Feto:** tejido placentario del lado del feto **Neonato:** cordón umbilical/ sangre neonatal/ líquido amniótico/ hisopado nasofaríngeo

## TRATAMIENTO

Identificación temprana y aislamiento son imperativos en el control de la COVID-19. Los recién nacidos positivos a la COVID-19 deben ser colocados en cuartos con presión negativa o en cuartos en los que el aire sea filtrado mediante un filtro para partículas de alta eficiencia conforme a lo estipulado para el manejo de MERS. No se permitirá visita a familiares para neonatos positivos a la COVID-19. <sup>(13)</sup>

El tratamiento en gran mayoría está guiado por estudios realizados a la experiencia con pacientes adultos debido a los pocos casos en pacientes pediátricos. No existe un tratamiento específico para SARS-CoV-2 similar a los casos de MERS-CoV y SARS-CoV. El tratamiento sintomático y de soporte es el pilar de la terapia de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, incluyendo oxígeno suplementario, mantenimiento de equilibrio ácido-base y de electrolitos. El suplemento de agua y electrolitos debe de ser apropiado, para evitar agravar el edema pulmonar y reducir así la oxigenación. Para recién nacidos con distrés respiratorio agudo, dosis altas de surfactante, óxido nítrico, ventilación de alta frecuencia y membrana extracorpórea puede ser de utilidad. En los Estados Unidos existen reportes de mejoría en los pacientes que recibieron tratamiento con el análogo de nucleósido remdesivir, pero la eficacia requiere mayor investigación. Además, existe una combinación potencial de tres medicamentos (sirolimus más daptomicina + mercaptopurina + melatonina y toremifeno más emodina) como posibles candidatos para el tratamiento de la COVID-19. Mas allá el suero convaleciente de pacientes recuperados de la COVID-19 puede ser útil en el tratamiento de infección por SARS-CoV-2, esto sustentado en reportes de disminución significativa en la mortalidad posterior a la administración de suero de pacientes recuperados de SARS-CoV-2 como tratamiento. <sup>(13)</sup>

**CAPITULO III**  
**MARCO TÉORICO**

## MARCO HISTÓRICO

En el mes de diciembre 2019 se reporto mediante tamizaje genómico a muestras de pacientes con neumonía viral en la ciudad de Wuhan, China, la identificación de un coronavirus (llamado nCov 2019). <sup>(1)</sup>

En los primeros pacientes identificados en el rastreo de casos epidemiológicos se encontró que estaban ligados al mercado de mariscos Huanan en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, en donde otros animales no acuáticos tales como murciélagos, pangolines y conejos se encontraban a la venta previo al brote. <sup>(1)</sup>

A través de secuenciación genómica un nuevo coronavirus con capacidad infectiva en humanos, provisionalmente llamado nuevo coronavirus 2019 (nCov 2019) fue identificado. Subsecuentemente en febrero 11 del año 2020 al brote o la enfermedad previamente conocida como “nuevo coronavirus” o nCov-2019 se le cambia de forma oficial el nombre a la COVID-19 y al virus causal se le nombra “Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2” o SARS-COV-2. <sup>(1)</sup>

### **Perspectiva Histórica**

La importancia de las clases de coronavirus tanto en términos de salud como económicos se ha vuelto mucho mas palpable desde que el Primer Congreso Internacional se organizo en Alemania en 1980. La incorporación de la biología molecular moderna y la inmunología ha aportado nuevas habilidades para explicar la naturaleza de los virus y la patogénesis de las enfermedades que causan. <sup>(1)</sup>

Desde los inicios de la Coronavirología, el virus intereso a la comunidad científica básica, la veterinaria y a la medicina con relación a la clara virulencia que estos virus tenían por el tracto gastrointestinal, el sistema respiratorio y el sistema nervioso central. <sup>(1)</sup>

Baudette y Hudson probablemente realizaron las primeras anotaciones científicas en 1933, cuando describieron en las gallinas “la enfermedad del jadeo” y luego su relación con los embriones. La enfermedad del jadeo ha sido vista como una enfermedad respiratoria horriblemente mortal. Posteriormente este virus fue reconocido como un virus infeccioso causal de la bronquitis, convirtiéndose en el prototipo de esta familia. <sup>(1)</sup>

El aislamiento del virus de la hepatitis del ratón por Gledhill y Andrewes logro asentar el terreno para el desarrollo. Ellos afirmaron en su artículo que el agente infeccioso que ellos nombraron el virus de la hepatitis del ratón no hubiese producido una devastación tan extensa si no hubiese sido por la coexistencia con el evento de muerte por jadeo. Es así como importantes preocupaciones fueron puestas en el descubrimiento del virus de la hepatitis del ratón. Por ejemplo, la coinfección por otro agente como Eperythrozoon coccoides un protozoo murinae que en otras circunstancias es inofensivo conlleva a una hepatitis letal. Esto resulto en la introducción del concepto que la activación de un virus latente mediante diferentes tipos de estrés es crítico en la patogénesis de la enfermedad.<sup>(1)</sup>

El descubrimiento que los virus respiratorios humanos, los virus de la hepatitis del ratón, así como el prototipo virus de la bronquitis infecciosa aviaria tenían presentaciones análogas resulto en una la publicación de un artículo en 1968 clasificando a estos virus como coronavirus.<sup>(1)</sup>

El artículo publicado por Almedia, Berry, Cunningham, Hamre, Hofstad, Mallucci, McIntosh y Tyrell, utilizaron la caracterización de Tyrell en la que los virus exhibían “una amplia y distintiva característica de picos en forma de pétalos que asemejan una corona como la corona de espinas plasmada en el arte religioso”.<sup>(1)</sup>

En 1975 el Comité Internacional en Taxonomía Viral nombro una nueva familia de Coronaviridae, coronavirus. Virus adicionales que incluyen coronavirus canino, virus de la peritonitis infecciosa felina, coronavirus entérico humano, virus de la gastroenteritis transmisible del cerdo, diarrea neonatal bovina por coronavirus y coronavirus de rata han sido identificados.<sup>(1)</sup>

### **Situación Actual**

De acuerdo con la OMS la COVID-19 afecta a mas de 188 países en el mundo. El total casos confirmados son 107, 838, 255 y 2, 373, 398 muertes. Existen 48,300,000 casos activos del total de casos en el mundo. Han existido registros de casos en personal médico, núcleos familiares y transmisión de persona a persona.<sup>(1)</sup>



La velocidad promedio de replicación de los coronavirus como cualquier virus RNA es de  $10^4$  (10,000) sustituciones de nucleótidos por sitio por año, con mutaciones ocurriendo entre cada ciclo de replicación. La velocidad promedio de replicación de SARS-COV-2 como un virus RNA típico es de  $8 \cdot 10^4$  sustituciones de nucleótidos por sitio por año, con una mutación ocurriendo cada dos semanas. Esta ocurrencia es similar a la de dos virus de la misma familia, SARS y MERS. <sup>(1)</sup>

## MARCO REFERENCIAL

Ciudad de México, abreviado como CDMX y anteriormente denominada Distrito Federal o D.F., es una de las 32 entidades federativas de México, así como la capital de los Estados Unidos Mexicanos. Localizada en el Valle de México, a una altitud media de 2240 metros sobre el nivel del mar. Tiene una superficie de 1495 km<sup>2</sup>, y se divide administrativamente en 16 demarcaciones. La mencionada zona cuenta con 9,209,000 de habitantes. Sin embargo, cuando se considera también la Zona Metropolitana del Valle de México suma entonces una población total de 21,804,000 de habitantes.

El Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, es una institución de asistencia pública perteneciente a la Secretaría de Salud de México. Forma parte de un sistema de 12 hospitales de alta especialidad que dan servicios de salud pública a la población mexicana.

El antecedente más antiguo del Instituto se remonta al año de 1921, durante el periodo presidencial del General Álvaro Obregón, cuando se edifica con carácter de beneficencia privada la maternidad "Casa del Periodista". Ocho años después, el 4 de mayo de 1929, durante el ejercicio del señor Presidente Pascual Ortiz Rubio, cambia su línea de dependencia al Comité Nacional de Protección a la Infancia y posteriormente a la beneficencia pública.

En 1937, el señor presidente Lázaro Cárdenas establece la Secretaría de Asistencia Pública que absorbe todos los establecimientos con funciones en la materia.

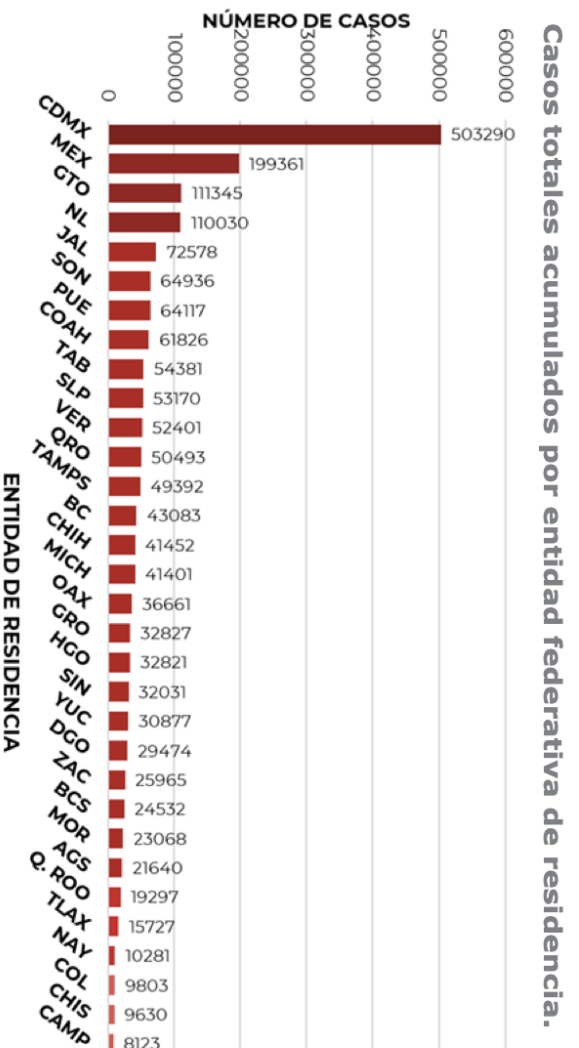
Durante la gestión del señor presidente Luis Echeverría Álvarez, en 1976, se expropia el predio ocupado por la hasta entonces conocida como "Maternidad Isidro Espinosa de los Reyes", dependiente de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, para formar parte de la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez (I.M.A.N.). Por considerar que esta institución y el Instituto Mexicano para la Infancia y la Familia compartían objetivos y programas comunes, se fusionan, por decreto presidencial del 10 de enero de 1977, con lo que se constituye el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) y el ya entonces Instituto Nacional de Perinatología (INPer), inaugurado el 8 de diciembre

de 1977, bajo la Dirección del Dr. Eduardo Jurado García, pasa a formar parte de esa dependencia.

El Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” una de las 12 instituciones de alta especialidad, que actualmente atiende a los asegurados del Sistema de Protección Social en Salud cuyo brazo operativo es el “seguro popular”, cuenta con 179 camas censables y 93 camas no censables, atiende pacientes referidos de cualquier estado de la República Mexicana que requieran por su complejidad atención médica especializada.

De acuerdo con el último Informe Epidemiológico de la Situación de COVID-19 en México. En el país la última notificación de los casos totales acumulados, ascienden a 1,936,013 incluyendo a casos y defunciones con asociación o dictaminación clínica-epidemiológica desde la semana epidemiológica 1 del 2020 a la semana 6 de 2021.

La Ciudad de México continúa registrando la mayor parte de los casos del territorio nacional y representa por sí sola más de una cuarta parte (26%) de todos los casos acumulados por entidad de residencia. Los estados que registran menos casos acumulados son: Colima, Chiapas, y Campeche. La tasa de incidencia acumulada nacional es de 1501.1 casos por 100,000 habitantes. Hasta esta fecha, se han notificado un total de 4,902,400 personas en todo el país (incluye casos totales, negativos y sospechosos totales).



Fuente: SSA/SPPS/DGE/DIE/INDRE/Informe. COVID-19 /México- 8 de febrero de 2021 (corte 9:00hrs).

**CAPITULO IV**  
**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los signos y síntomas mas frecuentes en recién nacidos con posible transmisión vertical del SARS-CoV-2?

¿El resultado clínico de los recién nacidos con posible transmisión vertical del SARS-CoV-2, se asocia con la infección o con la morbilidad de base?

## **HIPOTESIS**

¿Fiebre, polipnea y alteraciones radiológicas pulmonares son las manifestaciones más frecuentes en recién nacidos con posible transmisión vertical del SARS-CoV-2?

¿En los recién nacidos con posible transmisión vertical del SARS-CoV-2 el resultado clínico final se asocia a la morbilidad de base mas que a la infección viral?

## **OBJETIVO GENERAL**

1.- Describir las manifestaciones clínicas de los recién nacidos con posible transmisión vertical del SARS-CoV-2

2.- Comparar la evolución clínica entre los recién nacidos con posible transmisión vertical del SARS-CoV-2, con morbilidad de base contra niños sin morbilidad de base

**CAPITULO V**  
**METODOLOGÍA**

## **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

La presente es una investigación observacional, descriptiva, transversal, retrospectiva y retroelectivo.

### **METODOLOGÍA**

#### **Observacional**

Por el control de la maniobra experimental por el observador, el presente estudio es de tipo observacional; en este tipo de estudio se presencian los fenómenos sin modificar intencionadamente las variables.

Son estudios en los que el factor estudiado no es controlado por los investigadores, sino que estos se limitan a observar, medir y analizar determinadas variables en los sujetos.

La exposición puede ser impuesta, escogida o decidida por otros, pero no escogida de forma deliberada por el equipo investigador.

#### **Descriptivo**

Se estudia solo un grupo, no se hacen comparaciones. No se utilizan grupos de estudios, únicamente se describen datos de la población en estudio y no se busca evaluar una presunta relación causa-efecto, sino que sus datos son utilizados con finalidades puramente descriptivas.

#### **Transversal**

De acuerdo con la evolución del fenómeno estudiado, pertenece a un estudio transversal, el cual mide una sola vez la o las variables; se miden las características de uno o más grupos de unidades de observación, en un momento dado, sin pretender evaluar la evolución.

#### **Retrospectivo**

De acuerdo con el periodo en que se capta la información, el presente estudio corresponde al tipo retrospectivo. Estudio cuya información se obtuvo con anterioridad a su planeación con fines ajenos al presente trabajo de investigación.

## **Enfoque de la Investigación**

Descriptivo.

## **Universo**

Pacientes diagnosticados de la COVID-19 posterior a infección por el virus del SARS-COV-2 que nacieron y fueron atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes menores de 1 mes y mayores de 1 día de edad que sean atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” y cuenten diagnóstico de infección por el virus de SARS-CoV-2.

## **MUESTREO**

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se estudiaron 18 casos de pacientes entre 0 meses y 1 mes de edad, con diagnóstico de la COVID-19 por infección con el virus SARS-CoV-2 que cursaron su estancia hospitalaria en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” del periodo comprendido de mayo 2020 a septiembre del 2020.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de Inclusión**

Pacientes recién nacidos menores de 1 mes de edad y mayores de 1 día de vida que sean atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” y cuenten diagnóstico de infección por el virus de SARS-CoV-2.

### **Criterios de Exclusión**

Pacientes que no cumplan con los criterios establecidos para el diagnóstico de probable infección vertical por el virus de SARS-CoV-2.



Edad fuera de los rangos establecidos

### **Criterios de Eliminación**

Expedientes con datos incongruentes

Expedientes extraviados

## **OPERACIONALIZACIÓN Y CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>
<b>EDAD</b>	INDEPENDIENTE	NUMERO DE AÑOS VIVIDOS POR LA PERSONA	NUMERO DE MESES DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA FECHA DEL ESTUDIO	CUANTITATIVA DISCRETA
<b>SEXO</b>	INDEPENDIENTE	CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS PERTENECIENTES AL SEXO MASCULINO Y FEMENINO	1= HOMBRE 0= MUJER	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA
<b>DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA</b>	INDEPENDIENTE	NUMERO DE DÍAS QUE HA REQUERIDO DE VENTILACIÓN MECÁNICA PREVIO AL INCIO DE SÍNTOMAS	NUMERO DE DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA	CUANTITATIVA DISCRETA
<b>CULTIVOS: HEMOCULTIVOS O CULTIVOS DE SECRECIÓN BRONQUIAL POSITIVOS</b>	INDEPENDIENTE	PRUEBA DE LABORATORIO QUE BAJO MEDIO DE CULTIVO MUESTRA PRESENCIA O AUSENCIA DE GERMEN	0 = NEGATIVO 1 = POSITIVO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se seleccionaron a los 18 pacientes de la base de datos del departamento de Infectología; de dónde se tomaron los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión previamente descritos en este documento.

Habiendo identificado a los pacientes se procedió a recabar la información directamente de los expedientes. Dichos datos se capturaron en una base de datos hecha en Excel. Posterior se transfirió esa información recaba a tablas (numeradas de 1-6) en donde se realizo el análisis, cumpliendo los objetivos establecidos en el proyecto.

En esta investigación de tipo observacional, descriptiva, transversal, retrospectiva y retroelectiva, se estudiaron 18 casos de pacientes entre 0 meses y 1 mes de edad, con diagnóstico de COVID-19 por infección con el virus SARS-CoV-2 y que cursaron su estancia hospitalaria en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” del periodo comprendido de mayo 2020 a septiembre del 2020. En base al consenso mas actual con relación a los criterios para considerar posible infección vía transmisión vertical en hijos de madres con diagnóstico por prueba RT-PCR, se determino a los pacientes que cumplían con todos los criterios para la definición de infección por SARS-CoV-2 posiblemente por transmisión vertical, se dio seguimiento a estos 5 de 18 pacientes y se realizo de forma narrativa y descriptiva los reportes de evolución clínica incluyendo la necesidad si existió de ventilación mecánica y los parámetros iniciales de la misma, la presencia o ausencia de identificación de microorganismos en cultivos si es que fueron realizados, valores gasométricos al momento de iniciar soporte ventilatorio, alteración de exámenes de laboratorio compatibles con los descritos para la infección por SARS-CoV-2 en la población neonatal y la descripción de los hallazgos placentarios compatibles con los descritos por infección con el SARS-CoV-2 en madres positivas a la COVID-19.

**CAPITULO VI**  
**PLAN DE ANALISIS**

## **PLAN DE ANALISIS**

En el software Microsoft Excel para Mac (2021, Microsoft) se procedió a realizar un análisis descriptivo (estadística descriptiva: medidas de resumen, tablas de frecuencia) de los datos con el fin de obtener información asociada a la ventilación, análisis de acuerdo al sexo, análisis de acuerdo al estrato de edad, días de estancia intrahospitalaria.

**CAPITULO VII**  
**ASPECTOS ETICOS**

## **ASPECTOS ETICOS**

El presente trabajo se considera de acuerdo con la ley general de salud en su Reglamento en Materia de Investigación, artículo 17 en su título 2 de consideraciones éticas como un estudio sin riesgo por lo tanto no requerirá de carta de consentimiento informado.

Este proyecto se apega a las normas nacionales e internacionales para la investigación y para la salud de acuerdo con la declaración de Helsinki, y ley general de salud.

Por otra parte, se respetaron los principios generales de Bioética (beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía).

**CAPITULO VIII**  
**RESULTADOS**

## RESULTADOS

Se ingresaron al estudio un total de 18 pacientes recién nacidos los cuales contaban al nacimiento con el antecedente de ser hijos de madres con infección por el virus del SARS-CoV-2, confirmada por prueba PCR positiva previo a la resolución del embarazo.

En la **tabla 1** se puede observar una n muestral de 18 pacientes, de los cuales 12 son del género masculino (66.6%) y 6 (33.4%) pertenecen al género femenino, en cuanto al peso tuvieron una media, de 3,306 gramos. En el grupo del sexo femenino en cuanto a peso tuvieron una media, de 2,969 gramos, en el grupo del sexo masculino en cuanto a peso un promedio de 2,946 gramos.

En cuanto a la edad gestacional de una n=18 se obtuvo un promedio de 38.0 semanas. En el grupo del género masculino un promedio de 37.2 semanas. En el grupo del género femenino un promedio de 39.6 semanas.

En cuanto al tiempo de estancia intrahospitalaria de una n=18 se obtuvo un promedio de 6.6 días. En el grupo del género masculino un promedio de 8.5 días. En el grupo del género femenino un promedio de 2.6 días.

En la **tabla 2** En cuanto a edad materna en una n de 18 la edad promedio son 28.2 años.



**TABLA 1.-INFORMACIÓN GENERAL**

NOMBRE	SDG	PESO	SEXO	DIAS DE ESTANCIA
PACIENTE 1	28	1,100 gr	M	8
PACIENTE 2	38.2	3,800 gr	M	1
PACIENTE 3	41.1	3,645 gr	M	1
PACIENTE 4	37.6	2,900 gr	M	1
PACIENTE 5	40	2,918 gr	F	2
PACIENTE 6	40.3	2,730 gr	F	1
PACIENTE 7	39.3	3,520 gr	M	1
PACIENTE 8	41.1	3,095 gr	F	2
PACIENTE 9	39	3,024 gr	M	7
PACIENTE 10	36.1	2,850 gr	M	25
PACIENTE 11	39.4	2,976 gr	F	9
PACIENTE 12	38.5	3,305 gr	F	1
PACIENTE 13	38.4	2,790 gr	F	1
PACIENTE 14	39.4	2,985 gr	M	2
PACIENTE 15	34.2	2,625 gr	M	45
PACIENTE 16	37.1	3,360 gr	M	8
PACIENTE 17	39.5	2,980 gr	M	1
PACIENTE 18	37.1	2,570 gr	M	3

En relación a la presencia o ausencia de clínica sugestiva a la COVID-19 previo al ingreso hospitalario o durante su estancia intrahospitalaria, de una n=18 madres, ninguna curso con síntomas (reportado como asintomática) al ingreso o durante su estancia intrahospitalaria.

En relación a los exámenes de laboratorio en una n=18 madres, existieron alteraciones concordantes con las descritas para mujeres embarazadas que cursan con infección por SARS-COV-2 en la madre 9, quien se reporto con linfopenia al ingreso y durante su estancia intrahospitalaria, así como elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y en la madre 13 quien se reporto con plaquetopenia.

En la **tabla 2** también se realiza un reporte de la ausencia o existencia de antecedentes maternos que pudieran condicionar complicaciones diferentes a las generadas por infección con el virus SARS-COV-2 en el recién nacido y de ser así se reportaron. Los hallazgos indican presencia de antecedentes maternos que pudiesen condicionar comorbilidades añadidas en la madre 1: ruptura prematura de membranas (RPM) mayor a 12 horas de evolución y antecedente de cerclaje cervical; en la madre 10 presencia de cultivo positivo con identificación de *Ureaplasma*; en la madre 13 se encontró antecedente de RPM mayor a 24 horas de evolución.

**TABLA.2- EVOLUCION CLÍNICA Y DE EXAMENES DE LABORATORIO MADRES**

MADRE	EDAD	CLINICA COVID INGRESO	CLINICA COVID EN DIAS DE ESTANCIA	EXAMENES DE LABORATORIO	ANTECEDENTES EMBARAZO	PCR SARS-COV-2 POSITIVA
MADRE 1	29	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	BH: HB 11.2, HTO 33.8%, PLAQUETAS 325,000, LEUCOCITOS 12,500, NEUTRÓFILOS 9.259, LINFOCITOS 2,375, MONOCITOS 5.5%	RPM: < 12 H CERCLAJE: SI	1 DÍA PREVIO AL NACIMIENTO (DPN)
MADRE 2	27	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	2 DPN
MADRE 3	41	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	3 DPN
MADRE 4	27	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	1 DPN
MADRE 5	18	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	EL MISMO DÍA
MADRE 6	33	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	4 DPN
MADRE 7	21	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	1 DPN
MADRE 8	39	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	EL MISMO DÍA
MADRE 9	24	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	PRIMERA BH: HB 12, HTO 37.3%, PLAQUETAS 201,000, LEUCOCITOS 10,200, NEUTRÓFILOS 9,180, LINFOCITOS 459 (bajo), MONOCITOS 1.7% PFH: TGO: 23 (NORMAL), TGP: 17 (NORMAL) LDH: 279 (ALTA) SEGUNDA BH: HB 9.2, HTO 28.4%, PLAQUETAS 184,000, LEUCOCITOS 9,300, NEUTRÓFILOS 7,905, LINFOCITOS 744 (ALTO)	NORMOEVOLUTIVO	2 DPN
MADRE 10	19	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	BH: HB 13.6, HTO 38.9%, PLAQUETAS 424,000, LEUCOCITOS 10,800, NEUTRÓFILOS 7,344, LINFOCITOS 2,376, MONOCITOS 5.9%.	CULTIVO POSITIVO A UREAPLASMA	1 DPN
MADRE 11	21	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	BH: HB 14.3, HTO 42.4%, PLAQUETAS 249,000, LEUCOCITOS 8,800, NEUTRÓFILOS 5,808, LINFOCITOS 1,936, MONOCITOS 8.8%	NORMOEVOLUTIVO	2 SEMANAS PREVIO AL NACIMIENTO
MADRE 12	39	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	EL MISMO DÍA
MADRE 13	38	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	2 DPN
MADRE 14	19	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	EL MISMO DÍA
MADRE 15	22	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	BH: HB 16, HTO 44.4%, PLAQUETAS 131,000, LEUCOCITOS 12,600, NEUTRÓFILOS 9,702, LINFOCITOS 2,016, MONOCITOS 5.5%.	RPM: > 24 HORAS	1 DPN
MADRE 16	28	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	3 DPN
MADRE 17	25	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	5 DPN
MADRE 18	38	ASINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA	NINGUNO	NORMOEVOLUTIVO	1 DPN

Ademas se provee información relacionada con la cantidad de días previo al nacimiento del producto con el que se contó con resultado positivo a prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a la infección por SARS-COV-2.

**TABLA 4.-HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA PLACENTA DE MADRES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2**

MADRE DEL	PLACENTA
PACIENTE 1	PLACENTA DE 20X18X1.4cm/ CORDÓN DE 43 CM, 3 VASOS CON DIÁMETRO DEL CORDÓN 1.4 A 3.8CM/ INSERCIÓN PARACENTRAL/ PESO 280 GRAMOS (NORMAL) CORDÓN GRUESO, EDEMA DIFUSO, DIAMETRO DE 3.8CM (P>90) CORIOAMNIOITIS AGUDA SEVERA RESPUESTA INFLAMATORIA MATERNA, ESTADIO 2 Y GRADO 1 RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL, ESTADIO 3, GRADO 2 (FUNISITIS CROSANTE)
PACIENTE 9	PLACENTA 18x14x2cm/ CORDÓN DE 27 CM 3, VASOS, CON DIÁMETRO DEL CORDÓN 1CM/ INSERCIÓN PERIFÉRICA/ PESO 380 GRAMOS (PEQUEÑA) MADURACIÓN VELLOSA ACELERADA CON INCREMENTO DE NODOS SINCIALES INFARTOS LAMINARES DECIDUALES INFARTOS PARANQUEMITASOS EXTENSOS HIPOPLASIA VELLOSA TERMINAL NOTA: LOS DATOS MORFOLÓGICOS ESTÁN EN RELACIÓN A UN FENÓMENO DE MALPERFUSIÓN VASCULAR MATERNA, CON ACENTUADO DAÑO VASCULAR
PACIENTE 10	PLACENTA DE 22x21cm/ CORDÓN 20 CM, 3 VASOS DIÁMETRO DEL CORDÓN 1.6 CM/ INSERCIÓN PERIFÉRICA/ PESO 680 GRAMOS (HIPERTRÓFICA > P90) CORDÓN GRUESO CON EDEMA DIFUSO DE 1.6 CM (P> 90) FIBRINOIDE MODERADO CONGESTIÓN VASCULAR ACENTUADA
PACIENTE 11	PLACENTA NO VALORABLE/ CORDÓN 40 CM, 3 VASOS, CON DIÁMETRO 1CM/ INSERCIÓN NO VALORABLE PLACENTA DE PESO 350 GRAMOS (HIPOTRÓFICA) VILLITIS E INTERVILLITIS CRÓNICA EXTENSA NOTA: SE OBSERVA UN FENOMENO INFLAMATORIO/ INFECCIOSO EN EL PARENQUIMA VELLOSO
PACIENTE 15	PLACENTA 19x18x2cm/ CORDÓN 27 CM, DIAMETRO 1CM, PESO 340 GRAMOS (NORMAL) VASCULOPATIA DECIDUAL HIPERTRÓFICA CON PERIVASCULITIS MADURACIÓN VELLOSA ACELERADA HIPOPLASIA VELLOSA TERMINAL CORANGIOSIS FIBRINOIDE PERIVELLOSO MODERADO

En la **Tabla 3** se describe la temporalidad y el seguimiento en la que se realizaron las pruebas de RT-PCR a los recién nacidos hijos de madre con antecedente de enfermedad por la COVID-19, el resultado de las mismas (reportado como positivo= + y negativo= -), así como la evolución clínica de los pacientes posterior a su egreso hospitalario.

**TABLA 3.- TEMPORALIDAD DE PRUEBAS PCR Y EVOLUCIÓN CLÍNICA**

PACIENTE	1 TOMA	RESULTADO	2 TOMA	RESULTADO	3 TOMA	RESULTADO	4 TOMA	RESULTADO	EVOLUCION
PACIENTE 1	AL NACIMIENTO	+							DEFUNCIÓN
PACIENTE 9	AL NACIMIENTO	+	24 HORAS	-	72 HORAS	+	144 HORAS	+	FAVORABLE
PACIENTE 10	24 HORAS	+	10 DÍAS DESPUES	-					MALA
PACIENTE 11	AL NACIMIENTO	+	24 HORAS	-					FAVORABLE
PACIENTE 15	24 HORAS	+	7 DÍAS DESPUES	-	14 DÍAS DESPUES	+	21 DÍAS DESPUES	+	25 DÍAS DESPUES + 35 DÍAS DESPUES - MALA

En la **tabla 4** se describen los hallazgos histopatológicos en la placenta de las madres con infección por el virus del SARS-COV-2 del paciente 1, paciente 9, paciente 10, paciente 11 y paciente 15, compatibles con lo descrito en la literatura como mas

relacionadas con infección por la COVID-19: 1) malformación vascular materna con variaciones (paciente 9 y paciente 11); 2) malformación vascular fetal (paciente 1, paciente 10, paciente 11 y paciente 15); 3) vasculopatía decidual hipertrófica; 4) Corioamnionitis (paciente 1); y 5) alteraciones en el peso placentario (hipotrófico o hipertrófico) (paciente 9, paciente 10, paciente 11, paciente 15).

**TABLA 4.- HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA PLACENTA DE MADRES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2**

MADRE DEL	PLACENTA
PACIENTE 1	PLACENTA DE 20X18X1.4cm/ CORDÓN DE 43 CM, 3 VASOS CON DIÁMETRO DEL CORDÓN 1.4 A 3.8CM/ INSERCIÓN PARACENTRAL/ PESO 280 GRAMOS (NORMAL) CORDÓN GRUESO, EDEMA DIFUSO, DIAMETRO DE 3.8CM (P>90) CORIOAMNIOITIS AGUDA SEVERA RESPUESTA INFLAMATORIA MATERNA, ESTADIO 2 Y GRADO 1 RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL, ESTADIO 3, GRADO 2 (FUNISITIS CROSAnte)
PACIENTE 9	PLACENTA 18x14x2cm/ CORDÓN DE 27 CM 3, VASOS, CON DIÁMETRO DEL CORDÓN 1CM/ INSERCIÓN PERIFÉRICA/ PESO 380 GRAMOS (PEQUEÑA) MADURACIÓN VELLOSA ACELERADA CON INCREMENTO DE NODOS SINCIALES INFARTOS LAMINARES DECIDUALES INFARTOS PARANQUEMITASOS EXTENSOS HIPOPLASIA VELLOSA TERMINAL NOTA: LOS DATOS MORFOLÓGICOS ESTÁN EN RELACIÓN A UN FENÓMENO DE MALPERFUSIÓN VASCULAR MATERNA, CON ACENTUADO DAÑO VASCULAR
PACIENTE 10	PLACENTA DE 22x21cm/ CORDÓN 20 CM, 3 VASOS DIÁMETRO DEL CORDÓN 1.6 CM/ INSERCIÓN PERIFÉRICA/ PESO 680 GRAMOS (HIPERTRÓFICA > P90) CORDÓN GRUESO CON EDEMA DIFUSO DE 1.6 CM (P> 90) FIBRINOIDE MODERADO CONGESTIÓN VASCULAR ACENTUADA
PACIENTE 11	PLACENTA NO VALORABLE/ CORDÓN 40 CM, 3 VASOS, CON DIÁMETRO 1CM/ INSERCIÓN NO VALORABLE PLACENTA DE PESO 350 GRAMOS (HIPOTRÓFICA) VILLITIS E INTERVILLITIS CRÓNICA EXTENSA NOTA: SE OBSERVA UN FENÓMENO INFLAMATORIO/ INFECCIOSO EN EL PARENQUIMA VELLOSO
PACIENTE 15	PLACENTA 19x18x2cm/ CORDÓN 27 CM, DIAMETRO 1CM, PESO 340 GRAMOS (NORMAL) VASCULOPATIA DECIDUAL HIPERTRÓFICA CON PERIVASCULITIS MADURACIÓN VELLOSA ACELERADA HIPOPLASIA VELLOSA TERMINAL CORANGIOSIS FIBRINOIDE PERIVELLOSO MODERADO

En la **Tabla 5 y 6** de una n=18 se le dio seguimiento a un total de 5 pacientes que cumplieron con hallazgos placentarios en la madre sugerentes de infección por la COVID-19, prueba de PCR positiva tomada dentro de las primeras 12 horas de vida, en los que se excluyeron otras causas para sus síntomas y que cursaron durante su estancia con complicaciones sugerentes de infección por SARS-COV-2.

Se describe a continuación los diagnósticos durante la estancia intrahospitalaria del paciente, la necesidad si existió de ventilación mecánica y los parámetros iniciales de la misma, la presencia o ausencia de identificación de microorganismos en cultivos si es que fueron realizados, valores gasométricos al momento de iniciar soporte ventilatorio.

En relación a la **Tabla 6** se describen los siguientes hallazgos en exámenes de laboratorio descritos como asociados a infección por la COVID-19 en pacientes menores de 1 mes de edad, hijos de madre con infección por la SARS-COV-2.

En el **paciente 1** se identificó la presencia de alteración en la biométrica hemática caracterizado por neutrofilia y linfocitosis. Elevación del marcador proinflamatorio Dímero D. Así como alteración en los electrolitos séricos caracterizado por hipocalcemia. El análisis de líquido pleural es compatible con un proceso bacteriano activo sustentado en la presencia de abundantes bacterias.

En el **paciente 10** se reportó y se identificó la presencia en la biométrica hemática la presencia de linfopenia al nacimiento, elevación de lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina. A nivel de electrolitos séricos se registró hipocalcemia.

**Paciente 11** se reporta neutrofilia con linfocitosis en la biometría hemática, elevación de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil-transferasa.

En relación a los hallazgos identificados en el **paciente 15** se reporta linfopenia al nacimiento y posteriormente durante su evolución clínica linfocitosis en la biometría hemática, alteración caracterizada por elevación de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil-transferasa y marcador proinflamatorio: proteína C reactiva positiva.

**TABLA 6.- EXÁMENES DE LABORATORIO EN RECIÉN NACIDOS POSITIVOS A LA COVID-19**

PACIENTE	HB	HTO (%)	PLAQUETAS	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	LINFOCITOS	MONOCITOS	PFH	MARCADORES INFLAMATORIOS	ESC	LÍQUIDO PLEURAL
PACIENTE 1	14.7 12.0 9.2	43.2 36.5 24.7	193,000 266,000 92,000	49,200 44,900 17,700	36,408 38,614 10,797	6,888 3,143 3,009	12% 6% 19%	LDH:1006	DIMERO D: 2141	Ca: 6 y 9	ASPECTO: LECHOSO COLOR: AMARILLO TURBIO ERITROCITOS: ESCASOS ERITROCITOS CRENSADOS: ABUNDANTES BACTERIAS: MUY ABUNDANTES LEUCOCITOS: 12
PACIENTE 9	19.6	53.4	228,000	9,700	3,492	3,783	17%	NADA QUE REPORTAR	NADA QUE REPORTAR	Ca: 6.5 y 8	NO
PACIENTE 10	15.8 14.4 11.1	44.9 41.1 32.6	229,000 523,000 397,000	5,000 10,000 12,600	2,800 6,000 6,552	1,300 3,200 4,284	14.1% 7% 9%	LDH: 754 ALT (TGP): 17, 21, 15 AST (TGO): 78, 43, 35 FA: 181, 160	PCR: NEGATIVO	CA: 7.6, 8.2, 7.1, 9.4	NO
PACIENTE 11	18.9 20.9 21	55.7 57.1 55.9	129,000 77,000 73,000	35,500 25,900 13,900	20,945 18,648 8,896	12,070 6,216 3,892	4% 2% 6%	ALT (TGP): 92 AST (TGO): 163 FA: 150 GGT: 148	NADA QUE REPORTAR	NORMAL	NO
PACIENTE 15	13 13.1 9.7	37.7 38.9 27.9	62,000 206,000 449,000	12,400 16,800 13,500	9,920 10,080 5,940	1,364 4,704 6,345	4% 12% 9%	ALT (TGP): 10, 7, 18, 17, 55, 73, 115 AST (TGO): 41, 21, 81, 43, 112, 176, 93 LDH: 465, 318, 406, 322, 415, 503, 304 FA: 186,253, 314, 380, 377, 327,378 GGT: 193	PCR: POSITIVO (02 y 12 SEP) NEGATIVO (25,27,28 SEP) FERRITINA: DIMERO D: 2,400, 2,573, 668 FIBRINOGENO: 157, 362, 242, 240	NORMAL	ASPECTO: CLARO COLOR: AMARILLO ERITROCITOS: NEGATIVOS ERITROCITOS CRENSADOS: NEGATIVOS BACTERIAS: NEGATIVAS LEUCOCITOS: 10 PMN Y MONONUCLEARES: NEGATIVOS

A continuación se describen los síntomas que se identificaron en 5 de los pacientes y que se atribuyen a pacientes con infección por SARS-CoV-2. Todos los pacientes cumplen con la definición actual para sospecha de transmisión vertical de SARS- CoV-2.

Es difícil poder determinar si estos síntomas son atribuibles a la COVID-19, ya que pacientes que dieron negativo también desarrollaron los mismos síntomas a pesar de que la extensión de la severidad de la enfermedad es difícil de describir dado la limitada literatura y que la mayoría de los recién nacidos tienen síntomas leves de la enfermedad. No obstante a continuación se describen los hallazgos en los cinco pacientes considerados por criterios diagnósticos con posible infección vía transmisión vertical por el virus SARS-CoV-2.

1. **Paciente 1:** se asocia la presencia de prematuridad, los cambios histopatológicos en placenta (malformación vascular fetal y corioamnioitis), alteraciones en la biometría hemática (neutrofilia y linfocitosis) y elevación del marcador proinflamatorio Dímero D. Desde el nacimiento requirió de ventilación mecánica con parámetros altos, el principal síntoma al nacimiento fue distrés respiratorio.
2. **Paciente 9:** Desde el nacimiento requirió de soporte ventilatorio mediante casco cefálico y oxígeno indirecto, el principal síntoma desde el nacimiento fue desaturación y polipnea. Los cambios histopatológicos en la placenta compatibles

con lo descrito en la literatura fueron malformación vascular materna con variaciones y placenta hipotrófica.

3. **Paciente 10:** biométrica hemática con presencia de linfopenia al nacimiento, elevación de lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina. Los cambios histopatológicos en la placenta compatibles con lo descrito en la literatura fueron malformación vascular materna con variaciones y placenta hipertrófica.
4. **Paciente 11:** los hallazgos compatibles con lo descrito en la literatura para sospecha de transmisión vertical fueron en la biometría hemática la presencia de neutrofilia con linfocitosis, la elevación de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil-transferasa. Los cambios histopatológicos en la placenta compatibles con lo descrito en la literatura fueron malformación vascular materna con variaciones, malformación vascular fetal y peso placentario hipertrófico.
5. **Paciente 15:** se describe en su evolución la presencia de linfopenia al nacimiento y posteriormente durante su evolución clínica linfocitosis en la biometría hemática, alteración de reactantes de fase aguda caracterizada por elevación de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil- transferasa y marcador proinflamatorio: proteína C reactiva positiva. Los cambios histopatológicos en la placenta compatibles con lo descrito en la literatura fueron malformación vascular fetal y peso placentario hipertrófico.

**CAPITULO IX**  
**DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo y observacional de las manifestaciones clínicas, hallazgos placentarios y evolución clínica de los pacientes involucrados, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes”, periodo comprendido de mayo 2020 a septiembre del 2020 logramos identificar que como se reporta en los estudios mas recientes, los principales síntomas comúnmente descritos en la población neonatal fueron de predominio respiratorio (taquipnea, distrés respiratorio, tos), los pacientes sintomáticos requirieron de ventilación mecánica, ventilación no invasiva u oxígeno por puntas nasales, probablemente mas relacionados con la prematurez, taquipnea transitoria y síndrome de distrés respiratorio que por neumonía por la COVID-19. letargia e inestabilidad térmica. Es difícil poder determinar si estos síntomas son atribuibles a la COVID-19, ya que pacientes que dieron negativo también desarrollaron los mismos síntomas. (3,10,13,14,15)

La presencia de neumotórax y requisición de ventilación con parámetros altos en dos de los cinco pacientes con desarrollo de síntomas, también se valora en un estudio por Munoz et al donde la potencial severidad de la sepsis tardía por SARS-CoV-2 se describe con manifestaciones de hipotensión, necesidad de ventilación mecánica con parámetros altos y alta incidencia de neumotórax. Esto a pesar de que la extensión de la severidad de la enfermedad es difícil de describir dado la limitada literatura y que la mayoría de los recién nacidos tienen síntomas leves de la enfermedad. (3)

De igual forma podemos apreciar que las placentas valoradas de madres que cursaron con infección por SARS-CoV-2 y cuyos hijos cursaron con sintomatología posiblemente atribuible a infección por la COVID-19 vertical, coincide con lo descrito en estudios de investigación, donde se refiere que las lesiones que mas se asocian a COVID son malformación vascular materna con sus variantes; malformación vascular fetal (cara materna y cara fetal); vasculopatía decidual; corioamnionitis; villitis o intervillitis; alteraciones del peso placentario (Hipotrófico, Hipertrófico).(16)



**CAPITULO X**  
**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Sofi MS, Hamid A, Bhat SU. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. *J.bsheal*. 2020; 2 (4): 217-225.
- 2.- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 2021.
- 3.- Vardhelli, V., Pandita, A., Pillai, A, et al. Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. *EJPE*. 2021; 180 (4): 1009-1031.
- 4.- Sistema Nacional De Investigación Panama, Hospital Luis Chico Fabrega Panama, Complejo hospitalario Dr AAM CSS Panama, Hospital Santo Tomas Panama, & Hospital Jose Domingo de Obaldia Panama. COVID-19 y embarazo. Revisión y actualización. *RPGO*, 2020; 66 (2): 1-8.
- 5.- Altendahl M, Afshar Y, de St. Maurice A, et al. Perinatal maternal-fetal/neonatal transmission of covid-19: A guide to safe maternal and neonatal care in the era of covid-19 and physical distancing. *NeoReviews* 2020; 21: e783–e794.
- 6.- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet* 2020; 4: 653-61.
- 7.- Wu Q, Xing Y, Shi L, et al. Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics* 2020; 1 (146): 1-6.
- 8.- Carrillo-Vega, M. F., Salinas-Escudero, G., García-Peña, C., et al. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. *PLoS*, 2020; 15 (9), 1-11.
- 9.- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat.Rev.* 2020; (19): 141-154

- 10.- Barrero-Castillero, A., Beam, K. S., Bernardini, L. B., et al, A. COVID-19: neonatal–perinatal perspectives. *J.Perinatol.* 2020.
- 11.- Hoang, A., Chorath, K., Moreira, A., et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *J.eclinm.* 2020; 24: 1-19.
- 12.- Ahmed, M., Advani, S., Moreira, A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *J.eclinm.* 2020; (26): 1-16.
- 13.- Lu, Q., & Shi, Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J. Med Virol.* 2020; (92): 564-567.
- 14.- Di Gennaro, F., Pizzol, D., Marotta, C., et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17 (8): 2-11.
- 15.- Trevisanuto, D., Cavallin, F., Cavicchiolo, M. E., et al. Coronavirus infection in neonates: A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; (0): 1-6.
- 16.-T. Yee Khong; Eoghan E. Mooney; Ilana Ariel; et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; (140): 698-713