



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**CARACTERIZACIÓN DE LA FIRMA GENÓMICA DE LA VIA DEL FACTOR
INDUCIBLE DE HIPOXIA 1 ALFA COMO BIOMARCADOR EN EL
DESENLACE DE PACIENTES COVID 19 EN EL PERIODO PERINATAL**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

ERIK MANUEL LÓPEZ ACERO

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en
Neonatología

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Asesora de Tesis



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Asesora Metodológica



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

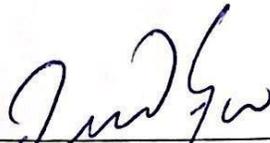
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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:

"CARACTERIZACIÓN DE LA FIRMA GENÓMICA DE LA VIA DEL FACTOR
INDUCIBLE DE HIPOXIA 1 α COMO BIOMARCADOR EN EL DESENLACE
DE PACIENTES COVID 19 EN EL PERIODO PERINATAL"



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Asesor (a) Metodológico (a)
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

CONTENIDO

RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCION.....	6
1.1 MARCO TEORICO.....	8
1.2 ANTECEDENTES.....	11
1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	12
1.5 HIPÓTESIS.....	13
1.5.1 OBJETIVOS.....	13
1.5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	13
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
2.1 TIPO DE ESTUDIO.....	13
2.2 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	13
2.3 UNIDAD DE ESTUDIO.....	13
2.4 LIMITE.....	13
2.5 MUESTRA.....	14
2.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
2.6.1 CRITERIOS DE INCLUSION.....	14
2.6.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.....	14
2.7 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	14
2.8 TÉCNICA O PROCEDIMIENTO.....	16
2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
RESULTADOS.....	18
4. DISCUSION.....	20
5. CONCLUSIONES.....	21
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
7. ANEXOS.....	25

RESUMEN

OBJETIVO: Caracterizar la firma genómica de la vía del Factor Inducible de Hipoxia 1 alfa (HIF-1 α) como biomarcador de desenlace de COVID-19 en los recién nacidos y las madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes entre el 1 de abril al 31 de mayo de 2021.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo, analítico, de todas las pacientes embarazadas con prueba de PCR SARS-CoV-2 positiva o indeterminada y sus recién nacidos que ingresaron al Servicio de Toco Cirugía y Urgencias COVID del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

RESULTADOS: Se analizaron los resultados de 20 recién nacidos y madres embarazadas con prueba positiva o indeterminada de PCR-SARS-CoV-2, edad materna promedio de 27.5 años de edad, con patologías como hipotiroidismo, trastorno depresivo, toxicomanías, hipertensión arterial crónica, dermatomiositis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide diabetes e hipertensión gestacional.

La vía de nacimiento fue la abdominal en el 80 % de los nacimientos y el sexo en recién nacidos que predominó fue el femenino con 12 bebés (60%), 20% de los bebés fueron prematuros tardíos (34.2-36.2 sdg), el 80% recién nacidos a término (37.1-40.5 sdg).

Se hospitalizaron 6 recién nacidos (30%), uno por gastrosquisis y otro recién nacido por cardiopatía compleja, las otras causas de hospitalización más frecuente fueron: hiperbilirrubinemia en 3 bebés (15%), otras de las patologías que presentaron fueron sepsis, síndrome de distres respiratorio, síndrome de adaptación pulmonar y choque séptico.

De las veinte pacientes embarazadas a las que se les realizó PCR-SARS-CoV-2 solo 14 (70%) de ellas salieron positivas y 6 (30%) negativas, ya que un criterio para hacerle prueba de PCR SARS-CoV-2 al recién nacido fue que el resultado de la mamá fuera positiva por lo que solo se realizaron 14 pruebas de PCR SARS-CoV-2 en los bebés, de las cuales 6 (30%) con resultado positivo y 8 (40%) con resultado negativo y 6 (30%) recién nacidos no se les realizó prueba para covid, concluyendo que de las mamás con PCR positiva el 42.8% de sus hijos presentaron infección por SARS-CoV-2.

Se obtuvieron 5 polimorfismos y de cada 1 de estos 20 genotipos y 40 alelos en las madres y en los recién nacidos, al final se lograron obtener 95 genotipos y 190 alelos en las madres y 99 genotipos y 198 alelos en los recién nacidos.

El genotipo más frecuente en la madre fue T/T (25) y en el bebé C/C (38) y en general C/C (57), el genotipo menos frecuente en la madre fue A/G (4) y en el bebé G/A (0) y en general G/A (2) y A/G (2), el alelo más frecuente en la mamá fue la timina (63) y en el recién nacido la citosina (91) y en general la citosina (142), el alelo menos frecuente en la madre fue la adenina (30) y en el recién nacido de guanina (14) y en general la adenina (56), se encontró X² de 19.26 y una P de 0.0037.

CONCLUSIONES: Es importante no dejar a un lado la parte genética, ya que de este estudio como de otros que ya se han hecho se pueden obtener resultados muy alentadores, por lo que se sugiere continuar estudiando la firma genómica de la vía del Factor Inducible de Hipoxia 1 alfa como biomarcador como desenlace de COVID 19 en los recién nacidos y las madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", de momento el estudio no establece significancia estadística por el hecho de contar con un número de pacientes pequeño, sin embargo en un futuro se prevé que tenga un impacto muy importante al encontrar estrategias de prevención, diagnóstico, clínica y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

PALABRAS CLAVE: genotipo, alelo, polimorfismo, factor inducible de hipoxia, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To characterize the genomic signature of the hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) pathway as a biomarker of COVID-19 outcome in newborns and mothers infected with SARS-CoV-2 during pregnancy cared for in the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes" between April 1 to May 31, 2021.

MATERIAL AND METHODS. An observational, cross-sectional, prospective, analytical study was carried out of all pregnant patients with a positive or indeterminate SARS-CoV-2 PCR test and their newborns who were admitted to the COVID Surgery and Emergency Department of the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes.

RESULTS: The results of 20 newborns and pregnant mothers with a positive or indeterminate PCR-SARS-CoV-2 test were analyzed, average maternal age of 27.5 years of age, with pathologies such as hypothyroidism, depressive disorder, drug addiction, chronic arterial hypertension, dermatomyositis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, diabetes, and gestational hypertension.

The route of birth was abdominal in 80% of births and the sex in newborns that predominated was female with 12 babies (60%), 20% of the babies were late preterm (34.2-36.2 sdg), 80 % term newborns (37.1-40.5 sdg).

6 newborns (30%) were hospitalized, one for gastroschisis and another newborn for complex heart disease, the other most frequent causes of hospitalization were: hyperbilirubinemia in 3 babies (15%), other pathologies that presented were sepsis, syndrome of respiratory distress, pulmonary adaptation syndrome and septic shock.

Of the twenty pregnant patients who underwent PCR-SARS-CoV-2, only 14 (70%) of them were positive and 6 (30%) negative, since a criterion for performing the SARS-CoV-2 PCR test the newborn was that the mother's result was positive, so only 14 SARS-CoV-2 PCR tests were performed in the babies, of which 6 (30%) with a positive result and 8 (40%) with a result negative and 6 (30%) newborns were not tested for covid, concluding that of the mothers with positive PCR, 42.8% of their children had SARS-CoV-2 infection.

5 polymorphisms were obtained and of each 1 of these 20 genotypes and 40 alleles in mothers and newborns, in the end 95 genotypes and 190 alleles in mothers and 99 genotypes and 198 alleles in newborns were obtained.

The most frequent genotype in the mother was T / T (25) and in the baby C / C (38) and in general C / C (57), the least frequent genotype in the mother was A / G (4) and in the baby G / A (0) and in general G / A (2) and A / G (2), the most frequent allele in the mother was thymine (63) and in the newborn, cytosine (91) and in In general, cytosine (142), the least frequent allele in the mother was adenine (30) and guanine (14) in the newborn and, in general, adenine (56), X² of 19.26 and a P of 0.0037 were found.

CONCLUSIONS. It is important not to leave aside the genetic part, since from this study, as from others that have already been done, very encouraging results can be obtained, so it is suggested to continue studying the genomic signature of the hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) pathway. alpha as a biomarker as an outcome of COVID 19 in newborns and mothers infected by SARS-CoV-2 during pregnancy treated at the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes", at the moment the study does not establish statistical significance for the The fact of having a small number of patients, however in the future is expected to have a very important impact when finding prevention, diagnosis, clinical and treatment strategies for SARS-CoV-2 infection.

KEY WORDS: genotype, allele, polymorphism, hypoxia-inducible factor, SARS-CoV-2.

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace más de un año el estado de la salud de la población mundial ha estado comprometido por la presencia del virus SARS-CoV-2, el cual produce la enfermedad por Coronavirus (COVID-19), causando tan solo en nuestro país 2.412.810 de contagios y 223.507 muertes en la población mexicana hasta el día de hoy.

Cabe resaltar que el estado de salud de la población continua en riesgo ya que aún de haber contraído la enfermedad anteriormente y/o estar vacunados no garantiza al 100% el no volverse a contagiar y no predice la gravedad del cuadro clínico que se pueda presentar.

Por otro lado, las estabildades de los órganos públicos de salud han sido afectados de manera importante por la gran cantidad de intervenciones que pueden llegar a requerir los pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Ante la diversidad de eventos fisiopatológicos de compromiso respiratorio, inflamación, tromboembolismos e hipoxia, así como de los tipos de desenlace que puede presentar la enfermedad de COVID-19 resulta inimaginable dejar de lado al factor genético como un factor de riesgo que prediga la severidad de la enfermedad.

Por lo tanto, es fundamental buscar estrategias personalizadas y de precisión que mitiguen la agresividad de la enfermedad, así como mejores mecanismos de diagnóstico y pronóstico de desenlace que esta infección causa en la población mexicana.

Por lo que, considerar el factor genético como un factor de riesgo, podría suponer una estrategia para el diagnóstico de desenlace, si analizamos las variantes génicas y epigenéticas de un factor de transcripción maestro que regule la transcripción de múltiples genes que participen en los eventos fisiopatológicos descritos en los pacientes COVID-19.

1.1 MARCO TEÓRICO

La enfermedad por COVID-19, es una enfermedad infecciosa respiratoria ocasionada por el virus SARS-CoV-2, el cual es un coronavirus b, con una homología del 80% con el SARSCoV-1 (el agente que causa el síndrome de dificultad respiratoria aguda o SARS) y una homología aún mayor con algunos coronavirus de murciélago, lo que sugiere un origen zoonótico. (4)

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 tiene una apariencia de “corona” en la microscopía electrónica causada por las proyecciones de la glicoproteína en punta (S) de la envoltura. La proteína S regula la unión a las células epiteliales humanas a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) -2, que se distribuye ampliamente por todo el epitelio del tracto respiratorio humano y también es el objetivo del SARS-CoV-1. El SARS-CoV-2 es más transmisible que el SARS-CoV-1, lo que puede ser el resultado de una unión más fuerte al receptor ACE-2 (2) y una transmisión más eficaz del virus desde huéspedes asintomáticos y sintomáticos. (4)

La transmisión ocurre principalmente a través de gotitas respiratorias, aunque la transmisión por contacto y por el aire puede ocurrir en menor grado, en la etapa neonatal se ha observado que la transmisión horizontal es mayor que la vertical y se puede presentar desde un cuadro asintomático hasta un cuadro clínico con fiebre, letargia, taquicardia, hipotensión, taquipnea, retracciones intercostales y subcostales, vómitos y diarrea, en los casos más graves se puede complicar con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de enfermedad respiratoria aguda, síndrome de falla orgánica múltiple, así como tromboembolismo venoso y arterial, además de coagulación intravascular diseminada. (4,12)

Hay 3 posibles mecanismos de transferencia materna del SARS CoV-2 al bebé:

1. Transmisión intrauterina a través de la diseminación hematológica transplacentaria o partículas virales en el líquido amniótico que son ingeridas o inhaladas por el feto.
2. Transmisión intraparto después de la exposición a secreciones o heces maternas infectadas alrededor del momento del nacimiento.
3. Transmisión posparto de una madre, un miembro de la familia o un trabajador de la salud infectados, la transmisión de una madre infectada es más probable por las secreciones respiratorias y menos probable por la leche materna. (4)

En las mujeres embarazadas con enfermedad por coronavirus (COVID-19) aumenta la probabilidad de ser ingresadas a Unidades de Cuidados Intensivos y requerir ventilación mecánica aumentando el riesgo de muerte, en comparación con las mujeres embarazadas y no embarazadas que no tiene infección por COVID-19, estos hallazgos pueden estar relacionados con cambios fisiológicos del embarazo, como aumento de la frecuencia cardíaca y consumo de

oxígeno, cambio en la inmunidad, reducción de la capacidad pulmonar secundaria al desplazamiento diafragmático ascendente y mayor riesgo de tromboembolismo. (4)

Al igual que las mujeres no embarazadas, las mujeres embarazadas con COVID-19 presentan tos (50%), fiebre (32%), mialgia (37%) y dificultad para respirar. Además de los síntomas respiratorios, la placenta puede verse afectada en COVID-19 aunque la posibilidad de transmisión vertical parece baja, la infección placentaria puede afectar potencialmente al feto. (4)

Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 se han identificado tres mecanismos fisiopatológicos;

1) una potente respuesta inflamatoria mediada por células de la respuesta inmune innata que se acompaña de una baja respuesta antiinflamatoria.

2) una pérdida de la homeostasis de coagulación que se acompaña con trombosis diseminada

3) finalmente un estado de hipoxemia e isquemia que se ve acompañado de una falta de re-oxigenación de células y tejidos.

Por consiguiente si consideramos el factor genético como un factor de riesgo, existen muy pocos genes que pudieran participar de manera directa o indirecta en los 3 eventos fisiopatológicos ya descritos, sin embargo, hemos identificado que el Factor transcripcional Inducible por Hipoxia tipo 1 (HIF-1 α) que se une a la región promotora de genes que contienen el Elemento de Respuesta a Hipoxia (HRE), regula la transcripción de más de 98 genes que participan en la inflamación, re-oxigenación, eritropoyesis, angiogénesis, metabolismo de hierro, migración celular, vasodilatación y el metabolismo anaerobio. (7,15,19)

El Factor Inducible de Hipoxia- 1 α es un heterodímero con dos subunidades HIF-1 α de 120 kDa sensible al oxígeno y HIF- β 1 también conocido como Translocador Nuclear de Receptor de Aril hidrocarburos (ARNT) de 91-94 kDa expresado constitutivamente e independiente de la disponibilidad del oxígeno y es estable en condiciones de normoxia. Existen tres isoformas de HIF α conocidas: HIF-1 α , HIF 2 α y HIF-3 α . La subunidades α son proteínas que tienen una estructura de helix loop-helix (bHLH), característica de varias familias de factores transcripcionales cuya actividad se regula por dimerización de sus subunidades, siendo en este caso esencial para su interacción con HIF-1 β . El HIF-1 α al haber baja concentración de oxígeno y de hierro intracelular impide que la propil-4-hidroxilasas (PDH4) y la FTH1 oxiden los residuos de prolina de HIF-1 α e impide que este sea señalado por la E ligasa Von Hippel-Lindau (pVHL) para ser ubiquitinado por la ubiquinasa E2 y sea degradado en el proteosoma. HIF-1 α contiene dos dominios de transactivación en los terminales amino y carboxilo así también un

dominio de degradación dependiente de oxígeno (ODD) que contiene dos residuos de prolina que regula su estabilidad dependiente del oxígeno.

Por lo tanto, se promueve la translocación y dimerización de HIF- 1 α con HIF-1 β al núcleo celular donde se estabiliza con las proteínas CBP y p300 para así poder transcribir sus más de 98 genes blancos; no obstante, no solo los agentes químicos como el oxígeno y fierro pueden activar a HIF-1 α , también lo puede hacer la IL-6 y TGF-beta que se han encontrado incrementados en los sueros de los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Una reducción en los niveles de oxígeno produce estabilización de HIF-1 α , siendo una de las respuestas a la hipoxia. Las otras isoformas tienen otras funciones específicas. HIF- α 2 desempeña un papel clave en la hipoxia crónica mientras que HIF- α 3 actúa como regulador negativo de HIF-1 α y HIF- 2 α . (1,7,10,18)

Mecanismos por los que HIF- 1 α podría modular la inflamación en pacientes COVID -19, el mecanismo clásico de inflamación debería estar regulado por un fino balance entre las células efectoras (Macrófagos M1, linfocitos T y Linfocitos B) que producen citocinas (IFN-a, IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNFa), quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) pro-inflamatorias y células reguladoras del sistema inmune (Linfocitos T reguladores y Macrófagos M2) que producen moléculas anti-inflamatorias (IL-10, IL-4, IL13, CTL-4 y TGFb). (3,15)

Sin embargo, en los pacientes infectados con SARS-CoV-2, se ha identificado un incremento de IL-6, IFN-a y CCL5, CXCL8, CXCL-10 en el suero de pacientes que presentan la forma más grave de la enfermedad. Cuando hay una tormenta de citocinas se impide la resolución de la inflamación y se genera falla multiorgánica que conduce a la muerte del paciente COVID-19. Cabe resaltar que varias de las moléculas pro-inflamatorias presentes en la tormenta de citocinas de los pacientes COVID-19, así como de mediadores anti-inflamatorios contienen el HRE por lo que son inducidos por HIF- 1 α , entre estos destacan; la IL-6, CTLA4, PD-L1, CXCL8, HLA-G, CXCR-4, CCL5, SCGB3A1. Mecanismos por los que HIF- 1 α podría modular trombosis, coagulación y anemia en pacientes COVID-19. (3,15)

Los agentes infecciosos como SARS-CoV-2 activan la coagulación y por ende el consumo de factores de coagulación, elevando el dímero D, el tiempo de protrombina y causando trombocitopenia y disminución del fibrinógeno. Finalmente se ha identificado claramente que en la gran mayoría de los pacientes existe un estado de anemia y disminución de la concentración de hemoglobina por lo que se disminuye la afinidad por el oxígeno generando condiciones de hipoxemia en los tejidos. Estas condiciones fisiológicas de trombosis, coagulación y anemia, podrían estar reguladas por HIF- 1 α quien no solo induce la formación de redes extracelulares protrombóticas de neutrófilos, sino que también regula la expresión de los genes; PAI1 y TF, PDGF-AB, TGFb que favorecen la formación de trombos;

de EPO, TF, TFR y CP que favorecen la eritropoyesis, de los genes VEGFa, HO-1, BNIP3, FLT1, PGF, ANGTP2, ET-1, ET-2, NOS2 y ABL2 que favorecen la angiogénesis y vasodilatación, con la intención de restaurando las concentraciones de hemoglobina y por ende el estado de hipoxemia ocasionado por la anemia.

Adicionalmente existen al menos una decena más de genes que son regulados por HIF 1 α , lo que pone de manifiesto la versatilidad de sistema HIF 1, lo que nos motiva a pensar si las variantes de los genes que inducen la actividad de HIF- 1 α , así como los que regulan, pudieran estar asociados con el pronóstico de desenlace de COVID-19 en los recién nacidos hijos de madre con infección por SARS-COV-2. (3,15,19).

1.2 ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido una amenaza global, actualmente ya se extendió por todo el mundo, ha causado una gran preocupación pública por la severidad en que puede presentarse, por lo que se han buscado diferentes estrategias que ayuden a conocer mejor la enfermedad al estudiar el factor genético como factor de riesgo en el desenlace de la enfermedad que a pesar de que hay pocos estudios, se han encontrado cambios moleculares detectados en pacientes graves por infección por SARS-CoV-2, que pueden ser pistas diagnósticas y terapéuticas útiles contra la enfermedad.

En China, un estudio realizado en el año 2020, presentó una investigación proteómica y metabolómica sistemática de muestras en suero de múltiples grupos de pacientes COVID-19 y grupos de control, demostramos el potencial al identificar pacientes con COVID-19 que eventualmente pueden convertirse en casos graves según el análisis de un panel de proteínas y metabolitos séricos, ofreciendo una visión panorámica de los cambios moleculares sanguíneos inducidos por la infección por SARS-CoV-2, que pueden proporcionar pistas diagnósticas y terapéuticas útiles en la batalla en curso contra la pandemia de COVID-19. (3)

Otro estudio presentado en China en Octubre de 2020, en donde se centra en las principales características fisiopatológicas: hipoxia y tormenta de citocinas, que son el prelude de la insuficiencia orgánica múltiple y letalidad. Se discutió un posible vínculo entre la activación del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) y la entrada celular del SARS CoV-2, además de que las dianas proteicas de HIF-1 α están involucradas con la activación de la expresión de citocinas proinflamatorias y el subsecuente proceso inflamatorio, planteando la hipótesis de una utilidad potencial del llamado "condicionamiento hipóxico" para activar la señalización citoprotectora inducida por HIF-1 α para reducir la gravedad de la enfermedad y mejorar la función de órganos vitales en pacientes con COVID 19, sugiriendo más investigaciones sobre los mecanismos moleculares relacionados con la hipoxia, a partir de los cuales pueden desarrollar terapias dirigidas para mejorar el manejo de COVID-19. (15)

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por SARS-CoV-2 ha tenido gran impacto a nivel mundial desde que inició la pandemia hasta el día de hoy, ya que al ser un virus nuevo y desconocer el comportamiento de la enfermedad no se ha logrado entender por completo el desenlace en cada individuo, durante el año 2020 y lo que va del 2021 se han logrado realizar diferentes investigaciones y la mayoría de ella en relación con la sintomatología, diagnóstico y tratamiento, sin embargo el grupo de estudio no han sido los neonatos por lo que aún se desconoce más información sobre la evolución de la enfermedad en este grupo etario, además hemos notado el incremento importante de morbi-mortalidad en nuestro instituto desde el inicio de la pandemia y en gran parte con infección por SARS-CoV-2.

Es importante no dejar a un lado la parte genética, ya que en otros estudios se han obtenido resultados alentadores a parte del diagnóstico y tratamiento, se han podido identificar pacientes con COVID-19 que eventualmente pueden convertirse en casos graves de la enfermedad, por lo que se plantea la siguiente pregunta ¿Cuáles son las características de la firma genómica de la vía del Factor Inducible de Hipoxia 1 alfa como biomarcador de desenlace de COVID-19 en los recién nacidos y las madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”?

1.4 JUSTIFICACIÓN

Ante la gravedad de la pandemia que está enfrentando México y el mundo, y los eventos fisiopatológicos que están marcando la gravedad y desenlace de la enfermedad por COVID-19, además de los enigmas que se tienen de esta enfermedad y en especial en neonatos se busca que la caracterización de una huella genética pueda predecir el desenlace de esta, se vuelve de gran importancia para abordar de manera precisa y con antelación las medidas sanitarias pertinentes.

Así mismo que los procesos de inflamación, trombosis y coagulación que presentan los pacientes COVID-19 característicos de la enfermedad, pudieran tener una explicación en las variantes de los genes que se inducen, regulan y transcriben en la vía de señalización del Factor Inducible de Hipoxia 1 α .

Cabe destacar que el perfil genético identificado se podría transferir al sector salud y en un futuro ser usado como algoritmo para la toma de decisión del abordaje terapéutico, lo que evitaría la sobrecarga de los hospitales y disminuiría los costos para el sector salud.

1.5 HIPÓTESIS

En los recién nacidos y las madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo que se identificó la presencia del genotipo de la vía del Factor Inducible de Hipoxia 1 alfa tienen un desenlace más grave en comparación con los que no lo tienen.

1.6 OBJETIVOS

Caracterizar la firma genómica de la vía del Factor Inducible de Hipoxia 1 alfa como biomarcador de desenlace de COVID-19 en los recién nacidos y las madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes

1.6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la presencia de infección por SARS-CoV-2 en las mujeres durante el embarazo y en el neonato a las 24 horas de nacimiento atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes.

Estimar la frecuencia genotípica y alélica de los genes de la vía de HIF1 alfa en las mujeres y en los neonatos infectados y no infectados con SARS-CoV-2.

Conocer las variantes génicas de la vía de HIF1 alfa de acuerdo con el desenlace de la infección por SARS-CoV-2 en las mujeres durante el embarazo y en el neonato atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, prospectivo, analítico.

2.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Servicio de Toco Cirugía y Urgencias COVID del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

2.3 UNIDAD DE ESTUDIO

Todas las pacientes embarazadas con prueba de PCR SARS-CoV-2 positiva o indeterminada y sus recién nacidos que ingresan al Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

2.4 LÍMITE

1° de abril al 31 de mayo de 2021

Resultados de Genotipo realizados durante el periodo de estudio.

2.5 MUESTRA

Todas las mujeres embarazadas y recién nacidos que cuenten con resultado de genotipo durante el periodo de estudio. Esto debido a que la captación de los casos depende del comportamiento de la pandemia.

2.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Cualquier edad

Que la atención del parto fuera en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Que al Recién Nacido se les realizará PCR a las 24 horas del nacimiento

Que aceptaran participar en el estudio

2.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Que no se contara con los resultados de estudio genético completo.

2.7 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Tipo de variable y escala de medición
Individuo de estudio		1. Madre 2. Recién Nacido	Cualitativa Nominal
Polimorfismos	Cuando más de un alelo ocupa el locus de ese gen dentro de una población.	1. RS12406290 2. RS129626 3. RS1346902 4. RS11549465 5. RS2057482 6. RS516651	Cualitativa Nominal
Genotipo	Conjunto de genes que existen en el núcleo celular de cada individuo	1.- C/C 2.- C/T 3.-A/A 4.- G/G 5.- A/G 6.- C/T	Cualitativa Nominal

		7.- T/T 8.- C/C 9.- G/A	
ALELO	Cada una de las maneras en que puede manifestarse un carácter o un gen	1. (A) Adenina 2. (C) Citosina 3. (G) Guanina 4. (T) Timina	Cualitativa Nominal
PCR SARS-CoV-2	Es la prueba para detectar la presencia del virus	1.- Positivo 2.- Negativo	Cualitativa Nominal
Sintomatología del COVID-19	Conjunto de síntomas que son característicos de alguna enfermedad	1.- Asintomático 2.- Sintomático estable 3. Grave hospitalizado	Cualitativa Nominal
Desenlace	Final de una acción o suceso	1. Vida 2. Muerte	Cualitativa Nominal
Edad de la madre	Años cumplidos al momento del estudio	Años	Cuantitativa discontinua
Sexo del Recién Nacido	Género del recién nacido	1. Femenino 2. Masculino	Cualitativa Nominal
Peso del Recién Nacido	Medida resultante que ejerce la gravedad terrestre sobre el cuerpo en el recién nacido	. Peso bajo al nacimiento . Peso grande al nacimiento . Peso Adecuado	Cualitativa Nominal
Diagnóstico del Recién Nacido	Proceso patológico que tras el estudio pertinente y según criterio facultativo, se considera la causa o motivo de hospitalización de recién nacido	Diagnóstico	Cualitativa nominal

Edad gestacional	Edad del RN desde el primer día de la última menstruación al día del nacimiento	1.- Pretérmino 2.- Término 3.- Postérmino	Cualitativa nominal
Índice de masa corporal de la madre	Relación entre el peso y la estatura en la embarazada según la OMS	1.- Normal 2.- Sobrepeso 3.- Obesidad	Cuantitativa nominal
Método de nacimiento	Proceso por el cual se realiza el alumbramiento	1.- Cesárea 2.- Parto	Cualitativa nominal

2.8 TÉCNICA O PROCEDIMIENTO

Para este estudio se reclutaron durante 2 meses pacientes embarazadas que ingresaron a los servicios de salud confirmadas a SARS-CoV-2 o indeterminada por medio de la prueba de RT-PCR en tiempo real y que decidieron participar de manera voluntaria mediante la firma del consentimiento informado en este proyecto. Así mismo se les manifestó que el tipo de riesgo es mínimo y que sus datos serán empleados de forma anónima.

Dependiendo del curso y magnitud de la enfermedad, los pacientes tanto madre e hijo se estratificaron en 3 grupos de estudio: asintomático, sintomático estable y grave hospitalizado.

Se obtuvieron datos clinimétricos de la historia clínica de los pacientes como; edad, talla, peso, sexo, manifiesto de comorbilidades y patologías específicas, en el neonato se incluye el perímetro cefálico.

Se recolectaron datos de las pruebas de laboratorio como: dímero D, TP, TTPa, TT, Fibrinógeno, biometría hemática: Hb, Hto, VCM, CHCM, reticulocitos, leucocitos, neutrófilos, monocitos, recuento plaquetario, grupo sanguíneo, electrolitos séricos, Glucosa, Hierro, LDH, Captación de hierro, porcentaje de saturación de hierro, albúmina, GGT, inmunoglobulina G, inmunoglobulina M, TGO, TGP y el perfil de lípidos, resultado de prueba PCR SARS COVID 19, aunque no todos contaban con todos los estudios antes comentados e incluso ningún paciente contaba con todos los estudios comentados.

Finalmente, se recolectaron además de lo mencionado datos en los recién nacidos como días de estancia intrahospitalaria, diagnósticos al egreso, si requirió ventilación mecánica y estancia en unidad en cuidados intensivos neonatales.

Posteriormente se recolectó sangre en la mamá al ingreso y egreso por venopunción 5 ml de sangre periférica en un tubo lila que contenga 7.2 mg de EDTA como anticoagulante y 5

ml más de sangre se colectó en un tubo amarillo (con gel aislante) para la obtención de suero que se usará para la generar una seroteca. En el neonato se colectó sangre remanente de cordón umbilical tanto en el tubo EDTA y tubo amarillo) el primero del cual se aislará el ADN. Posteriormente los tubos amarillos fueron centrifugados a 2500 rpm por 15 minutos (VanGuard V6000 de Smith Kline Beecham) y el suero, el plasma y la sangre remanente fue alicuotada y almacenada a 80°C hasta el momento de uso.

Extracción de ADN: El ADN genómico se extrajo a partir de 250 uL del concentrado leucocitario de la sangre siguiendo las indicaciones del kit comercial QIAmp DNA® Blood

Mini Kit (QIAGEN). Posteriormente se evaluó la concentración y la pureza del mismo utilizando un sistema de espectrofotometría de micovolumen Nanodrop. A partir de la muestra stock se realizaron alícuotas de trabajo a una concentración final de 50 ng/μL, las cuales se almacenaron a -80°C hasta el día del ensayo de genotipificación.

Selección de SNPs candidatos A partir de información arrojada por bases de datos como 1000 Genomes Project (Ensembl) y Gene Cards (Human Gene Database), se seleccionaron 128 SNPs de 30 genes relacionados con la vía de HIF1/2 alfa, de los cuales se verificó que la prevalencia en población mexicana fue por arriba del 1% y que ya fueron reportados en fuentes públicas (PubMed) o identificados en hallazgos epidemiológicos.

Genotipificación por el Sistema Open Array qPCR Se diseñó un arreglo de baja densidad de 128 SNPs (TaqMan OpenArray™ Genotyping) de 4 SNPs de cada uno de los 30 genes regulados por HIF1/2 alfa que tuvieron una relación con los eventos fisiopatológicos descritos en los pacientes COVID-19, así como 8 SNPs de ancestría. Posteriormente, bajo el principio de PCR en Tiempo Real (qPCR) se generaron los amplicones que incluían a las variantes de dichos SNPs, y en donde las sondas TaqMan® contenidas en el arreglo hibridaron de manera específica con cada una de éstas variantes. La discriminación alélica de cada paciente se realizó en equipo QuantStudio 12 K Flex (Applied Biosystems) bajo el protocolo sugerido por el fabricante. Posteriormente se determinó el genotipo correspondiente a los pacientes y grupo de contraste mediante el programa TaqMan Genotyping Software v1.0 y se realizó el análisis estadístico.

Frecuencias genotípicas y alélicas. Se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) mediante el cálculo del coeficiente de endogamia haciendo 1000 permutaciones en el software Genetix. El cálculo de las frecuencias genotípicas de los polimorfismos en los grupos de estudio se realizó por cuenta directa a través de tres modelos de herencia (Codominante, dominante y recesivo).

2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información fue capturada en una base de datos en formato Excel, la información fue analizada en el programa estadístico EPIINFO. Se realizó un análisis descriptivo, obteniendo medidas de frecuencia absolutas y relativas, medidas de resumen para las variables cuantitativas. Se compararon las frecuencias genotípicas y alélicas entre los casos positivos y negativos a SARS-Cov2, entre los casos leves y severos de COVID-19, utilizando X^2 con valor de $p=0.05$ para establecer significancia estadística.

2.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es un estudio clasificado con riesgo mínimo ya que se requiere extracción de sangre por venopunción en las pacientes embarazadas, todos los datos fueron de uso confidencial y solo para fines de la investigación.

3. RESULTADOS

Se analizaron los resultados de 20 recién nacidos y madres embarazadas con prueba positiva o indeterminada de PCR-SARS-CoV-2 durante el periodo de 1 de abril al 31 de mayo de 2021. La edad materna mínima fue de 20 años y la máxima de 45 años con una media de 27.5 años de edad. Tabla 1

La mayoría de las madres contaban con patologías de base e incluso algunas de ellas con varias patologías en las que predominaron el hipotiroidismo, trastorno depresivo y toxicomanías presentes en el 20% de las embarazadas, también hipertensión arterial crónica, dermatomiositis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, además diabetes e hipertensión gestacional. Tabla 2

Uno de los datos importantes recabados en la historia clínica fue el índice de masa corporal (IMC) en donde se encontró que 6 embarazadas se encontraban IMC normal, 8 con sobrepeso y 6 con algún grado de obesidad, nada nuevo a lo ya conocido en la población mexicana ya que nos encontramos entre los países con más sobrepeso y obesidad. Tabla 3

La vía de nacimiento que predominó fue la abdominal en el 80 % de los nacimientos y la vía vaginal solo el 20% el cual continua por arriba de los estándares reportados anteriormente. Tabla 4

En lo referente al recién nacido el sexo que predominó fue el femenino con 12 bebés (60%) y del sexo masculino 8 bebés (40%). Tabla 5

La edad gestacional forma un papel muy importante en donde obtuvimos que el 20% de los bebés fueron prematuros tardíos (34.2-36.2 sdg), el 80% recién nacidos a término (37.1-40.5 sdg) y no hubo ningún recién nacido postérmino, como dato ya bien conocido el factor de la

edad gestacional juega un papel muy importante ya que el solo hecho de serlo aumenta la morbimortalidad en todos los casos. Tabla 6

Se hospitalizaron 6 recién nacidos (30%), uno por gastrosquisis y otro recién nacido por cardiopatía compleja, las otras causas de hospitalización más frecuente fueron: hiperbilirrubinemia en 3 bebés (15%), otras de las patologías que presentaron fueron sepsis, síndrome de distres respiratorio, síndrome de adaptación pulmonar y choque séptico. Tabla 7

De las veinte pacientes embarazadas a las que se les realizó PCR-SARS-CoV-2 solo 14 (70%) de ellas salieron positivas y 6 (30%) negativas, ya que un criterio para hacerle prueba de PCR SARS-CoV-2 al recién nacido fue que el resultado de la mamá fuera positiva por lo que solo se realizaron 14 pruebas de PCR SARS-CoV-2 en los bebés, de la cuales 6 (30%) con resultado positivo y 8 (40%) con resultado negativo y 6 (30%) recién nacidos no se les realizó prueba para covid, concluyendo que de las mamás con PCR positiva el 42.8% de sus hijos presentaron infección por SARS-CoV-2. Tabla 8

Se obtuvieron 20 muestras sanguíneas de la madre y 20 muestras de cordón umbilical de las que se estudiaron los genes de la vía del factor HIF 1 alfa, se obtuvieron 5 polimorfismos y de cada 1 de estos 20 genotipos y 40 alelos en las madres y en los recién nacidos, al final se lograron obtener 95 genotipos y 190 alelos en las madres y 99 genotipos y 198 alelos en los recién nacidos ya que al procesar algunas muestras no mostraron el resultado final.

El polimorfismo (RS11549465) presentó el mismo genotipo T/T en las madres e hijos tanto en positivos y negativos se encontró una X2 de 0 y una P 1 sin establecer significancia estadística. Tabla 9

Otros de los polimorfismos (RS2057482) en la mamá estuvo presente el genotipo (C/T) tanto con PCR-SARS-CoV-2 positivas y negativas y en recién nacidos no estuvo presente, al igual en los bebés estuvo presente un genotipo (T/T) con prueba negativa solamente, pero en las madres no estuvo presente, encontrando una X2 de 0 y una P 1 sin establecer significancia estadística. Tabla 10

El genotipo más frecuente en la madre fue T/T (25) y en el bebé C/C (38) y en general C/C (57), el genotipo menos frecuente en la madre fue A/G (4) y en el bebé G/A (0) y en general G/A (2) y A/G (2), el alelo más frecuente en la mamá fue la timina (63) y en el recién nacido la citosina (91) y en general la citosina (142), el alelo menos frecuente en la madre fue la adenina (30) y en el recién nacido de guanina (14) y en general la adenina (56), se encontró X2 de 19.26 y una P de 0.0037 sin establecer significancia estadística. Tabla 11

4. DISCUSION

En este estudio realizado durante 2 meses las pacientes embarazadas mostraron interés desde un inicio ya que estaban conscientes de hay muchos enigmas de esta enfermedad que continuará en estudio por mucho tiempo.

En nuestro instituto al ser un hospital de tercer nivel atiende a pacientes de cualquier edad, con índice de masa corporal en sobrepeso y obesidad, patologías de base y antecedentes prenatales importantes, que por este hecho hacen que sea un embarazo de riesgo, además de agregarse la infección por el virus del SARS-CoV-2.

La resolución vía cesárea fue más alta comparada con resultados que hay en otros estudios en embarazadas no infectadas por el virus del coronavirus, además el sexo femenino en los recién nacidos continúa siendo mayor en una relación 1.5:1 al sexo masculino, la interrupción del embarazo fue pretérmino tardío en un 20% de los nacimientos lo cual puede incrementar aún más la mortalidad sin embargo en este estudio no hubo ningún caso de muerte y tampoco de los 6 recién nacidos que fueron hospitalizados ninguno resultó con prueba de SARS-CoV-2 positiva por lo que no se puede considerar que el covid es un factor más.

En relación con la infección vertical tuvimos una cifra del 42.8% en los recién nacidos lo cual es mayor a lo reportado en otros estudios.

Sobre el estudio genético de las muestras de la madre y del recién nacido se obtuvieron resultados interesantes al encontrar diferentes polimorfismo y en donde si hay una variabilidad de genotipos y alelos ya que en algunos casos se encuentran presentes tanto en la madre como en el hijo y en otros casos no se encuentran presentes en alguno de los dos individuos independientemente de contar con infección por covid, por lo anterior nuestro estudio concuerda a estudios anteriormente realizados en especial en China al concluir que se pueden encontrar pistas diagnósticas y terapéuticas sugiriendo más investigaciones sobre los mecanismos moleculares relacionados con la hipoxia y el factor HIF 1 alfa.

5. CONCLUSIONES

Es importante no dejar a un lado la parte genética, ya que de este estudio como de otros que ya se han hecho se pueden obtener resultados muy alentadores, por lo que se sugiere continuar estudiando la firma genómica de la vía del Factor Inducible de Hipoxia 1α como biomarcador como desenlace de COVID 19 en los recién nacidos y las madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", de momento el estudio no establece significancia estadística por el hecho de contar con un número de pacientes pequeño, sin embargo en un futuro se prevé que tenga un impacto muy importante al encontrar estrategias de prevención, diagnóstico, clínica y tratamiento en la infección por SARS-CoV-2.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ximena Calle, Dánica Jiménez-Gallegos, Felipe Muñoz-Córdova, Pablo Sánchez, Sergio Lavandero. Mecanismo sensor y de adaptación a los niveles de oxígeno y su implicancia en las enfermedades cardiovasculares: a propósito del Premio Nobel de Fisiología-Medicina 2019. *Rev Chil Cardiol* 2019; 38: 225-235.
2. José Villar, MD; Shabina Ariff, MD; Robert B. Gunier, PhD; Ramachandran Thiruvengadam, MD; Stephen Rauch, MPH. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTER COVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics*. April 2021. E1-10. doi:[10.1001/jamapediatrics.2021.1050](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050)
3. Bo Shen, Xiao Yi, Yaoting Sun, Xiaojie, Juping Du. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. Elsevier Inc. 2020. 59-72. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>
4. Deepika Sankaran, Natasha Nakra, Ritu Cheema, Dean Blumberg, Satyan Lakshminrusimh. Perinatal SARS-CoV-2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. *NeoReviews*. May 2021. Vol. 22 (5), e284-e295.
5. Theresa R. Grover,* Tiina M. Asikainen,* John P. Kinsella, Steven H. Abman, and Carl W. White. Hypoxia-inducible factors HIF-1 and HIF-2 are decreased in an experimental model of severe respiratory distress syndrome in preterm. *Am J Physiol*. 2007; 292: L1345-L1351. doi:[10.1152/ajplung.00372.2006](https://doi.org/10.1152/ajplung.00372.2006).
6. Xiyong Fan, Cobi J. Heijnen, Michael A. van der Kooij, Floris Groenendaal, Frank van Bel. The role and regulation of hypoxia-inducible factor-1 α expression in brain development and neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Elsevier*. 62 (2009) 99-108. doi:[10.1016/j.brainresrev.2009.09.006](https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.09.006)
7. Angela M. Park, Timothy A. Sanders, and Emin Maltepe. Hypoxia-inducible factor (HIF) and HIF-stabilizing agents in neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* . 2010 August ; 15(4): 196-202. doi:[10.1016/j.siny.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.05.006).

8. Patrick Wagner Grau. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular. *Acta Med Per.* 2011; 28 (2): 163-168.
9. Stephen Wedgwood, Satyan Lakshminrusimha, Paul T. Schumacker and Robin H. Steinhorn. Hypoxia inducible factor signaling and experimental persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Frontiers in Pharmacology.* 2015; 6: 1-8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00047>
10. Carlos Caramelo, Juan J. Peña Deudero, Angeles Castilla, Soledad Justo, Alain J. de Solís, Fernando Neria, Silvia Peñate, Francisco R. Gonzalez-Pacheco. respuesta a la hipoxia. un mecanismo sistémico basado en el control de la expresión génica. *medicina (buenos aires)* 2006; 66: 155-164.
11. José María Basain Valdés, María del Carmen Valdés Alonso, Emilia Miyar Pieiga, Margarita Pérez Martínez, Dayamí Duany Álvarez, Maritza Alfonso Romero. Factor inducible por hipoxia como mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad. *Panorama Cuba y Salud* 2017;12(3): 66-73.
12. Sudip Sheth, Nidhi Shah, Vineet Bhandari. Outcomes in COVID-19 Positive Neonates and Possibility of Viral Vertical Transmission: A Narrative Review. *Am J Perinatol* 2020;37:1208-1216. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714719>.
13. Monia Marchett. COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Annals of Hematology.* 2020; 1-7. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04138-8>
14. Mona Mirbeyk, Amene Saghadzadeh, Nima Rezaei. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2021; 1-34. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06049-z>
15. Zoya O. Serebrovska, Elisa Y. Chong, Tetiana V. Serebrovska, Lesia V. Tumanovska and Lei Xi. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacologica Sinica* (2020). 0:1-8. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00554-8>
16. Amaya Ortiz-Barahona, Diego Villar, Nuria Pescador, Jorge Amigo and Luis del Peso. Genome-wide identification of hypoxia-inducible factor binding sites and target genes

by a probabilistic model integrating transcription-profiling data and in silico binding site prediction. *Nucleic Acids Research*, 2010, Vol. 38, No 7. 2332-2345. [doi:10.1093/nar/gkp1205](https://doi.org/10.1093/nar/gkp1205)

17. Wanqiu Chen, Robert P. Ostrowski, Andre Obenaus, and John H. Zhang. Prodeath or Prosurvival: Two Facets of Hypoxia Inducible Factor-1 in Perinatal Brain Injury. *Exp Neurol*. 2009 March ; 216(1): 7-1. [doi:10.1016/j.expneurol.2008.10.016](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.10.016).
18. Angela M. Parka, Timothy A. Sandersa, and Emin Maltepe. Hypoxia-inducible factor (HIF) and HIF-stabilizing agents in neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* . 2010 August ; 15(4): 196-202. [doi:10.1016/j.siny.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.05.006).
19. Gladek, J Ferdin, S Horvat, GA Calin, and T Kunej. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer* . 2017 June ; 56(6): 439-452. [doi:10.1002/gcc.22449](https://doi.org/10.1002/gcc.22449).
20. Yang Liu, Du Xiang, Hengcheng Zhang, Hanlin Yao, and Yanfeng Wang. Hypoxia-Inducible Factor-1: A Potential Target to Treat Acute Lung Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; 1-13. <https://doi.org/10.1155/2020/8871476>
21. Elisabetta Ferraro, Maria Germanò, Rocco Mollace, Vincenzo Mollace, and Natalia Malara. HIF-1, the Warburg Effect, and Macrophage/Microglia Polarization Potential Role in COVID-19 Pathogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 1-10. <https://doi.org/10.1155/2021/8841911>
22. Peter A.C. Wing, Thomas P. Keeley, Xiaodong Zhuang, Emma J. Hodson, Tammie Bishop, Jane A. McKeating. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells. *Cell Reports*. 2021; 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109020>

7. Anexos

Tabla 1. Demuestra la frecuencia de edad materna

EDAD MAMA	Frecuencia	Porcentaje
20	2	10.00%
21	3	15.00%
24	1	5.00%
25	1	5.00%
26	1	5.00%
27	2	10.00%
28	2	10.00%
31	1	5.00%
32	2	10.00%
34	1	5.00%
37	2	10.00%
39	1	5.00%
45	1	5.00%
Total	20	100.00%

Tabla 2. Demuestra los diagnósticos que presentaban algunas de las embarazadas antes de la resolución del embarazo.

DX MAMA	Frecuencia
Diabetes gestacional e hipertensión arterial crónica	1
Hipertensión gestacional	1
Hipertensión arterial crónica	1
Dermatomiositis y trastorno depresivo	1
Hipotiroidismo	1
Hipotiroidismo, toxicómana y trastorno depresivo.	1
Toxicómana	1
Lupus eritematoso sistémico	1
Artritis reumatoide	1
Total	9

Tabla 3. Demuestra de acuerdo al IMC de las madres su clasificación.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LA MADRE	Frecuencia	Porcentaje
Normal	6	30.00%
Sobrepeso	8	40.00%
Obesidad	6	30.00%
Total	20	100.00%

Tabla 4. Se demuestra la frecuencia de vía de nacimiento

MÉTODO DE NACIMIENTO	Frecuencia	Porcentaje
1	16	80.00%
2	4	20.00%
Total	20	100.00%

Tabla 5. Se muestra el sexo de los recién nacidos

SEXO DEL RECIÉN NACIDO	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	12	60.00%
Masculino	8	40.00%
Total	20	100.00%

Tabla 6. Se muestra la edad gestacional que presentaron los recién nacidos.

EDAD GESTACIONAL	Frecuencia	porcentaje
34.2	1	5.00%
35.3	2	10.00%
36.2	1	5.00%
37.1	3	15.00%
37.4	3	15.00%
38.4	2	10.00%
39.0	1	5.00%
39.2	1	5.00%
39.4	1	5.00%
39.5	1	5.00%
39.6	2	10.00%

40.1	1	5.00%
40.5	1	5.00%
Total	20	100.00%

Tabla 7. Demuestra los diagnósticos que presentaron los recién nacidos que si requirieron hospitalización

DIAGNÓSTICO DEL RECIÉN NACIDO	Frecuencia	Porcentaje
Sepsis temprana, síndrome de distres respiratorio e hiperbilirrubinemia.	1	12.50%
Sepsis temprana y choque séptico	1	12.50%
Síndrome de adaptación pulmonar	1	12.50%
Síndrome de adaptación pulmonar e hiperbilirrubinemia	1	12.50%
Hiperbilirrubinemia	2	25.00%
Gastrosquisis	1	12.50%
Cardiopatía compleja	1	12.50%
Total	8	100.00%

Tabla 8. Distribución de PCR SARS-CoV-2 del binomio

PCR SARS- COV-2	MADRE	HIJO	Total
Positiva	14 (70%)	6 (30%)	20
Negativa	6 (30%)	8 (40%)	14
Sin PCR	0 (0%)	6 (30%)	6
TOTAL	20	20	40

Tabla 9. Muestra el polimorfismo con el mismo genotipo tanto en las madres e hijos positivas y negativas.

	MADRE PCR SARS- CoV-2		
Polimorfismo RS11549465	Positivas	Negativas	Total
T/T	13 (68.42%)	6 (31.58%)	19
TOTAL	13	6	19

	HIJO PCR SARS- CoV-2		
Polimorfismo RS11549465	Positivo	Negativo	Total
T/T	6 (42.86%)	8 (57.14%)	14
TOTAL	6	8	14

Tabla 10. Muestra un polimorfismo con diferentes genotipos tanto en las madres e hijos positivos y negativos.

	MADRE PCR SARS- CoV-2				HIJO PCR SARS- CoV-2		
Polimorfismo RS2057482	Positivas	Negativas		Polimorfismo RS2057482	Positivas	Negativas	
C/C	10	5	15	CC	6	6	12
C/T	3	1	4	C/T	0	0	0
T/T	0	0	0	T/T	0	1	1
TOTAL	13	6	19	TOTAL	6	7	13

Tabla 11. Demuestra la frecuencia de genotipos y alelos en madres e hijos

GENOTIPO	MADRE	HIJO	TOTAL	ALELO	MADRE	HIJO	TOTAL
A/A	10	12	22	A	30	26	56
A/G	4	2	6	C	51	91	142
C/C	19	38	57	G	46	14	60
C/T	13	15	28	T	63	67	130
G/A	6	0	6	TOTAL	190	198	388
G/G	18	6	24				
T/T	25	26	51				
TOTAL	95	99	194				