



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**



**Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No 3
“Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”
Del Centro Médico Nacional La Raza**

**T E S I S
RESULTADOS NEONATALES DE LA INFECCIÓN MATERNA POR COVID-19**

**Que para obtener el grado de:
Especialidad de rama en Neonatología**

Presenta: Dra. Elizabeth Rosas Parra

Investigador responsable (Tutor):

Dr. Juan Antonio García Bello

Investigador (es) asociado(s):

Dr. Leonardo Cruz Reynoso

Dra. Lizett Romero Espinoza

Ciudad de México, Julio 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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

**RESULTADOS NEONATALES DE LA INFECCIÓN MATERNA POR COVID-19
(INFORME PRELIMINAR DE):
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RESULTADOS ADVERSOS EN RECIEN
NACIDOS HIJOS DE MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS POR COVID-19.
R-2020-3504-019**

**Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS**

**Dra. Verónica Quintana Romero
Jefa de División de Educación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS**

**Dr. Leonardo Cruz Reynoso
Profesor Titular del Curso de Neonatología
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS**

**Dr. Juan Antonio García Bello
Tutor y Jefe de la División de Investigación en Salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS**

18/5/2020

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Lunes, 18 de mayo de 2020

M.C. Juan Antonio Garcia Bello

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RESULTADOS ADVERSOS EN RECIEN NACIDOS HIJOS DE MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS POR COVID 19** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3504-019

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

ATENTAMENTE


Dr. Rosa María Arco Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Dirección de Prestaciones Médicas
UMAE HGO No. 3 CMN LA RAZA
"Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sanchez"
División de Investigación en Salud



ATENTA NOTA

Ciudad de México, a 08 de junio del 2021.

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3 CMN "LA RAZA"

Presente.

Por medio del presente le informo que, en apego al artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud vigente, me permito presentar informe parcial del Protocolo de Título: **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RESULTADOS ADVERSOS EN RECIEN NACIDOS HIJOS DE MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS POR COVID 19**, que cuenta con registro institucional de número **R-2020-3504-019**. Dicho informe parcial será la tesis de la Dra. Elizabeth Rosas Parra, residente de segundo año de la especialidad de rama en Neonatología de esta UMAE que es colaboradora en dicho proyecto por enmienda autorizada por el Comité Local de Investigación en Salud el día 16 de julio de 2021 y llevará el título: **RESULTADOS NEONATALES DE LA INFECCIÓN MATERNA POR COVID 19**.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

Atentamente,

Dr. Juan Antonio García Bello

Jefe de la División de Investigación e Salud (y Tutor)

Ccp. Dr. Leonardo Cruz Reynoso. Profesor Titular del Curso de Neonatología

c.c.p. Interesada,

Paseo de la Reforma No. 476, MN OTE, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, C. P. 06600, CDMX. Tel. (55) 5238 2700, Ext. XXXXX

www.imss.gob.mx



INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre:	DR. JUAN ANTONIO GARCÍA BELLO
Área de adscripción:	División de Investigación en Salud UMAE HGO3 CMN "La Raza".
Domicilio:	Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23768
Correo electrónico:	juan.garciabello@imss.gob.mx
Matrícula IMSS	6452779

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Nombre:	DR. LEONARDO CRUZ REYNOSO
Área de adscripción:	División de Pediatría, UMAE HGO3 CMN "La Raza".
Domicilio:	Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23744
Correo electrónico:	leonardo.cruz@imss.gob.mx
Matrícula IMSS	9085424

Nombre:	DRA. LIZETT ROMERO ESPINOZA
Área de adscripción:	Servicio de Pediatría, UMAE HGO3 CMN "La Raza".
Domicilio:	Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23744
Correo electrónico:	ttezil800422@hotmail.com
Matrícula IMSS	99232421

Nombre:	DRA. ELIZABETH ROSAS PARRA
Área de adscripción:	Servicio de Pediatría, UMAE HGO3 CMN "La Raza".
Domicilio:	Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23744
Correo electrónico:	elizabethrosasparra@gmail.com
Matrícula IMSS	97381015

UNIDAD DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad:	Servicio de Pediatría, UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS. Ciudad de México
Delegación:	Norte DF
Dirección:	Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	55-57-24-59-00

RESULTADOS NEONATALES DE LA INFECCIÓN MATERNA POR COVID-19

Dr. Juan Antonio García Bello, Dr. Leonardo Cruz Reynoso, Dra. Lizett Romero Espinoza,
Dra. Elizabeth Rosas Parra

RESUMEN

Antecedentes: La actual pandemia por COVID-19 ha tenido una expansión exponencial a nivel mundial. Las mujeres embarazadas son un grupo susceptible y de alto riesgo para padecer la infección y para tener malos resultados, tanto en su salud como en la de sus recién nacidos (RN). En estos RN se han reportado casos de distrés fetal, nacimiento pretérmino, restricción del crecimiento, Apgar < 7, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y muerte perinatal.

Objetivos: Describir la frecuencia de resultados adversos* en RN hijos de mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 atendidas en nuestro Hospital.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, ambispectivo. Se incluyó a TODOS los RN hijos de mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 atendidas en nuestro Hospital del 01 de abril del 2020 al 08 de junio del 2021. Se excluyó a los que tuvieron registros clínicos incompletos y a los que se perdió el seguimiento por alguna razón. Se recabaron de los expedientes clínicos las siguientes variables: (1) datos maternos: edad, antecedentes personales patológicos y obstétricos, control prenatal, evolución durante el embarazo, forma de resolución del embarazo y complicaciones durante el evento obstétrico; (2) datos del RN: sexo, edad gestacional, Apgar a los cinco minutos, peso para edad gestacional, distrés fetal, ingreso a UCIN, días de estancia en UCIN, muerte y resultado de la prueba de PCR para COVID-19; así como (3) datos de la gravedad de COVID-19 en la madre. Para la estadística se usan frecuencias, proporciones y medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos intercuartiles según su distribución.

Resultados: Se estudió a 58 pacientes embarazadas que cumplieron los criterios de selección con edad de 30.3 + 5.7 años. Con diabetes gestacional 20 (34.5%), hipotiroidismo 14 (24.1%), hipertensión arterial 8 (13.8%), y obesidad previa al embarazo 4 (6.9%). Cuarenta mujeres (69.0%) tuvieron COVID-19 grado I, 13 (22.4%) grado II y 5 (8.6%) grado III. En cuatro RN (6.9%) la prueba de PCR para COVID-19 fue positiva. Cincuenta y cinco embarazos se resolvieron por cesárea (94.8%). Veintitrés RN (39.7%)

fueron de sexo femenino. La edad gestacional promedio fue de 36.6 SDG + 1.5 (31-40), diecisiete recién nacidos fueron prematuros. El Apgar a los 5 minutos tuvo una mediana de 9 y (3-9), tres pacientes (5.2%) tuvieron Apgar < 7 a los 5 minutos. Tuvieron peso bajo para edad gestacional 7 (12.1%) y peso grande para edad gestacional 3 (5.1%). El tiempo de hospitalización general fue de 3 días (1-147). Cuatro RN (6.9%) requirieron ingreso a UCIN con tiempo promedio de estancia de 13.7 días (6-19). Las complicaciones fueron: prematuridad 17 (29.3%), hiperbilirrubinemia 16 (27.6%), síndrome de adaptación pulmonar 8 (13.8%), sepsis 8 (13.8%), restricción del crecimiento intrauterino 5 (8.6%), hemorragia intraventricular 4 (6.9%), Síndrome de Dificultad Respiratoria 3 (5.2%), neumonía 2 (3.4%), taquipnea transitoria del RN 2 (3.4%), malformaciones renales 12 (20.7%), displasia broncopulmonar 2 (3.4), enterocolitis necrosante 2 (3.4%); y atelectasia, síndrome colestásico, anemia y fetopatía diabética en 1 paciente cada una (1.7%). Ningún RN falleció.

Conclusiones: La frecuencia de prematuridad, problemas respiratorios, sepsis e hiperbilirrubinemia fue mayor que la reportada en la literatura. Lo anterior pudiera estar relacionado a las características de nuestro Hospital que es un centro de referencia y por lo tanto atiende a mujeres embarazadas con una o múltiples morbilidades, lo que obliga, frecuentemente, a la interrupción temprana del embarazo, habitualmente, mediante operación cesárea. Es necesario continuar con este estudio y comparar los resultados de esta población con los de recién nacidos no expuestos a COVID-19 para obtener conclusiones basadas en evidencia de mayor peso, con respecto a la repercusión de la infección por SARS-CoV-2 en neonatos.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, recién nacido.

MARCO TEÓRICO

Introducción

Desde su surgimiento en diciembre de 2019 en China, la epidemia de la Enfermedad por el nuevo Coronavirus (COVID-19) se ha extendido de forma exponencial por todo el planeta. Según datos de la OMS, al 05 de mayo del 2020 había 3 517 345 casos documentados, de los cuales 243 401 habían muerto en todo el mundo. En el Continente Americano había 1 477 447 casos y 79 590 muertes ([OMS, 05 de mayo del 2020](#)) y al 03 de mayo, en México se habían registrado 23 471 casos y 2 154 defunciones ([Dirección General de Epidemiología, 05 de mayo del 2020](#)).

El virus causante de COVID-19, SARS-CoV-2, es genéticamente similar al coronavirus causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y se caracteriza por una infección respiratoria alta leve a moderada en la mayoría de las ocasiones, aunque, en algunos casos puede evolucionar a una neumonía que puede o no poner en peligro la vida ([Liu H 2020](#)).

Se sabe que los coronavirus causan enfermedad en animales y en humanos. Entre ellos, cuatro (coronavirus humano 229E, NL63, OC43 and HKU1) típicamente infectan solo el tracto respiratorio superior causando síntomas relativamente leves ([Fehr 2015](#)). Sin embargo, hay tres tipos de coronavirus (SARS- CoV, MERS- CoV y SARS- CoV-2) que pueden replicarse en el tracto respiratorio inferior y provocar neumonías que pueden ser fatales. SARS-CoV-2 pertenece al género beta coronavirus y comparte la genética de SARS-CoV hasta en un 79% ([Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses 2020](#)).

Características clínicas

Como otros coronavirus respiratorios, SARS-CoV-2 es transmitido principalmente por gotitas respiratorias, con otra ruta de transmisión posible pero aun no demostrada fecal-oral. El periodo de incubación es de 4-5 días antes de que inicien los síntomas con hasta un 97.5% de los infectados que desarrollan los síntomas antes de los 11.5 días. ([Guan 2020](#), [Pung 2020](#), [Lauer 2020](#), [Li Q 2020](#)). Al momento del ingreso a hospital los

pacientes con COVID-19 muestran, típicamente, fiebre y tos seca; y menos comúnmente disnea, dolor muscular o articular, dolor de cabeza, malestar general, diarrea, náusea e incluso tos con esputo sanguinolento (Tay 2020). Dentro de los primeros 5-6 días del inicio de los síntomas, la carga viral de SARS-CoV-2 alcanza su pico máximo, a diferencia de SARS-CoV-2, en donde éste se alcanza hasta alrededor del día 10 después de que se inician los síntomas. Los casos severos de COVID-19 progresan a Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) en promedio 8-9 días después del inicio de los síntomas (Pan 2020, Kim JY, 2020, Zoo L, 2020, Peiris JS 2003, Wang D 2020).

Fisiopatología

La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 recuerda a la de SARS-CoV con una respuesta inflamatoria agresiva que lleva a daño severo de la vía aérea. La severidad de la infección no se debe únicamente al daño por el virus, sino también a la respuesta del huésped. Cuando SARS-CoV-2 infecta a las células que expresan receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y serin proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) la replicación activa y liberación del virus causa que el paciente tenga piroptosis y liberación de moléculas asociadas a daño que incluyen ATP, ácidos nucleicos y oligómeros de células asociadas a apoptosis (ASC). Éstos son reconocidos por las células epiteliales vecinas, las células endoteliales y los macrófagos alveolares, desencadenando la generación de citocinas pro inflamatorias y quimiocinas, incluyendo interleucina 6 (IL-6), Interferón alfa inducible por proteína 10 (IP 10), proteína 1 alfa inflamatoria de los macrófagos (MIP1 α), MIP1 β , y Proteína Quimiotáctica de Monocitos tipo 1 (MCP1). Estas proteínas atraen a los monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, promoviendo mayor inflamación con la adición de Interferón gama producido por los Linfocitos T, y estableciendo una retroalimentación positiva del proceso inflamatorio. Cuando existe una mala regulación de la inflamación, lo anterior puede llevar a la acumulación de células inflamatorias en el pulmón, con el subsecuente daño estructural. La tormenta de citocinas resultante se disemina a través de la circulación a otros órganos, llevando a daño multiorgánico. Además, anticuerpos no neutralizantes producidos por células B pueden incrementar la infección por SARS-CoV-2 a través de una magnificación dependiente de anticuerpos exacerbando el daño. En el lado opuesto, cuando la respuesta inmune es adecuada, la inflamación inicial atrae células T específicas

contra el virus al sitio de la infección, donde pueden eliminar a las células infectadas antes de la diseminación del virus. Los anticuerpos neutralizantes de estos individuos pueden bloquear la infección viral, y los macrófagos alveolares reconocer los virus neutralizados y depurarlos por fagocitosis. Todos estos procesos, en conjunto, llevan a la eliminación del virus con daño pulmonar mínimo y recuperación. Todo se aprecia en figura 1 ([Tay 2020](#)).

COVID-19 muestra una diferencia en la letalidad en hombres (2.8%) respecto a las mujeres (1.7%) ([Zhonghua 2020](#)). Dado que ACE2 está localizado en el cromosoma X, la existencia de alelos que confieran resistencia a COVID-19 explicaría la menor letalidad en mujeres. De manera alterna, los estrógenos y la testosterona tienen diferentes funciones inmuno reguladoras, que podrían influenciar la menor severidad de la enfermedad en mujeres ([Taneja 2018](#)).

Pese a lo anteriormente expuesto, las mujeres embarazadas son particularmente susceptibles a presentar la infección y a que ésta se presente de una manera más grave. La mayor susceptibilidad de las mujeres embarazadas a la infección por SARS-CoV-2 debe estar relacionada a su estado inmunológico único: por un lado, debe mantener inmuno tolerancia al feto alogénico, a su vez, mantener la capacidad de defenderse de las infecciones. El estado inmunológico de la mujer embarazada se adapta constantemente al crecimiento y desarrollo del feto, yendo de un estado proinflamatorio inicial benéfico para la implantación y placentación en el primer trimestre, a un estado anti inflamatorio beneficioso para el crecimiento del feto en el segundo trimestre, y finalmente a un segundo estado pro inflamatorio en tercer trimestre que la prepara para el parto ([Mor 2017](#)). El embarazo induce una respuesta inmune robusta y un incremento progresivo en la señalización endógena de STAT5ab a través de múltiples subtipos de células T, incluyendo CD25+ FoxP3+, células T reg, CD4+ y CD8+ y células T gamma y delta. Así el sistema inmunológico se prepara para defenderla de gérmenes patógenos. Las células de la respuesta innata como las células NK y los monocitos responden intensamente a las agresiones por virus, mientras que algunas respuestas inmunes adaptativas están deprimidas durante el embarazo, por ejemplo, con una disminución en el número de células y B ([Aghaeepour 2017](#)). Por otro lado, durante el embarazo el tracto respiratorio superior tiende a edematizarse por los altos niveles de estrógenos y progesterona, lo que,

aunado a la restricción en la expansión pulmonar, hace a la mujer embarazada particularmente susceptible a los patógenos respiratorios (Liu H 2020).

A pesar de que no se ha demostrado transmisión vertical al recién nacido (RN), en meta análisis recientes se ha identificado una mayor frecuencia de distrés fetal, Apgar < 7 a los 5 minutos, admisión a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y muerte perinatal en infecciones por coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV (Di Mascio, 2020). En infección por SARS-CoV-2 en 12/30 RN hubo distrés fetal, Apgar < 7 a los 5 minutos en 1/41, necesitó ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 1/10, sufrieron muerte perinatal 2/41y en ninguno de 42 se demostró transmisión vertical como se muestra en la Tabla 1 (Di Mascio, 2020). Otros autores han reportado nacimientos pretérmino (39%) restricción del crecimiento (10%) en RN hijos de madres con COVID-19 (Guan 2020, Liu H 2020).

Tabla 1 Resultados neonatales de hijos de madres infectadas por coronavirus

RESULTADO	SARS-CoV		MERS-CoV		SARS-CoV-2	
	ESTUDIOS	CASOS/INCLUIDOS	ESTUDIOS	CASOS/INCLUIDOS	ESTUDIOS	CASOS/INCLUIDOS
Distrés fetal	5	3 de 9	4	0 de 5	4	12 de 30
Apgar < 7 a 5 minutos	4	0 de 4	3	0 de 3	5	1 de 41
Asifixia neonatal	4	0 de 4	2	0 de 2	3	0 de 21
Admisión a UCIN	0	0 de 0	2	0 de 2	2	1 de 10
Muerte perinatal	5	0 de 9	6	3 de 10	5	2 de 41
Transmisión vertical	6	0 de 14	4	0 de 4	6	0 de 42

Adaptado de Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Vecchiet J, Nappi L, Scambia G, Berghella V, D'Antonio F, Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, AJOG MFM (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107> [Epub ahead of print].

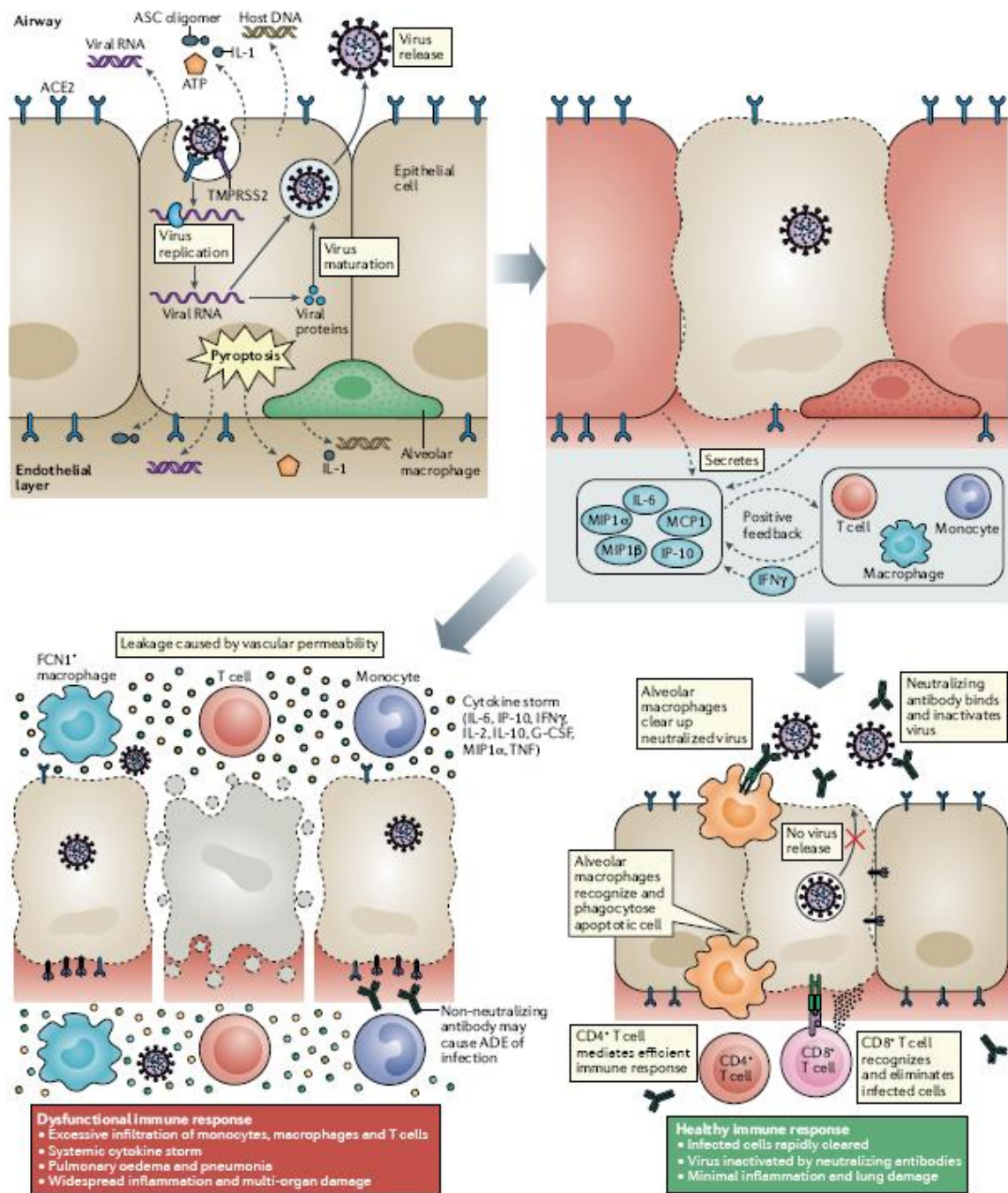


Figura 1. Fisiopatología de la infección por COVID-19. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020 Apr 28.

Experiencia con Influenza A H1N1

Una experiencia similar al escenario actual en México se dio en 2009 durante la epidemia de Influenza A H1N1. En un análisis de las muertes maternas en México ocurridas durante 2009, Fajardo-Dolci y colaboradores llevaron a cabo la revisión de una muestra de 173 expedientes de 1257 muertes maternas registradas en ese año y demostraron una frecuencia de 11/173 (6.4%) muertes a causa de infección por Influenza A H1N1 (Fajardo-Dolci 2013). En una revisión publicada en febrero de 2010, Torres-Ramírez hace una recopilación del conocimiento existente a la fecha de los efectos de la infección por influenza A H1N1 en las mujeres embarazadas y en el recién nacido. En 1997 la Organización Mundial de la Salud informó a los países miembros que se estaba gestando un nuevo subtipo de virus de influenza de composición apenas conocida y que provocaba cuadros graves de infección respiratoria con tasas de mortalidad de hasta el 60%. Lo anterior llevó a la integración en México del “Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza” que implicó a todos los sectores gubernamentales federales y estatales, y estableció las siguientes líneas de acción: comunicación y promoción de la salud, coordinación, vigilancia epidemiológica y laboratorio, atención médica, reserva estratégica, e investigación y desarrollo y que quedó totalmente estructurado desde 2005. Por lo tanto, la pandemia de influenza A H1N1 no tomó desprevenidos a los países miembros de la OMS, empezando por el nuestro, y permitió controlar en muy poco tiempo su extensión y su gravedad, evitando tasas de mortalidad más altas (Acosta 2006).

En nuestro país, desde el inicio de la influenza estacional en diciembre del 2008, se registró un aumento constante de las muertes asociadas con influenza y neumonía en el grupo poblacional de mujeres embarazadas, con un incremento de hasta cinco veces en comparación con años previos. La Dirección General Adjunta de Epidemiología, de la Secretaría de Salud hizo notar que las mujeres embarazadas con influenza requirieron tres veces más hospitalización que las mujeres con esa infección no embarazadas; y, asimismo, que el riesgo de morir de una embarazada que contraía la influenza estacional se incrementaba seis veces más, en relación con ese mismo riesgo en mujeres con influenza no embarazadas. El informe del 5 de enero de 2010 de esa dependencia reveló que del 1 de enero al 31 de diciembre de 2009, ocurrieron 177 defunciones maternas por

neumonía y otras enfermedades respiratorias, con una proporción de 16.3% en las causas de mortalidad materna, ocupando el tercer lugar después de la preeclampsia-eclampsia (29%) y de la hemorragia posparto (16.7%), y desplazando de ese lugar a la sepsis puerperal como causas de muerte ([López-Gatell 2010](#)). Afortunadamente desde el mes de diciembre de 2009 se disponía ya de una vacuna contra la influenza A H1N1 y desde enero de 2010 se puso a disposición de toda la población, en particular para las poblaciones de riesgo que incluían a las mujeres embarazadas en cualquier trimestre del embarazo, con especial énfasis en el tercero; y, de igual modo, el uso de oseltamivir se efectuó de manera rutinaria incluso en esta población de riesgo ([Torres-Ramírez 2010](#)).

Pese a la pronta introducción de un tratamiento y una vacuna, las complicaciones maternas más frecuentes fueron: síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonía bacteriana agregada, insuficiencia renal aguda, edema o embolia pulmonar; y por lo que se refiere al feto, las complicaciones más frecuentes de éste fueron: aborto, sufrimiento fetal agudo, nacimiento pretérmino y prematuridad ([Torres-Ramírez 2010](#)). Un estudio de revisión de la literatura del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias publicado en 2014 ([García-Sancho 2014](#)) permitió recopilar las siguientes observaciones alrededor del mundo en 2009 respecto a los resultados en los RN:

1. En los estudios descriptivos de mujeres embarazadas infectadas por influenza A H1N1 sin grupo de comparación se encontró que la tasa de eventos neonatales adversos (internamiento en la UCIN o muerte del neonato) entre mujeres con enfermedad grave vs. enfermedad moderada fue significativamente mayor entre las mujeres con enfermedad grave.
2. En los estudios de cohorte de mujeres embarazadas infectadas vs. mujeres embarazadas no infectadas:
 - a. Las madres infectadas por el virus de la influenza A H1N1 tuvieron mayores probabilidades de tener un niño con bajo peso al nacer de acuerdo con la edad gestacional, la media del peso al nacer fue menor, y la incidencia de parto pretérmino fue mayor.
 - b. La mortalidad perinatal entre mujeres infectadas fue significativamente mayor, el riesgo de parto prematuro fue 4 veces mayor entre las mujeres infectadas, y que las mujeres con niños pretérmino tuvieron mayor riesgo de ser hospitalizadas durante el primer trimestre del embarazo; mayor

riesgo de ser internadas en la UCIN y mayor riesgo de tener neumonía secundaria cuando se compararon con las madres de niños a término.

- c. Las mujeres infectadas tuvieron mayor probabilidad de parto pretérmino que las no infectadas.
3. En mujeres embarazadas con diagnóstico clínico de influenza o enfermedad similar a influenza en comparación con mujeres embarazadas sin diagnóstico clínico de influenza o enfermedad similar a influenza, que las primeras presentaron mayor frecuencia de:
- a. Muerte perinatal y muerte neonatal;
 - b. Internamiento de los neonatos en la UCIN;
 - c. Mayor mortalidad en el neonato en mujeres con enfermedad grave;
 - d. Neonatos con bajo peso al nacer;
 - e. Parto pretérmino, parto prematuro, muerte neonatal por parto prematuro;
 - f. Enfermedades graves en el neonato, tales como: neumonía congénita, isquemia cerebral, hiperbilirrubinemia, insuficiencia respiratoria, síndrome hemorrágico y con síndrome convulsivo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado lo anterior nos hicimos la siguiente:

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia de resultados adversos* en RN hijos de mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 atendidas en nuestro Hospital?

*= Distrés fetal, nacimiento pretérmino, restricción del crecimiento, Apgar < 7 a los 5 minutos, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y muerte perinatal

JUSTIFICACIÓN

La infección por COVID-19 se ha convertido en el principal reto para la ciencia médica el día de hoy debido, entre otras cosas a su gran contagiosidad, que ha provocado un crecimiento exponencial de la enfermedad en todas las regiones del mundo con el consecuente colapso en los sistemas de salud, y a la alta susceptibilidad de las mujeres embarazadas a padecerla.

Aunque no se ha demostrado la transmisión vertical al recién nacido (RN) se han documentado casos de distrés fetal, nacimiento pretérmino, restricción del crecimiento, Apgar < 7 a los 5 minutos, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y muerte perinatal; sin saber aún a ciencia cierta si la frecuencia es mayor a la de los hijos de mujeres no infectadas, ni cuáles son los factores de riesgo asociados a estos resultados adversos.

Conocer lo antes posible si la frecuencia con que se presentan resultados adversos en estos RN nos puede brindar la posibilidad de preverlos e identificarlos con oportunidad y tomar todas las medidas a nuestro alcance para evitarlo y/o atender al RN de una manera tal que las evite en la medida de lo posible. Este es un avance del proyecto.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de resultados adversos* en RN hijos de mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 atendidas en nuestro Hospital.

*= Distrés fetal, nacimiento pretérmino, restricción del crecimiento, Apgar < 7 a los 5 minutos, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y muerte perinatal

HIPÓTESIS

Dado que se trata de la descripción de una serie de TODOS los casos no requerimos hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, ambispectivo.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO

Servicio de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Recién nacidos de todas las mujeres embarazadas diagnosticadas con COVID-19 del 01 de abril del 2020 al 08 de junio del 2021 y que concluyeron su embarazo en el Hospital.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- RN hijos de madres con infección por COVID-19 confirmada por PCR
- Embarazo resuelto en el Hospital.
- En el periodo comprendido del 1º de abril del 2020 al 08 de junio de 2021
- Con expediente clínico completo.

Criterios de no inclusión

- RN productos gemelares.
- RN con alguna malformación clínicamente evidente o demostrada.

Criterios de exclusión:

- RN que por algún motivo se hubiera perdido el seguimiento de su evolución hasta su alta por cualquier motivo.

FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

Se incluyeron a TODOS los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Los doctores Rosas Parra, Romero Espinoza, Cruz Reynoso y García Bello:

1. Recabaron cada mañana información de los RN hijos de mujeres embarazadas confirmadas de COVID-19 que habían ingresado el día previo.
2. Recabaron del expediente clínico las variables de estudio.
3. Eligieron, de los registros del Servicio de Pediatría, el mismo número de RN hijos de madres NO infectadas por COVID-19 emparejados por edad gestacional.

4. Se realizó una base de datos de SPSS con la información obtenida.
5. Se realizó el análisis de datos mediante estadística descriptiva.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Procesamiento de datos.

Se utilizaron frecuencias y proporciones y medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos intercuartiles según su distribución.

Tamaño de muestra

Se estudió a TODOS los RN hijos de madres infectadas por COVID-19 que cumplieron los criterios de selección atendidos en el periodo de tiempo propuesto.

VARIABLES

(1) Datos maternos:

- a. Edad,
- b. Antecedentes personales patológicos (Diabetes gestacional, Enfermedad hipertensiva, Enfermedad pulmonar crónica, Enfermedad cardiovascular, Nefropatía, Hepatopatía, Enfermedad hematológica, Afección neurológica, Inmunosupresión inducida por medicamentos, VIH, Obesidad previa al embarazo con Índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 , Hipotiroidismo, Enfermedades autoinmunes (LEG, SAF), Otras.
- c. Antecedentes obstétricos (gestas, partos, abortos, cesáreas),
- d. Control prenatal (número de consultas, mes de inicio),
- e. Evolución durante el embarazo
- f. Forma de resolución del embarazo (parto o cesárea)
- g. Complicaciones durante el evento obstétrico.

(2) Datos del RN:

- a. Edad gestacional

- b. Apgar a los cinco minutos,
- c. Peso para edad gestacional,
- d. Sexo

(3) Infección por COVID-19

(4) Gravedad de la infección en la madre.

(5) Resultados adversos:

- a. Distrés fetal,
- b. Prematurez
- c. Peso bajo para edad gestacional
- d. Apgar < 7 a los 5 minutos
- e. Ingreso a UCIN,
- f. Días de estancia en UCIN,
- g. Muerte
- h. Resultado de la prueba de PCR para COVID-19

VARIABLES

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Datos maternos			
Edad materna	Edad materna según nota de ingreso al Hospital	Cuantitativa discreta	Años
Antecedentes personales patológicos	Enfermedades previas a la hospitalización o diagnosticadas durante la evolución del mismo según notas del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Ninguna Diabetes Enfermedad hipertensiva Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad cardiovascular Nefropatía Hepatopatía Enfermedad hematológica Afección neurológica Inmunosupresión inducida por

			<p>medicamentos</p> <p>VIH</p> <p>Obesidad previa al embarazo con Índice de masa corporal (IMC) \geq 40</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Enfermedades autoinmunes (LEG, SAF)</p> <p>Otras.</p>
Gestas	Número de gestas incluidas las previas y la actual según nota de ingreso al Hospital	Cuantitativa discreta	Número
Partos	Número de partos previos según nota de ingreso al Hospital	Cuantitativa discreta	Número
Cesáreas	Número de cesáreas previos según nota de ingreso al Hospital	Cuantitativa discreta	Número
Abortos	Número de abortos previos según nota de	Cuantitativa discreta	Número

	ingreso al Hospital		
Número de consultas de control prenatal	Número de consultas de control prenatal según el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Número
Mes de inicio del control prenatal	Mes del embarazo en que inició el control prenatal según el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Número
Forma de resolución del embarazo	Forma de resolución del embarazo según nota quirúrgica	Cualitativa nominal	Parto Cesárea
Complicaciones durante el evento obstétrico	Complicaciones durante el evento obstétrico referidas en la nota quirúrgica	Cualitativa nominal	No Sí (¿cuál?)
Datos del recién nacido			
Edad gestacional	Edad gestacional referida en la nota de atención del recién nacido	Cuantitativa discreta	Semanas
Apgar a los 5 minutos	Apgar a los 5 minutos referido en la nota de atención del recién nacido	Cuantitativa discreta	Puntos

Peso para edad gestacional	Peso para edad gestacional referido en la nota de atención del recién nacido	Cualitativa ordinal	Bajo para edad gestacional Adecuado para edad gestacional Alto para edad gestacional
Sexo	Sexo referido en la nota de atención del recién nacido	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino Indeterminado
Datos de la COVID-19			
Infección por COVID-19	Infección por COVID-19 referida en notas del expediente clínico.	Cualitativa nominal	No Sí
Gravedad de la infección por COVID-19	Según notas del expediente clínico, el peor estadio durante la estancia, evaluado por los investigadores: Estadio I: manifestaciones clínicas SIN afectación pulmonar ni datos de respuesta inflamatoria sistémica Estadio II:	Cualitativa ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III

	<p>Manifestaciones clínicas con datos de afectación pulmonar, sin datos de respuesta inflamatoria sistémica</p> <p>Estadio III:</p> <p>Manifestaciones clínicas, más datos de afectación pulmonar, más datos de respuesta inflamatoria sistémica</p>		
Resultados adversos			
Distrés fetal	Se consideró positivo cuando el diagnóstico de "Estado Fetal no confiable" aparezca en las notas médicas del expediente clínico antes de la resolución del embarazo.	Cualitativa nominal	No Sí
Prematurez	Se consideró presente cuando en la nota de atención por el pediatra se consigne edad gestacional menor de 37 semanas	Cualitativa nominal	No Sí

Apgar < 7 a los 5 minutos	Se consideró presente cuando a los 5 minutos el Apgar sea < 7 según la nota de atención del recién nacido	Cualitativa nominal	No (Apgar a los 5 minutos ≥ 7) Sí (Apgar a los 5 minutos < 7)
Ingreso a UCIN	Se consideró positivo cuando el RN haya ingresado al menos un día a UCIN según las notas del expediente clínico	Cualitativa Nominal	No Sí
Días de estancia en UCIN	Los días completos que el RN pasó en UCIN según las notas del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Días
Muerte perinatal	Se consideró positiva cuando el RN haya muerto entre las 28 SDG y los 7 días de nacido, según notas del expediente clínico.	Cualitativa Nominal	No Sí
Resultado de la prueba para COVID-19 en el RN	Se consideró positivo cuando así fue reportado según notas del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Negativa Positiva

ASPECTOS ÉTICOS

1. De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como SIN RIESGO pues se trata únicamente de la información generada en los registros clínicos producto de la atención habitual esperada de los RN. Se realizó en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada y el RN.
2. Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.
3. Los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permitieron la realización SIN consentimiento informado.
4. Los pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, los resultados nos permiten conocer mejor la frecuencia de resultados adversos en los recién nacidos de madres con COVID-19. Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se revisan de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo estricto de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.
5. En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta expreso para tal fin.
6. La muestra está conformada por TODOS los RN de todas las mujeres embarazadas diagnosticadas con COVID-19 que cumplen los criterios de selección.
7. Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RESULTADOS

Se estudió a 58 pacientes embarazadas que cumplieron los criterios de selección con edad de 30.3 ± 5.7 años. Sus antecedentes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Antecedentes maternos

Característica	Frecuencia (%)
Diabetes gestacional	20 (34.5)
Hipotiroidismo	14(24.1)
Hipertensión arterial	8 (13.8)
Obesidad previa al embarazo	4 (6.9)
Nefropatía	2 (3.4)
Enfermedad hematológica	2 (3.4)
Enfermedad neurológica	2 (3.4)
VIH	1 (1.7)

Una tuvo fibromialgia, una cistoadenoma mucinoso, una tenía útero didelfo y agenesia renal y una más hipertiroidismo. Ninguna tenía antecedentes de enfermedad pulmonar, cardiovascular, hepática o inmunológica previa.

Las medianas y rangos de los antecedentes obstétricos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Antecedentes obstétricos maternos

Antecedente	Medianas (rangos)
Gestas	2 (1-6)
Partos	0 (0-3)
Abortos	0 (0-2)
Cesárea	0 (0-2)
Número de consultas prenatales	10 (5-20)
Mes de inicio del control prenatal	2 (1-4)

Cuarenta mujeres (69.0%) tuvieron COVID-19 grado I, 13 (22.4%) grado II y 5 (8.6%) grado III.

Diez mujeres (17.2%) presentaron distrés fetal y cincuenta y cinco embarazos se resolvieron por cesárea (94.8%).

Como complicaciones maternas, tres mujeres (5.2%) recibieron anestesia general y solo una tuvo un parto difícil por presentación compleja.

Veintitrés RN (39.7%) fueron de sexo femenino, la edad gestacional promedio fue de fue 36.6 SDG \pm 1.5 (31-40), diecisiete recién nacidos fueron prematuros. Se reportó Apgar a los 5 minutos con mediana de 9 y (3-9), solo tres pacientes (5.2%) tuvieron Apgar < 7 a los 5 minutos.

Cuarenta y ocho RN (82.8%) tuvieron PAEG, 7 (12.1%) PBEG y 3 (5.1%) PGEG. En cuatro RN (6.9%) la prueba de PCR para COVID-19 fue positiva. Cuatro RN (6.9%) requirieron ingreso a UCIN con tiempo promedio de estancia de 13.7 días (6-19).

El tiempo de hospitalización en general fue de 3 días (1-147). Ningún RN falleció. Los eventos adversos neonatales se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Complicaciones y hallazgos en los recién nacidos

Eventos adversos o hallazgos	Frecuencia (%) (n=58)
Prematurez	17 (29.3)
Hiperbilirrubinemia	16 (27.6)
Hipocalcemia	9 (15.5)
Otras malformaciones	9 (15.5)
Síndrome de adaptación pulmonar	8 (13.8)
Sepsis	8 (13.8)
Restricción del crecimiento intrauterino	5 (8.6)
Hemorragia intraventricular	4 (6.9)
Síndrome de Dificultad Respiratoria	3 (5.2)

Neumonía	2 (3.4)
Taquipnea transitoria del RN	2 (3.4)
Malformaciones renales	2 (3.4)
Displasia broncopulmonar	2 (3.4)
Enterocolitis necrosante	2 (3.4)
Enfermedad de Ebstein	1 (1.7)
Atelectasia	1 (1.7)
Síndrome Colestásico	1 (1.7)
Anemia	1 (1.7)
Fetopatía diabética	1 (1.7)

DISCUSIÓN

Al comparar nuestros resultados con los de otros grupos que recientemente han publicado sus hallazgos encontramos lo siguiente:

Tabla 1. Eventos adversos o hallazgos encontrados en los hijos de madre con COVID-19

Eventos adversos o hallazgos	García-Bello et al 2021 (n= 58)	Dávila-Aliaga et al 2020 (n= 114)	Norman et al 2020 (n= 2323)	Dimitriu et al 2020 (n= 101)
Prematurez	29.3 %	8.8%	8.8 %	11%
Hiperbilirrubinemia	27.6 %	SD	3.6 %	8.9%*
Hipocalcemia	15.5 %	SD	SD	SD
Otras Malformaciones	15.5 %	SD	SD	SD
SAP	13.8 %	SD	SD	SD
Sepsis	13.8 %	1.7%	0.2 %	SD
Peso bajo al nacer	12.1 %	7%	2.4 %	7.9%
RCIU	8.6 %	SD	SD	3 %
HIV	6.9 %	SD	SD	SD
Ingreso a UCIN	6.9 %	7%	11.7 %	18.8 %
SDR	5.2 %	SD	1.2%	SD
Apgar <7 a los 5 min	5.2 %	0.87 %	2.1 %	0%
Neumonía	3.4 %	3.5%	0.13 %	SD
TTRN	3.4 %	SD	1.4 %	SD
Malformaciones renales	3.4 %	SD	SD	SD
DBP	3.4 %	SD	SD	SD
Enterocolitis necrosante	3.4 %	SD	SD	SD
Cardiopatía congénita	3.4 %	SD	SD	SD
Atelectasia	1.7 %	SD	SD	SD
Síndrome Colestásico	1.7 %	SD	SD	SD
Anemia	1.7 %	SD	SD	SD
Fetopatía diabética	1.7 %	SD	SD	SD
Muerte	0 %	2.6 %	0.30 %	0 %

SAP= Síndrome de adaptación pulmonar; RCIU= Restricción del crecimiento intrauterino;
HIV= Hemorragia intraventricular; SDR= Síndrome de dificultad respiratoria;
TTRN= Taquipnea transitoria del RN; DBP= Displasia broncopulmonar; S/D= Sin dato
* Reportada en 6.6 % entre los hijos de madre con enfermedad leve y 30% en hijos de madre con enfermedad severa.

Una cohorte en Perú, que incluyó 114 recién nacidos hijos de madre con COVID-19 ([Dávila-Aliaga 2020](#)) reportó una frecuencia de parto prematuro del 8.8%; por otro lado, un estudio realizado en Nueva York ([Dumitriu 2020](#)), menciona una frecuencia de 11%. Ambos, muy por debajo de la encontrada en este trabajo que fue del 29%. Sin embargo, el porcentaje de prematurez en nuestra unidad fue de 31.6% en 2020, por lo que consideramos que, la cifra de prematurez de nuestro estudio podría estar relacionado con que en nuestra UMAE, por tratarse de un centro de referencia, se atienden mujeres embarazadas que de por sí les provocan interrupción del embarazo de manera prematura debido a las comorbilidades que tienen. Por lo que, se considera que realmente, el aumento de este problema no está en relación con el hecho de que la madre tuviera COVID-19.

Con respecto a la hiperbilirrubinemia, una cohorte que evaluó los resultados neonatales de hijos de madre con prueba positiva para SARS-CoV-2 ([Norman 2021](#)), la reportó en el 3.6% de los casos; mientras que en el estudio de Dimitriu et al se encontró una frecuencia de hasta 30%, asociada a enfermedad materna grave. En nuestro estudio 16 pacientes (27.6%) presentaron hiperbilirrubinemia, siendo esta cifra mayor a la prevalencia de hiperbilirrubinemia indirecta reportada en población sin riesgo para COVID-19, que se encuentra en 17% para recién nacidos mexicanos ([Gallegos-Dávila 2009](#)). Cabe destacar que ninguno de los pacientes de nuestro estudio cuya madre presentó enfermedad severa presentó hiperbilirrubinemia. De nuevo, la mayor frecuencia de prematurez podría explicar este hallazgo.

La frecuencia de sepsis neonatal reportada en el estudio de Dávila-Aliaga et al. fue de 1.7%, mientras que en la cohorte realizada por Norman y cols. se reporta en 0.2%. En ambos casos, muy por debajo de la encontrada en nuestra población, en la cual el 13.8% de los pacientes recibieron el diagnóstico de sepsis neonatal, de ellos, solo uno contaba con prueba positiva para SARS-CoV-2. En este punto debemos tomar en cuenta que la incidencia de sepsis neonatal es variable, en Sudamérica y el Caribe, se encuentra entre 3.5 y 8.9 por cada 1000 recién nacidos vivos ([Vergnano 2005](#)), de igual forma debemos considerar el método diagnóstico, ya que en el estudio de Norman et al, que reporta las cifras más bajas, el diagnóstico de sepsis fue corroborado con hemocultivo positivo;

mientras que en nuestra población se consideró diagnóstico de sepsis basados en datos clínicos y paraclínicos, sin que fuera requisito tener el resultado del hemocultivo positivo al aislamiento del micro organismo responsable. Además, nuestra población presenta otros factores de riesgo para sepsis neonatal, como la prematurez, cuya frecuencia fue alta en nuestro estudio.

Con respecto al peso al nacimiento, en la literatura se reporta peso bajo para la edad gestacional en un 7.9% para hijos de madre con COVID-19 (Dumitriu 2020), Dávila-Aliaga et al. la reportan en 7% y Norman et al en 2.4%. Mientras que nosotros encontramos 12.1%, cifra similar a la que se menciona en la literatura para recién nacidos de América Latina y el Caribe de 11% (Velázquez-Quintana 2004). Creemos que puede estar más relacionado a las características demográficas de nuestra población que a la COVID-19 misma, toda vez que nuestra área de influencia incluye el Estado de México, Ciudad de México e Hidalgo, donde el nivel socio económico y el peso y talla constitucional de las madres es, en general, probablemente menor a los de otras regiones como el Norte del país.

En la cohorte realizada por Norman y cols. se encontró una frecuencia de trastornos respiratorios neonatales del 2.8% y de síndrome de dificultad respiratoria de 1.7%. En nuestro estudio, se muestran cifras mayores, siendo en trastorno respiratorio reportado con mayor frecuencia el síndrome de adaptación pulmonar, con un porcentaje de 13.8%; por otro lado, el síndrome de dificultad respiratoria se reporta en nuestro estudio en 5.2%. Lo anterior posiblemente asociado también a la incrementada frecuencia de prematurez, así como características de nuestra población, con un alto número de madre con diabetes gestacional. En nuestro estudio se encontró neumonía en el 3.4%, similar a lo reportado por Dávila-Aliaga et al de 3.5%.

El estudio de Dumitriu y cols, reportó admisión en UCIN en 18.8%. Nuestro estudio reporta un porcentaje de ingreso a UCIN del 6.9%, sin embargo, debe aclararse que, como parte de la estrategia del manejo del recién nacido hijo de madre con COVID-19, estos recién nacidos permanecían en la unidad de Observación Respiratoria Neonatal,

incluso cuando tenían criterios para ingreso a UCIN por lo que no es posible comparar nuestros resultados con los de otros autores.

En nuestro estudio 5.6 % de los pacientes presentaron Apgar menor de 7 a los 5 minutos, proporción mayor a la reportada en otros estudios similares ([Dávila -Aliaga 2020](#), [Dimitriu 2020](#), [Norman 2021](#)), posiblemente en relación, de nuevo, con factores como prematurez y la complejidad de la población que se atiende.

En nuestro estudio no se reportaron defunciones, al igual que en el estudio realizado por Dimitriu et al. Dávila-Aliaga et al. reportan que el 2.6% de los RN de su población falleció.

Encontramos también otras complicaciones tales como: hipocalcemia en 15.5%, hemorragia intraventricular 6.9%, malformaciones renales en 3.4% y otras malformaciones en 15.5%, dentro de las que se incluyeron: labio y paladar hendido, pie varo, síndrome dismórfico, criptorquidia, paquigiria y hernia inguinal. Así como cardiopatía congénita en dos pacientes. También encontramos atelectasia, síndrome colestásico, anemia y fetopatía diabética en 1.7% cada una.

La comorbilidad materna reportada con mayor frecuencia en nuestra población fue la diabetes gestacional y pregestacional, en 34.5%, seguida de hipotiroidismo en 24.1%. Mayor a lo reportado en la literatura en donde se menciona una frecuencia de 2% para diabetes pregestacional y 9% para diabetes gestacional ([Dimitriu 2020](#)). La enfermedad hipertensiva incluyendo hipertensión crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia se encontró en el 13.8%. La obesidad se reportó en 6.9%, un hallazgo que llama la atención, ya que Dimitriu et al. reportan obesidad materna en el 54%, lo anterior puede estar relacionado a que no en todos los casos se especifica el estado nutricional de la madre, ni el peso y talla en el expediente materno, por lo que puede que nuestra frecuencia de obesidad está muy por debajo de las cifras reales.

Dadas las características de nuestro Hospital, las pacientes aquí atendidas tienen morbilidades de fondo que ameritan con frecuencia la resolución del embarazo de manera prematura y, frecuentemente, por cesárea, lo que seguramente aumentó la frecuencia de

prematurez y esto, a su vez, de los problemas respiratorios, de sepsis y de hiperbilirrubinemia. Pese a lo anterior, afortunadamente ningún RN falleció, lo cual habla también de la alta calidad de atención que se les brinda a los pacientes.

Esperar a la finalización de este proyecto en que compararemos contra un grupo de RN hijos de madre sin COVID-19 de este mismo hospital nos ayudará a hacernos conclusiones respecto a si es que estas complicaciones se vieron incrementadas por la infección materna por el SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

En nuestros pacientes la frecuencia de prematurez, problemas respiratorios, sepsis e hiperbilirrubinemia fue mayor que la reportada en la literatura. Lo anterior pudiera estar relacionado a las características de nuestro Hospital que es un centro de referencia y por lo tanto atiende a mujeres embarazadas con una o múltiples morbilidades, lo que obliga, frecuentemente, a la interrupción temprana del embarazo, habitualmente, mediante operación cesárea.

Es necesario continuar con este estudio y comparar los resultados de esta población con los de recién nacidos no expuestos a COVID-19 para obtener conclusiones basadas en evidencia de mayor peso, con respecto a la repercusión de la infección por SARS-CoV-2 en neonatos.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO	FECHAS REALIZADO
Elaboración del protocolo	Abril – Mayo 2020	Abril – Mayo 2020
Registro del protocolo	Mayo – Junio 2020	Mayo – Junio 2020
Selección de las pacientes	Junio 2020 – Marzo 2022	Junio- 2020 – En curso
Colección de la Información	Junio 2020 – Marzo 2022	Junio- 2020 – En curso
Captura de datos	Junio 2020 – Marzo 2022	Junio- 2020 – En curso
Análisis de datos para reporte intermedio	N/A	Junio 2021
Entrega de informe intermedio	N/A	Julio 2021
Análisis de datos para informe final	Abril - Mayo 2022	Pendiente
Interpretación de los resultados para informe final	Junio 2022	Pendiente
Formulación del reporte final.	Julio 2022	Pendiente

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta ML, Coria I, Hernández M y col. Acciones básicas ante una pandemia de influenza. Bol INSP (Práctica Médica Efectiva). Diciembre, 2006.
- Aghaeepour N, Ganio EA, Mcilwain D, et al. An immune clock of human pregnancy. Sci Immunol. 2017 Sep 1;2(15). pii: eaan2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat. Microbiol. 2020; 5: 536–544.
- Dávila-Aliaga C, Espínola-Sánchez M, Mendoza-Ibáñez E, Guevara-Ríos E, Torres-Marcos E, Hinojosa-Pérez R, et al. Resultados perinatales y serológicos en neonatos de gestantes seropositivas para SARS-CoV-2: estudio transversal descriptivo. Medwave 2020; 20 (11): e8084. doi: 10.5867/medwave.2020.11.8084
- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Vecchiet J, Nappi L, Scambia G, Berghella V, D'Antonio F, Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, AJOG MFM (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107> [Epub ahead of print].
- Dumitriu D, Emeruwa U, Hanft E, Liao GV, Ludwig E, Walzer L, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. JAMA Pediatr. 2021; 175 (2): 157-167. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4298.
- Dirección General de Epidemiología. Comunicado Técnico Diario COVID-19 México. Disponible en: <https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019/nuevo-coronavirus.html> (Consultado: 05 de mayo del 2020).
- Fajardo-Dolci G, Meljem-Moctezuma J, Vicente-González E, et al. Analysis of maternal deaths in Mexico occurred during 2009. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013; 51 (5): 486-495.
- Fehr, A. R. & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods. Mol. Biol. 2015; 1282: 1–23.

- Gallegos-Dávila JA, Rodríguez-Balderrama I, Rodríguez-Bonito R, Abrego-Moya V, Rodríguez-Camelo G. Prevalencia y factores de riesgo para hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en un hospital universitario. *Medicina Universitaria* 2009; 11 (45): 226-230. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579609480693> Junio 2021.
- García-Sancho C, Fernández-Plata R, Martínez-Briseño D, Suárez-González L, Cano-Jiménez D, Guzmán-Barragán A, et al. Efecto de la infección por influenza A H1N1 en mujeres embarazadas y en los neonatos en 2009. Revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2014; 73 (2) 150-158.
- Guan WJ, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. [Epub ahead of print].
- Kim JY, Ko JH, Kim Y, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in First Two Patients in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb 24;35(7):e86. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e86.
- Lauer, SA, Grantz KH, Qifang BI, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med* 2020. <https://doi.org/10.7326/m20-0504> [Epub ahead of print].
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus- infected pneumonia. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382, 1199–1207.
- Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kimb J, Mord G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol* 2020;139:103122.
- López-Gatell RH. Mortalidad materna por influenza y neumonía. Dirección General Adjunta de Epidemiología. SSA. Enero, 2010.
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017 Aug;17(8):469-482. doi: 10.1038/nri.2017.64.
- Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Aronsson B, Aronsson B, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *JAMA*. 2021; 325 (20): 2076-2086. doi:10.1001/jama.2021.5775.

- OMS. Situation Report al 05 de mayo del 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200505covid-19-sitrep-106.pdf?sfvrsn=47090f63_2 (Consultado 05 de mayo del 2020).
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):411-412. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1767-72. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 2020; 395, 1039–1046.
- Taneja V. Sex Hormones Determine Immune Response. *Front Immunol.* 2018 Aug 27;9:1931. doi: 10.3389/fimmu.2018.01931. [Epub ahead of print].
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Apr 28. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. [Epub ahead of print].
- Torres-Ramírez A. La influenza pandémica A (H1N1) en mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78 (2): 121-127.
- Velázquez-Quintana NI, Masud Yunes-Zárraga JL, Ávila-Reyes R. Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2004; 61(1):73-86.
- Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F220–F224. doi: 10.1136/adc.2002.022863.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print].

- Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020 Feb 17;41(2):145-151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.