



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“CARACTERÍSTICA DE LA FIRMA GENÓMICA DE LA VÍA DEL FACTOR
INDUCIBLE DE HIPOXIA ALFA 2 (HIF2) COMO BIOMARCADOR DE DESENLACE
DE PACIENTES CON COVID 19 EN EL PERIODO PERINATAL.”**

T E S I S

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. LILIANA OVILLA MORENO

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

CIUDAD DE MÉXICO

2022



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:

**"CARACTERÍSTICA DE LA FIRMA GENÓMICA DE LA VÍA DEL FACTOR
INDUCIBLE DE HIPOXIA ALFA 2 (HIF2) COMO BIOMARCADOR DE
DESENLACE DE PACIENTES CON 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"

DEDICATORIA

A DIOS

Estoy completamente segura que Él me dio la oportunidad de llegar a este lugar y cumplir el anhelo de mi corazón, me hizo instrumento útil en sus manos. Por nunca dejarme y siempre darme las fuerzas que sin duda necesité.

A MI COMPAÑERO DE VIDA

Por la espera de mi regreso a casa, por motivarme a cumplir éste sueño, por las palabras de ánimo tan oportunas, creyendo siempre en mi y alentandome a ser mejor, por su presencia aún en la distancia, por ser la inspiración a seguir hasta el final.

A MI FAMILIA

A mi mamá y hermanos por brindarme su apoyo en todo momento, por los mensajes y llamadas que nunca faltaron, por motivarme a nunca rendirme.

A MIS MAESTROS

A todos ellos por que a pesar de tiempos difíciles siempre tuvieron la disposición de transmitir sus conocimientos y no solo eso, sino también grandes lecciones de vida. A la Dra Alejandra Coronado por ser la guía en este trabajo y también al Dr. Alberto López Reyes por su invaluable apoyo para relizar este tema de investigación. A la Dra Elizabeth Ulloa que un día inspiró sin saberlo; a una pequeña estudiante a querer presenciar el milagro de la vida en primera fila y a la Dra Ariadne Ralda por ser parte de mi formación y siempre estar pendiente de mi.

A MIS COMPAÑEROS

Gracias por compartir este tiempo, por luchar juntos, por los días de guardia interminables donde al final siempre había una anécdota que contar. A todos pero especialmente a Alondra, Katy, Sandi, Rafa, Roge, César con los que inicié esta aventura e hicieron que todo pareciera más fácil.

A MIS PEQUEÑOS GRANDES GUEREROS

Por ser afortunada de presenciar el gran acontecimiento de nacer, por ser parte de su primer experiencia de vida, por ser mis mejores maestros y enseñarme que no hay límites, por retarme a ser mejor cada día.

ÍNDICE

1. Introducción	7
1.1. Marco Teórico	7
1.2 Antecedentes	8
1.3 Planteamiento del problema	21
1.4 Justificación	21
1.5 Objetivos	22
1.5.1 Objetivos Específicos	22
2. Material y Métodos	22
2.1 Tipo de Estudio	22
2.2 Universo de Estudio	22
2.3 Unidad de Estudio	22
2.4 Límite	22
2.5 Muestra	23
2.6 Criterios de Selección	23
2.6.1. Criterios de Inclusión	23
2.6.2. Criterios de Exclusión	23
2.7 Operacionalización de las Variables	23
2.8 Metodología	25
2.9 Análisis Estadístico	25
3. Consideraciones Éticas	26
4. Resultados	27
5. Discusión	31
6. Conclusión	33
7. Bibliografía	34

RESUMEN

Antecedentes: En diciembre de 2019, se identificó una nueva enfermedad por una variante de coronavirus recientemente identificada como SARS-CoV-2. Ésta enfermedad se expresa con una diversidad de eventos fisiopatológicos de compromiso respiratorio, inflamación, tromboembolismos e hipoxia, así como una variedad de tipos de desenlaces. Por lo que resulta inimaginable dejar de lado al factor genético como un factor de riesgo que prediga la severidad de la enfermedad, esto podría suponer una estrategia para el diagnóstico de desenlace, si analizamos las variantes génicas de un factor que regule la transcripción de múltiples genes. El Factor inducible por hipoxia (HIF) regula la transcripción de la mayoría de los genes diana de la hipoxia, como los implicados en la angiogénesis, el metabolismo, la eritropoyesis, supervivencia celular, apoptosis, migración y otras funciones específicas de los tejidos.

Objetivo: Identificar en la vía de HIF-2 alfa una huella genética que se asocie con el desenlace en los recién nacidos y las madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo, descriptivo en las madres y recién nacidos ingresados al instituto con prueba de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva o indeterminada, en el periodo de 2 meses. La información fue analizada en el programa estadístico EPIINFO, obteniendo medidas de frecuencia absolutas y relativas, medidas de resumen para las variables cuantitativas.

Resultados: Se estudiaron 40 pacientes, 13 pacientes positivas (68.4%) y 6 pacientes negativas (31.5%), 6 recién nacidos positivos (30%), 8 recién nacidos negativos (40%) y 6 recién nacidos sin PCR SARS-CoV-2 (30%), en el análisis molecular se excluyó la muestra de una paciente por encontrarse en malas condiciones. Se analizaron 5 polimorfismos específicos a la vía del Factor inducible de hipoxia HIF-2, los cuales se expresaron tanto en las madres como en los recién nacidos, se observaron 8 diferentes genotipos sin demostrar alguna variabilidad en su presentación ni en la expresión clínica de la enfermedad; dado que la N es muy pequeña se recomienda incrementar la N para que los resultados puedan ser relevantes.

Conclusión: Se necesitan más investigaciones en el área, no se cuenta con un valor estadístico significativo dado que la población analizada fue pequeña y dependiente del comportamiento de la pandemia durante el período de este estudio.

Palabras claves: SARS-CoV-2, hipoxia, Factor inducible de Hipoxia, transcripción, genes, polimorfismos, HIF-2, diagnóstico, desenlace.

ABSTRACT

Background: In December 2019, a new disease was identified by a coronavirus variant recently identified as SARS-CoV-2. This disease is expressed with a variety of pathophysiological events of respiratory compromise, inflammation, thromboembolism and hypoxia, as well as a variety of types of outcomes. Therefore, it is unimaginable to leave aside the genetic factor as a risk factor that predicts the severity of the disease, this could represent a strategy for the diagnosis of the outcome, if we analyze the gene variants of a factor that regulates the transcription of multiple genes. Hypoxia Inducible Factor (HIF) regulates the transcription of most hypoxia target genes, such as those involved in angiogenesis, metabolism, erythropoiesis, cell survival, apoptosis, migration, and other tissue-specific functions.

Objective: Identify a genetic fingerprint in the HIF-2 alpha pathway that is associated with the outcome in newborns and mothers infected with SARS-CoV-2 during pregnancy treated at the Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Material and methods: An observational, cross-sectional, prospective, descriptive study was carried out in mothers and newborns admitted to the institute with a positive or indeterminate RT-PCR SARS-CoV-2 test, in a period of 2 months. The information was analyzed in the EPIINFO statistical program, obtaining absolute and relative frequency measurements, summary measurements for the quantitative variables.

Results: 40 patients were studied, 13 positive patients (68.4%) and 6 negative patients (31.5%), 6 positive newborns (30%), 8 negative newborns (40%) and 6 newborns with no PCR SARS-CoV-2 (30%), in the molecular analysis the sample of a patient was excluded because it was in poor condition. 5 specific polymorphisms of the inducible hypoxia factor HIF-2 pathway were analyzed, which were expressed in both mothers and newborns, 8 different genotypes were observed without demonstrating any variability in their presentation or in the clinical expression of the disease; due to the N is very small, it is recommended to increase the N so that the results can be relevant.

Conclusion: More research is needed in the area, there is no significant statistical value because the population analyzed was small and dependent on the behavior of the pandemic during the period of this study.

Keywords: SARS-CoV-2, hypoxia, Hypoxia inducible factor, transcription, genes, polymorphisms, HIF-2, diagnosis, outcome.

1. Introducción

1.1. Marco Teórico

Hoy en día, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una amenaza mundial sin precedentes y es causada por la infección por SARS-CoV2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2). El brote repentino y la propagación acelerada de la infección por SARS-CoV-2 han causado una gran preocupación pública y la mayoría de los estudios de la COVID-19 se han centrado en sus características epidemiológicas y clínicas.

Aproximadamente el 80% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 suelen recuperarse con o incluso sin tratamiento médico convencional y, por tanto, se clasifican como COVID-19 leve o moderado. Sin embargo, alrededor del 20% de los pacientes sufren de dificultad respiratoria y requieren oxigenoterapia inmediata u otras intervenciones hospitalarias, incluida la ventilación mecánica. Los pacientes que presentan estas manifestaciones clínicas ya han progresado a una fase clínicamente grave y requieren acceso inmediato a cuidados intensivos especializados; de lo contrario, pueden morir rápidamente.⁷

Por lo tanto, es fundamental desarrollar nuevos enfoques para predecir de manera temprana los casos que progresarán a clínicamente graves. Además, la terapia eficaz para pacientes graves sigue siendo especulativa, en gran parte debido a la comprensión limitada de la patogénesis del SARS-CoV-2.⁷

Los adultos con comorbilidades tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave e incluso de fallecer, sin embargo, se sabe poco sobre las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas y fetos. La información sobre los resultados neonatales es escasa y se desconoce el manejo óptimo de la madre y se ignora la tasa de infecciones congénitas de los recién nacidos de madres positivas al SARS-CoV-2. También el riesgo de transmisión perinatal, especialmente durante la lactancia, y el riesgo del recién nacido de desarrollar COVID-19 durante el período perinatal. ¹³

Las mujeres embarazadas y los recién nacidos son particularmente vulnerables a esta infección en comparación con los niños mayores y los adultos

jóvenes sanos, con desafíos únicos en su manejo. Se requieren estrategias de manejo óptimas para los neonatos de madres con SARS-CoV-2 en el período posparto inmediato para minimizar las posibilidades de transmisión viral. ¹³

Ante la diversidad de eventos fisiopatológicos de compromiso respiratorio, inflamación, trombo embolismos 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. El factor genético podría suponer una estrategia para el diagnóstico de variantes génicas 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. ⁹

1.2 Antecedentes

En diciembre de 2019, se identificó un grupo de personas con neumonía de causa desconocida en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei de aproximadamente 11 millones de personas ubicada en la región central de la República Popular China. Una investigación adicional reveló que estos casos eran el resultado de una infección por una variante de coronavirus recientemente identificado, inicialmente denominado 2019-nCoV y posteriormente como SARS-CoV-2. La infección se trasladó rápidamente a través de China, se extendió a Tailandia y Japón, así como a países adyacentes a través de personas infectadas que viajaban por aire, llegando finalmente a varios países y continentes. ¹⁴

Los coronavirus son RNA-virus envueltos en una cápside esférica que tienen una amplia gama de huéspedes, que incluyen aves, animales de granja, mascotas, camellos y murciélagos, en los que causan principalmente enfermedades respiratorias y gastrointestinales. Perteneciendo a la orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, y la subfamilia *Orthocoronaviridae* hay cuatro géneros de coronavirus: Alfa coronavirus, Beta coronavirus, Delta coronavirus y Gamma coronavirus. En los seres humanos, son una causa de enfermedades leves, incluidos los resfriados comunes que ocurren en niños y adultos, y se creía que tenían una importancia médica modesta. Sin embargo, el coronavirus del síndrome

respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), pueden producir enfermedades respiratorias graves del tracto respiratorio bajo. Tienen varias características en común que son factores que producen la transmisión nosocomial, la replicación en el tracto respiratorio inferior y la inmunopatología viral. Ambos coronavirus son infecciones zoonóticas y constituyen importantes amenazas para la salud pública que han provocado epidemias con importantes pérdidas de vidas. ¹⁴

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 tiene una apariencia de "corona" en la microscopía electrónica causada por espículas de la glicoproteína (S). La proteína S media la unión a las células epiteliales humanas a través del receptor de enzimas convertidores de angiotensina 2 (ACE- 2), que se distribuye ampliamente a través del epitelio de las vías respiratorias humanas.

El SARS-CoV-2 es más transmisible que el SARS-CoV-1, ya que posee una mayor afinidad por el receptor ACE-2 y una transmisión más eficaz del virus desde huéspedes asintomáticos y pre sintomáticos. La transmisión se produce principalmente a través de gotas respiratorias, aunque la transmisión en el aire y de contacto puede ocurrir en menor medida. La enfermedad tiende a ocurrir de manera bifásica, con la enfermedad inicial que se cree que es el resultado de una infección viral directa y la fase posterior está mediada por el sistema inmunitario. Además, se sabe que la infección por SARS-CoV-2 también puede contribuir a la disfunción de los órganos. ¹⁵

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 característicos, la placenta puede verse afectada en la COVID-19. La posibilidad de transmisión vertical parece baja, pero la infección placentaria puede afectar potencialmente al feto. Actualmente no hay pruebas contundentes que sugieran que el SARS-CoV-2 pueda transmitirse de una madre infectada a su recién nacido a través de la leche materna; más bien, la leche materna puede ser beneficiosa al proporcionar anticuerpos protectores contra la infección por SARS-CoV-2. ¹⁵

Los eventos obstétricos adversos más comunes asociados con neumonías maternas incluyen ruptura prematura de membranas (PROM) y trabajo de parto prematuro (PTL), muerte fetal intrauterina (IUFD), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y muerte neonatal.¹⁴

Los neonatos deben ser monitoreados de cerca para detectar síntomas y signos de infección por SARS-CoV-2, que pueden incluir fiebre, tos, rinorrea, dificultad respiratoria, mala alimentación, letargo, vómitos, diarrea, erupción cutánea y edema. El sistema inmunológico inmaduro, la transferencia pasiva de anticuerpos IgG maternos y la expresión más baja de ACE-2 pueden resultar en una menor inflamación, una enfermedad más leve y una recuperación más rápida en bebés y niños en comparación con los adultos. Sin embargo, se informó que los recién nacidos tienen enfermedades más graves (en el 12% de los recién nacidos infectados) en comparación con los niños mayores (el 3% de los niños mayores requirió unidad de cuidados intensivos) en una revisión sistemática.¹⁵

Es probable que la COVID-19 neonatal de inicio temprano (el inicio de la enfermedad entre 2 y 7 días después del nacimiento) sea causado por transmisión perinatal intraparto o más comúnmente, inmediatamente después del nacimiento. La mayoría de las infecciones sintomáticas por SARS-CoV-2 en recién nacidos se diagnostican después de 5 a 7 días del nacimiento (COVID-19 neonatal de aparición tardía).⁵

La mayoría de los recién nacidos infectados son asintomáticos o tienen síntomas leves como rinorrea y tos y fiebre. También se han observado síntomas de moderados a graves como dificultad respiratoria, mala alimentación, letargo, vómitos y diarrea y evidencia clínica de insuficiencia multiorgánica. La evidencia de laboratorio de la infección por COVID-19 en un recién nacido puede incluir leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia y hallazgos inespecíficos de marcadores inflamatorios elevados.¹⁵

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) es una afección nueva que acompaña a la infección por COVID se caracteriza por fiebre, marcadores inflamatorios elevados y niveles elevados de citocinas pro inflamatorias y antiinflamatorias.²

Rara vez se ha informado de MIS-C neonatal (MIS-N), se cree que su mecanismo es una respuesta hiperinmune neonatal a los anticuerpos maternos contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo y no se ha descrito claramente en la literatura. Los neonatos con MIS-N pueden estar gravemente enfermos con miocarditis, disfunción miocárdica, aneurismas coronarios, coagulación intravascular diseminada (CID), enterocolitis (ECN), síntomas similares a la enfermedad de Kawasaki, hipoxemia e insuficiencia renal. ⁴

Se necesitan más estudios en niños menores de 1 año para dilucidar los factores de riesgo para desarrollar MIS-C y aclarar los predictores de la gravedad de la enfermedad. Por lo que es trascendente considerar el factor genético como un factor de riesgo importante en la expresión clínica y desenlace de la COVID-19 neonatal.

La adaptación a la baja tensión de oxígeno (hipoxia) en células y tejidos conduce a la inducción transcripcional de una serie de genes que participan en la angiogénesis, el metabolismo del hierro, el metabolismo de la glucosa y la proliferación / supervivencia celular. El factor principal que media en esta respuesta es el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), un activador transcripcional sensible al oxígeno. (Medicine, 2006)

Desde la identificación de HIF, hace 2 décadas, ha incrementado nuestra comprensión de la hipoxia tiene un fuerte impacto en la modulación de la expresión de éste con la intención de reestablecer las condiciones de normoxia celular. El regulador central en la adaptación de oxígeno a nivel celular es el factor inducible por hipoxia(HIF). ¹²

Los factores inducibles por hipoxia-1 y -2 (HIF-1 y HIF-2) perciben la disponibilidad de oxígeno y hierro y tienen un papel central en la regulación de la transcripción de la mayoría de los genes diana de la hipoxia, como los implicados en la angiogénesis, el metabolismo, la eritropoyesis y la supervivencia celular / apoptosis, migración y otras funciones específicas de los tejidos, incluidas la inflamación y la fibrosis. ¹⁸ **Figura 1.**

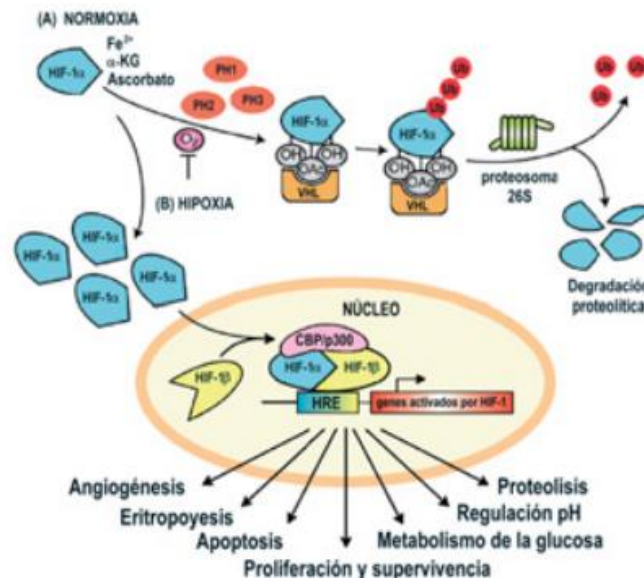


Figura 1: Regulación de la actividad del HIF y expresión de genes diana.

El HIF-1 se identificó de un elemento de respuesta a la hipoxia (HRE; 5'-RCGTG-3') en el potenciador 3' del gen de la eritropoyetina (EPO), una hormona que estimula la proliferación de eritrocitos y experimenta la transcripción inducida por hipoxia.¹²

Factor transcripción HIF-1: estructura y regulación.

HIF-1 pertenece a una familia de factores de transcripción que regulan la expresión de genes vinculados a la angiogénesis, diferenciación celular, metabolismo anaeróbico inducidos por la hipoxia. HIF-1 es un heterodímero con dos subunidades HIF-1 α de 120 kDa sensible al oxígeno y HIF 1 β 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.¹⁷

Existen tres isomorfias de HIF α conocidas: HIF-1 α , HIF 2 α y HIF-3 α . Las subunidades α son proteínas que tienen una estructura de hélix 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 .¹⁶

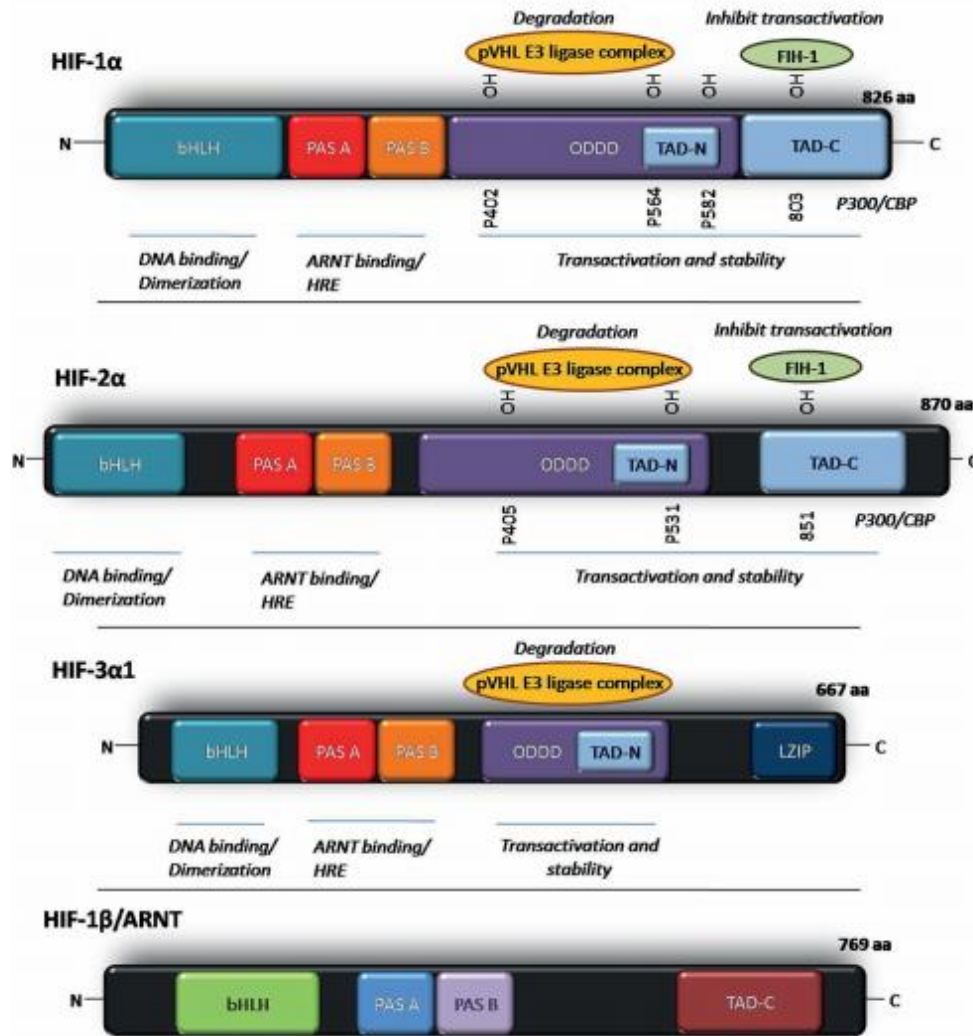


Figura 2. Descripción esquemática de las estructuras de dominio de los miembros del factor inducible por hipoxia (HIF).

- **HIF-1α**

En 1995, Wang y Semenza purificaron y caracterizaron una proteína de 120 kDa, que posteriormente se denominó HIF-1α. Es un polipéptido de 826 aminoácidos codificado por el gen HIF1A ubicado en el cromosoma 14 (14q23.2). Es un factor de transcripción maestro que actúa como regulador fisiológico.⁸

Detecta el oxígeno y en su presencia conduce a su hidroxilación, poliubiquitinación y degradación por la vía proteosomal, resultando en una vida

media de aproximadamente 5 minutos. HIF1- 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 conservados residuos de prolina que regulan su estabilidad dependiente del oxígeno. Una reducción en los niveles de oxígeno produce estabilización de HIF 1 α , siendo una de las respuestas a la hipoxia, tiene un papel general en múltiples respuestas fisiológicas a la hipoxia, como la eritropoyesis y la glucólisis, que contrarrestan rápidamente la deficiencia de oxígeno, y la angiogénesis, que proporciona una solución a largo plazo. ³

- **HIF-2 α**

El segundo miembro de la subunidad HIF- α , HIF-2 α , fue identificado en 1997. Es un polipéptido de 870 aminoácidos y también se conoce como proteína del dominio PAS endotelial 1 (EPAS1). En humanos, está codificado por el gen EPAS1 ubicado en el cromosoma 2. La variabilidad entre HIF-1 α y HIF-2 α se observa principalmente dentro del dominio de transactivación N-terminal (N-TAD). (J. FERNÁNDEZ-TORRES¹, 2017) Comparte una identidad de secuencia de aminoácidos del 48% con HIF-1 α y, en consecuencia, comparte una serie de similitudes estructurales y bioquímicas con HIF-1 α (por ejemplo, heterodimerización con HIF-1 β y unión a HRE). Presenta dos dominios de transactivación en N-terminal y C-terminal. Sin embargo, a diferencia del HIF-1 α expresado de forma ubicua, el HIF-2 α se expresa predominantemente en el pulmón, el endotelio y el cuerpo carotideo. (Medicine, 2006). Mientras que HIF-1 α induce preferentemente vías glucolíticas, HIF-2 α regula genes importantes implicados en el crecimiento tumoral, la progresión del ciclo celular y el mantenimiento de la pluripotencia de las células madre. ⁸

HIF-2 regula la transcripción de genes diana de hipoxia en varios procesos biológicos como la eritropoyesis, proliferación (factor de crecimiento transformante alfa y ciclina D1 (*CCND1*), apoptosis, invasión (inhibidor del activador del plasminógeno-1 [*PAI-1*]), transición epitelial a mesenquimal, homeostasis redox (superóxido dismutasa-2 [*SOD-2*]) y angiogénesis. ¹⁸

- **HIF-3 α**

Fue identificado en 2001, y su gen está ubicado en el 19q13 13-13.2, y codifica una proteína de 662 aminoácidos con un peso molecular previsto de 73 kDa. HIF-3 α difiere de HIF-1 α y HIF-2 α en la estructura proteica y la regulación de la expresión génica. Afecta negativamente la expresión génica al competir contra HIF-1 α y HIF-2 α por unirse a sus elementos transcripcionales en genes diana durante la hipoxia, es esencial para la respuesta hipóxica, pero juega un papel negativo en la adaptación a la hipoxia. HIF-2 α y HIF-3 α parecen expresarse de una manera específica de la célula en comparación con el HIF-1 α expresado de forma ubicua. Se han identificado muchos genes diana de HIF-3 α , como IGF1BP1, EPO, GLUT1, ANGPTL4, SOX2 y FOXP2. ⁸

Se expresa en una variedad de tejidos, se dimeriza con HIF-1 β y se une a HRE, además, se descubrió posteriormente una variante de empalme de HIF-3 α , PAS inhibidor (IPAS), que se expresa predominantemente en las células de Purkinje del cerebelo y el epitelio cornea.

Regulación de HIF

La estabilidad de la proteína de HIF-1 α está regulada por la enzima propil 4 hidroxilasa (PHD) mediante la hidroxilación en residuos específicos de la prolina, seguido de ubiquitinación y degradación proteosomal. Adicionalmente, HIF-1 α y HIF-2 α también son regulados por un segundo sistema enzimático sensible al oxígeno que depende de la hidroxilación de una asparagina por FIH (Factor Inhibiting HIF-1) en el dominio de activación de HIF- α y que conduce a la inactivación de su actividad transcripcional.

Esta reacción de hidroxilación es inhibida por cobalto. Tanto PHD como FIH introducen un grupo hidroxilo en HIF- α , específicamente en dos residuos de prolina en el dominio ODD, requiriendo α -cetoglutarato, hierro y oxígeno molecular y así estimula la interacción de HIF- α con la proteína (VHL). En condiciones de normoxia, la hidroxilación de HIF- α por PHD permite el reclutamiento de VHL E3 ligasa, poliubiquitinación y degradación de HIF-1 α . Sin embargo, bajo hipoxia, las enzimas

PHD inhiben la hidroxilación de HIF- α , y, a su vez, impiden la unión de pVHL, conduciendo a la estabilización de HIF- α y su translocación al núcleo donde se heterodimeriza con HIF 1 β . Este complejo activa a los genes que poseen secuencias HRE en sus promotores y se une a los coactivadores transcripcionales para inducir la expresión génica.¹²

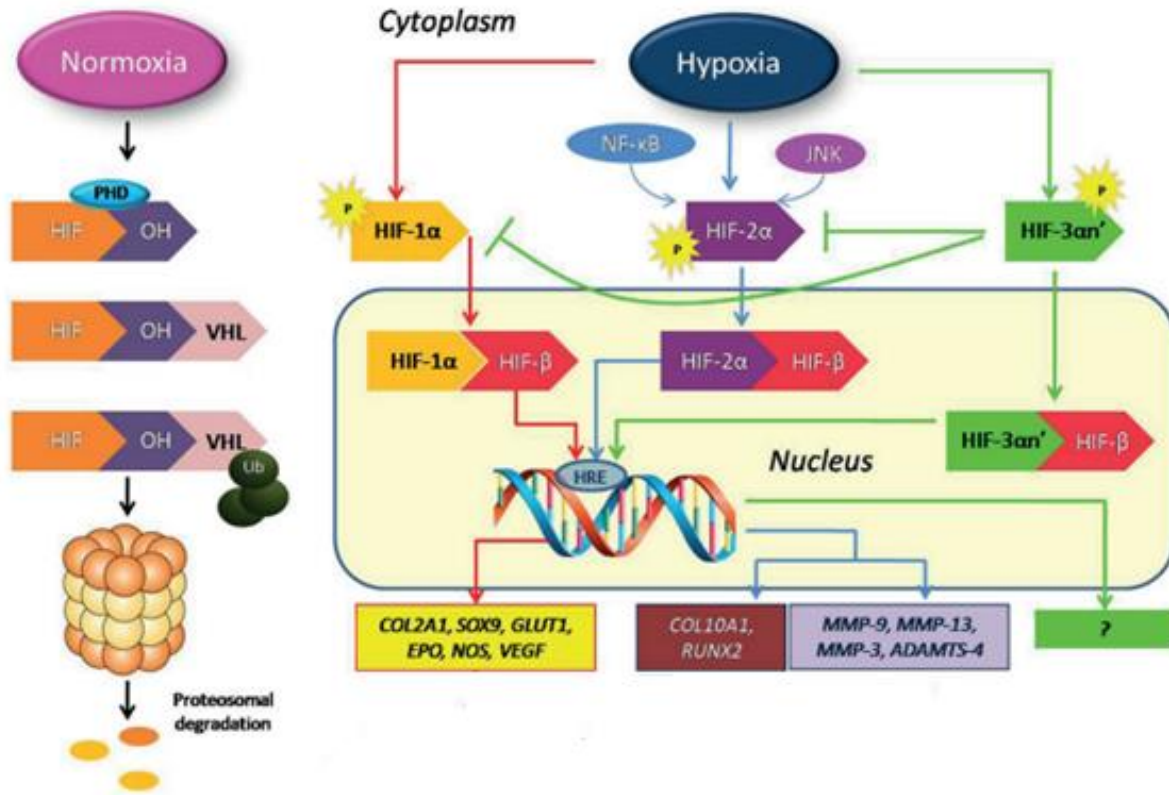


Figura 3. Actividad de factores inducibles por hipoxia (HIF) en condiciones de normoxia e hipoxia.

Dado que las células y los órganos necesitan adaptarse a los cambios en el suministro de oxígeno, no sería sorprendente encontrar que una variedad significativa de genes diana de HIF-1 están regulados de una manera diferencial específica de tejido.¹²

Al unirse a estos elementos de respuesta a hipoxia regula la transcripción de cientos de genes implicados en diversos procesos como eritropoyesis,

angiogénesis, reprogramación metabólica, proliferación y apoptosis / supervivencia, en respuesta a hipoxia. ¹⁰

El Factor Inductor de Hipoxia (HIF) y su importancia clínica

La capacidad de los glóbulos rojos para transportar oxígeno está regulada por la expresión de genes implicados en la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. La hipoxia aumenta la expresión de EPO, que es necesaria para la formación de glóbulos rojos.

La desregulación de la homeostasis del O₂ conduce a la angiogénesis no solo en condiciones fisiológicas, como en el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas o neovascularización en regiones avasculares, sino también en condiciones patológicas, como tumores sólidos y diversas enfermedades isquémicas e inflamatorias.¹

La angiogénesis es un proceso complejo que involucra múltiples productos génicos en diferentes tipos de células. La inducción de VEGF y otros factores proangiogénicos llevan a un aumento de la densidad vascular y una disminución de la distancia de difusión del oxígeno. HIF-1 regula genes implicados en el gobierno del tono vascular como el óxido nítrico sintasa (NOS2), hemooxigenasa 1, endotelina 1 (ET1), adrenomedulina (ADM) y el receptor adrenérgico α .¹²

La hipoxia coordina no solo los primeros pasos del desarrollo vascular, sino también la angiogénesis en la vida adulta en estados fisiológicos y patológicos. HIF-1 α y HIF-2 α son los reguladores maestros de la homeostasis del O₂, pero, a pesar de sus similitudes en estructura, función y regulación, tienen funciones diferentes y no redundantes durante el desarrollo.

En la angiogénesis, HIF-1 α es el factor más estudiado, sin embargo, el papel que juega el HIF – 2 en la vasculogenesis es muy relevante. En modelos en ratones se ha observado que los fenotipos de HIF-2 deficientes, morirán por bradicardia debido a una disminución de catecolaminas, así mismo, otro grupo informó que los embriones mutantes *Hif-2 α* presentaron defectos vasculares graves y hemorragia.

Un tercer modelo demostró que la mitad de los embriones murieron de insuficiencia cardíaca, mientras que los recién nacidos murieron debido al síndrome de dificultad respiratoria. Lo que sugiere que HIF-2 α regula la síntesis de catecolaminas embrionarias en respuesta a la hipoxia fisiológica, que se requiere HIF-2 α para la remodelación / maduración normal pos-vasculogénesis y que participa en la regulación de la expresión de VEGF en el desarrollo del pulmón embrionario. En general, estos resultados destacan que el HIF-2 participa en la remodelación y maduración de la microvasculatura controlando la morfogénesis, integridad y ensamblaje vascular.¹

Con bajo suministro de oxígeno, las células cambian su vía de metabolismo de la glucosa del ciclo del ácido tricarboxílico dependiente de oxígeno (TCA) a la glucólisis independiente del oxígeno. La hipoxia y el HIF-1 aumentan prácticamente todas las enzimas de la vía glucolítica, así como los transportadores de glucosa 1 y 3 (GLU1, GLU3). Los productos metabólicos de la glucólisis, como el lactato y el piruvato, causan la acumulación de HIF-1 α y su expresión génica, por lo que se establece un circuito de retroalimentación positiva potencial.

La hipoxia y el HIF-1 inducen factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina-2 (IGF2) y el factor de crecimiento transformante- α (TGF- α). La unión de dichos factores de crecimiento a sus receptores afines activa las vías de transducción de señales que conducen a la proliferación / supervivencia celular y estimula la expresión del propio HIF-1 α .

La adaptación celular a la hipoxia conduce no solo a la proliferación / supervivencia celular sino también a la muerte celular en algunas circunstancias. Se ha demostrado que la expresión de HIF-1 α y HIF-1 β se correlacionó significativamente con la apoptosis y los factores proapoptóticos, como caspasa-3, Fas y ligando de Fas.¹⁶

HIF-1 también regula muchos otros genes diana implicados en diversos procesos como la adipogénesis, la formación de cuerpos carotideos, el desarrollo de linfocitos B y reacciones inmunes.

El Factor Inducible de Hipoxia y el desarrollo de enfermedades

La hipoxia es un proceso patológico que causa cambios anormales en el metabolismo, la función y la estructura morfológica de los tejidos debido a un suministro insuficiente de oxígeno; presenta un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), provocando así estrés oxidante. El HIF-1 α media las respuestas adaptativas al estrés oxidante mediante la translocación nuclear y la regulación de la expresión génica. Los cambios mitocondriales son fundamentales para la respuesta adaptativa al estrés oxidante.

Las mitocondrias son las centrales eléctricas de la célula y actúan como sensores de O_2 que no solo generan ATP, sino que también representan un punto físico de convergencia para muchas señales inducidas por estrés oxidante. Además, son la principal fuente de ROSmt intracelulares en las células hipóxicas y juegan un papel importante en celular bajo hipoxia. Si los niveles de oxígeno disminuyen, hay un desequilibrio entre éste y el flujo de electrones lo que resulta en una producción excesiva de ROSmt en los complejos de la cadena respiratoria, aumento de la oxidación de macromoléculas y posterior disfunción celular o muerte. El HIF-1 reduce la producción de ROSmt celulares al cambiar la producción de energía de la fosforilación oxidativa a la glucólisis a través de múltiples vías.¹⁰

La sobreexpresión de HIF-1 α y HIF-2 α se encontró en varios cánceres humanos, probablemente como consecuencia de hipoxia intratumoral o alteración genética. Las condiciones hipóxicas dentro de los tumores pueden resultar en una mayor estabilidad y actividad de HIF-1. Ésta sobreexpresión de HIF-1 α confiere ventajas selectivas a las células tumorales. En muchos estudios se ha observado una correlación entre la sobreexpresión de HIF-1 y la mortalidad del paciente, el mal pronóstico o la resistencia al tratamiento.¹²

La activación de la actividad de HIF también se ha demostrado en una amplia gama de respuestas fisiológicas a condiciones isquémicas, hipóxicas e inflamatorias, donde juega un papel positivo para responder al daño a órganos o

tejidos. Por ejemplo, los niveles de HIF-1 α y VEGF aumentaron en el miocardio cuando los pacientes desarrollaron una oclusión aguda de la arteria coronaria.¹²

Además, HIF-1 α es importante para mantener la integridad del cerebro durante condiciones hipóxicas. La exposición a hipoxia / isquemia subletal puede mejorar la tolerancia del tejido o de las células a una agresión hipóxica / isquémica letal posterior. Este fenómeno se llama pre acondicionamiento hipóxico / isquémico y en realidad ocurre durante la hipoxia perinatal.¹⁶

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) secundario a parto prematuro y deficiencia de surfactante se caracteriza por hipoxemia severa, lesión pulmonar y producción deficiente de óxido nítrico (NO) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Dado que los factores inducibles por hipoxia (HIF) median los efectos tanto del NO como del VEGF en parte a través de la regulación por dominios que contienen prolilhidroxilasa (PHD) en presencia de oxígeno, se plantea la hipótesis de que HIF-1 y -2 en el pulmón están disminuidos después de un SDR grave en corderos recién nacidos prematuros.⁶

La importancia de HIF como factor de transcripción y el amplio espectro de procesos influenciados por éste sugieren que podría tener importantes implicaciones clínicas. Los muchos aspectos de la regulación de HIF proporcionan una variedad de posibilidades de intervención terapéutica.¹¹

1.3 Planteamiento del problema

El virus SARS-COV-2 y la enfermedad que éste ocasiona ha causado un impacto letal a nivel mundial, con efectos muy graves como resultado de la diversidad de expresión clínica y los diferentes eventos fisiopatológicos que se han observado en los pacientes, así como los tipos de desenlace que puede presentar la enfermedad. Es necesario la búsqueda de estrategias diagnósticas y terapéuticas para lograr un mejor control de la enfermedad, el cual se verá reflejado en el pronóstico del paciente. El área perinatal es de igual forma afectada por lo que el hallazgo de nuevas herramientas diagnósticas y la innovación en el tratamiento, tendría un impacto en la morbimortalidad, por lo que se plantea la siguiente pregunta ¿Cuáles son las características de la firma genómica de la vía del Factor Inducible de Hipoxia 2 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 nuestro país y el mundo, y los eventos fisiopatológicos que están marcando la gravedad y desenlace de la enfermedad por COVID-19, la identificación de una huella genética que pueda predecir este desenlace, es de gran importancia para abordar de manera precisa y anticipada las intervenciones de salud necesarias, con estrategias específicas que aminoren la agresividad de la enfermedad, así como mecanismos de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad causada por el virus de SARS-CoV 2 en los recién nacidos y ante la diversidad de eventos fisiopatológicos como inflamación, tromboembolismo, hipoxia de compromiso respiratorio, inflamación y los diferentes desenlaces asintomáticos, presentación clínica leve, severa o muerte.

Tomar en cuenta al factor genético como un factor de riesgo que prediga la severidad de la enfermedad es un punto clave en la investigación de factores de riesgo, fisiopatología y tratamiento de esta nueva enfermedad. Por lo tanto, el análisis del factor de transcripción inductor de Hipoxia como factor de transcripción maestro que regula la transcripción de múltiples genes que participan en la regulación y equilibrio de un organismo sometido a daño, nos brindaría nuevas

herramientas y marcaría la pauta para lograr entender mejor el comportamiento de la COVID-19 encontrando un tratamiento específico.

1.5 Objetivos

Identificar en la vía de HIF-2 alfa una huella genética que se asocie con el desenlace de 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”.

1.5.1 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 HIF2 alfa en las mujeres y en los neonatos infectados y no infectados con SARS-CoV-2.

Conocer las variantes génicas de la vía de HIF2 alfa de acuerdo con el desenlace de la infección por SARS-CoV-2 en las mujeres embarazadas y recién nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes.

2. Material y Métodos

2.1 Tipo de Estudio

Estudio observacional, transversal, prospectivo, descriptivo.

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 RT- 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

Se incluyeron los que contaban con resultado 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 el recién nacido tuviera prueba de RT-PCR COVID a las 24 horas de su nacimiento.

Que aceptaran participar en el estudio

2.6.2. Criterios de Exclusión

Que la muestra sea insuficiente o el material biológico sea de mala calidad.

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. RS11156819 2. RS1346902 3. RS1341989 4. RS4953354 5. rs2121266	Cualitativa Nominal
Genotipo	Conjunto de genes que existen en el núcleo celular de cada individuo	1.- A/A 2.- A/C 3.- A/G 4.- C/C 5.- C/T 6.- G/A 7.- G/G	Cualitativa Nominal

		8.- T/T	
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	1. Peso bajo al nacimiento 2. Peso grande al nacimiento 3. 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 Metodología

Obtención de datos clínicos:

Del expediente electrónico de los pacientes se obtuvieron datos como: edad, talla, peso, sexo, sintomatología, comorbilidades, días de estancia intrahospitalaria, requerimiento de cuidados intensivos y datos de laboratorio (pruebas de coagulación, perfil lípidos, pruebas de función renal y hepática).

Obtención de muestra de sangre:

Se obtuvo en las pacientes embarazadas por venopunción 5 ml de sangre periférica en un tubo lila que contenga 7.2 mg de EDTA como anticoagulante y 5ml de sangre en un tubo amarillo (con gel aislante) para la obtención de suero. Tanto al ingreso como al egreso. Adicionalmente se colectó sangre del cordón umbilical del recién nacido, colocándose en un tubo lila y un tubo amarillo con las mismas características antes mencionadas.

Posteriormente los tubos amarillos fueron centrifugados a 2500 rpm durante 10 minutos, donde el suero obtenido se colocó en 5 alícuotas y fue congelado a -80°C. Las muestras restantes se refrigeraron.

Extracción de ADN: El ADN genómico fue extraído 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 micro volumen Nanodrop. En las instalaciones del Instituto Nacional de Rehabilitación.

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.

3. Consideraciones Éticas

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

4. Resultados

Se estudiaron en un periodo de 2 meses a 40 pacientes, 20 mujeres embarazadas y 20 neonatos, de esta población se excluyó en el análisis molecular una paciente por que la muestra del ADN no fue útil por malas condiciones. Por lo anterior el análisis molecular se refiere a los 39 pacientes restantes.

Dentro de los casos se encontraron 20 mujeres embarazadas y 20 neonatos de los cuales 12 fueron del sexo femenino y 8 del sexo masculino. En las mujeres estudiadas el rango de edad fue desde los 20 a los 45 años de edad. Se valoró el estado nutricional de estas pacientes mediante el índice de masa corporal; de las cuales 6 (30%) presentaron obesidad, 8 (40%) con sobrepeso y 6 (30%) con peso.

Las principales comorbilidades que se observaron en la población materna fueron las siguientes y se presentaron en 9 pacientes (45%) de las 20 estudiadas. **Tabla 1. Principales comorbilidades maternas.**

PRINCIPALES COMORBILIDADES MATERNAS									
PATOLOGÍA	PACIENTES								
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
DIABETES GESTACIONAL	■								
HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA			■						
DERMATOMIOSITIS				■					
HIPOTIROIDISMO					■	■	■		
TOXICOMANA							■		
TRASTORNO DEPRESIVO				■		■			
ESCLEROSIS MULTIPLE	■								
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO								■	
ARTRITIS REUMATOIDE									■
HIPERTENSIÓN GESTACIONAL		■							

El método del nacimiento fue en su mayoría por vía cesárea, debido a que en el instituto las pacientes que tiene PCR COVID positiva se programan para cesárea como protocolo dentro del instituto, para menor exposición tanto de las pacientes como del personal de salud.

La edad gestacional al nacimiento de los neonatos estudiados, principalmente fue prematuros menor de 37 semanas de gestación 4 pacientes, siendo la menor edad gestacional 34.2 semanas de gestación y de termino mayor de 37 semanas de gestación 16 pacientes.

Se encontró también que el 60% de los neonatos fue de sexo femenino y el 40% de sexo masculino. Posterior al nacimiento las principales complicaciones observadas en los recién nacidos fueron afecciones respiratorias, las comorbilidades presentadas fueron cardiopatías y malformaciones congénitas presentándose en el 40% (8) de los pacientes, el 60% (12) curso de forma asintomática. **Tabla 2. Diagnósticos de Recién Nacidos.**

DIAGNÓSTICOS DE RECIÉN NACIDOS								
PATOLOGÍA	RECIÉN NACIDOS							
	RN1	RN2	RN3	RN4	RN5	RN6	RN7	RN8
SEPSIS	■	■						
SDR	■							
SAP			■	■	■			
HBR	■			■	■	■	■	
CHOQUE		■	■					
GASTROSQUISIS							■	
CARDIOPATÍA								■

El análisis molecular se realizó en los 39 pacientes en estudio, se analizó el ADN de 14 pacientes embarazadas con RT-PCR COVID positiva y 6 pacientes con prueba negativa. De los recién nacidos 6 con prueba RT-PCR COVID positiva, 8 con PCR negativa y 6 que no se les realizó PCR por ser hijos de madre con PCR para COVID negativas. Se identificaron 5 polimorfismos para la vía HIF-2 en las madres e hijos estudiados, con el siguiente comportamiento: **Tabla 3.**

Tabla 3. Polimorfismos y genotipos presentes en la población de estudio y su comportamiento.

Polimorfismo	Madres PCR (+)	Madres PCR (-)	RN PCR (+)	RN PCR (-)
RS11156819				
C/C	9(75%)	3 (25%)	5(41.6%)	7(58.3%)
C/T	3(50%)	3(50%)	1(50%)	1(50%)
T/T	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Total	13	6	6	8
Polimorfismo	Madres	Madres	RN	RN
RS1341989	PCR (+)	PCR (-)	PCR (+)	PCR (-)
A/G	13(68.42%)	6(31.58%)	6(42.86%)	8(57.14%)
Total	13	6	6	8
Polimorfismo	Madres	Madres	RN	RN
RS1346902	PCR (+)	PCR (-)	PCR (+)	PCR (-)
A/A	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
G/A	2(33.33%)	4(66.67%)	3(60%)	2(40%)
G/G	8(80%)	2(20%)	3(33.33%)	6(66.67%)
Total	13	6	6	8
Polimorfismo	Madres	Madres	RN	RN
rs2121266	PCR (+)	PCR (-)	PCR (+)	PCR (-)
A/A	5 (62.5%)	3(37.5%)	1(33.33%)	2(66.67%)
A/C	5(62.5%)	3(37.5%)	4(40%)	6(60%)
C/C	3(100%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)
Total	13	6	6	8
Polimorfismo	Madres	Madres	RN	RN
RS4953354	PCR (+)	PCR (-)	PCR (+)	PCR (-)
A/A	5(55.56%)	4(44.44%)	2(50%)	2(50%)
A/G	7(87.5%)	1(12.5%)	3(42.86%)	4(57.14%)
G/G	1(50%)	1(50%)	1(33.33%)	2(66.67%)
Total	13	6	6	8

El comportamiento clínico de la mayoría de los pacientes estudiados tanto madres como recién nacidos fue leve, se presentó un caso de cuadro grave en una de las pacientes. En la población neonatal se observaron complicaciones como sepsis y choque.

Los genotipos que mostró la paciente con cuadro grave fueron: C/C, A/G, GG, A/A y AG los cuales no demostraron ninguna variabilidad respecto a los genes de los pacientes con que cursaron con sintomatología leve. **Tabla 4.**

Tabla 4. Principales genotipos observados en las madres y recién nacidos de acuerdo a la gravedad de la sintomatología por COVID 19.

RS11156819	Asintomático	Cuadro grave
C/C	24(96%)	1 (4%)
C/T	13(100%)	0(0%)
T/T	1(100%)	0(0%)
Total	38	1
RS1341989	Asintomático	Cuadro grave
A/G	38(97.44%)	1(2.56%)
Total	38	1
RS1346902	Asintomático	Cuadro grave
A/A	5(100%)	0(0%)
G/A	11(100%)	0(0%)
G/G	22(95.65%)	1(4.35%)
TOTAL	38	1
rs2121266	Asintomático	Cuadro grave
A/A	13 (92.86%)	1 (7.14%)
A/C	20(100%)	0(0%)
C/C	5(100%)	0(0%)
Total	38	1
RS4953354	Asintomático	Cuadro grave
A/A	16(100%)	0(0%)
A/G	16(94.12%)	1(0%)
G/G	6(100%)	0(0%)
Total	38	1

Se observó que la frecuencia alélica que predominó fue A/G y AA tanto en madres como neonatos, no existiendo ninguna diferencia en la frecuencia de estos. También se encontró que los genes C/C se presentaron con la misma frecuencia en ambos, tanto madres como hijos. **Tabla 5.**

Tabla 5. Frecuencia de genes en la madres y recién nacidos estudiados.

Gen	Madre	Recién nacido	Total
A/A	20 (57.14%)	15 (42.86%)	35
A/C	8(40%)	12(60%)	20
A/G	27(48.21%)	29(51.79%)	56
C/C	15(50%)	15(50%)	30
C/T	6(46.15%)	7(53.85%)	13
G/A	6(54.55%)	5(45.45%)	11
G/G	12(41.38%)	17(58.62%)	29
T/T	1(48.72%)	0(0%)	1

5. Discusión

La infección por el virus del SARS-CoV-2 y la enfermedad que este produce, COVID -19, ha impactado en el último año a la población en todo el mundo comprometiendo de manera muy significativa el estado de salud de ésta. Al ser una enfermedad desconocida es importante realizar estudios y reunir la evidencia científica necesaria para lograr entenderla y tratarla de manera más efectiva. En la actualidad han surgido numerosas investigaciones y aportaciones, sin embargo, en el área perinatal queda mucho por realizar.

Este estudio se realizó durante 2 meses en el Instituto Nacional de Perinatología, el cual al ser un hospital de tercer nivel y de referencia en el país, brinda servicio a población quien en su mayoría son de alto riesgo, mujeres embarazadas con diversas comorbilidades y complicaciones durante la gestación. Siendo esto de vital importancia para analizar el comportamiento de la COVID-19 en estas pacientes y sus hijos recién nacidos, para tener un precedente para el actuar ante esta enfermedad. Las pacientes incluidas en este trabajo lo hicieron de forma voluntaria y con gran interés en contribuir a la búsqueda de nuevas herramientas para enfrentar esta pandemia.

En relación al análisis genético de nuestra población se encontró que los polimorfismos específicos a la vía en estudio del Factor inducible de hipoxia HIF-2, fueron 5 y estuvieron presentes tanto en las muestras de la madre como del recién nacido. Se observó también que la presencia de los 8 diferentes genotipos analizados no presento una variabilidad, dado que la N es muy pequeña por tanto se recomienda incrementar la N para que estos puedan ser relevantes.

En cuanto a la frecuencia alélica observada tanto en las madres y neonatos fue similar, siendo los alelos con mayor frecuencia identificados A/A y A/G. Se analizó también la frecuencia del genotipo de acuerdo a la sintomatología, sin embargo, solo se presentó un caso de cuadro clínico grave; donde los genes identificados fueron C/C, C/G y AA. El resto de comportamiento de los alelos fue similar tanto para sintomatología leve y severa, de igual forma no es relevante por el tamaño de la N.

No se ha logrado encontrar resultado específico en la búsqueda del componente genético como factor involucrado en la fisiopatología de la COVID -19 en el área perinatal, sin embargo, esta área de investigación es la pauta para diversos hallazgos importantes en el diagnóstico y tratamiento específico de esta nueva enfermedad. Sugiriendo la importancia de analizar este Factor maestro de transcripción, HIF-2.

6. Conclusión

La necesidad de buscar estrategias para disminuir la agresividad de la enfermedad ocasionada por el virus de SARS-CoV 2 para contrarrestar el daño a la salud mejorando las herramientas diagnósticas y terapéuticas ha influido en no dejar a un lado el aspecto genético.

Se necesitan más investigaciones en el área, para entender el comportamiento de ésta enfermedad. En este estudio no se cuenta con un valor estadístico relevante ya que la muestra de población es pequeña. Por lo anterior se plantea que se continúe con el estudio de la firma genómica de la vía del Factor Inducible de Hipoxia 2α como biomarcador de desenlace de COVID 19 en los recién nacidos y las mujeres embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", con la finalidad de obtener resultados alentadores para implementar un abordaje terapéutico oportuno y preciso para enfrentar la infección por SARS-CoV-2.

7. Bibliografía

1. Befani C, L. P. (2018). The role of hypoxia-inducible factor-2 alpha in angiogenesis. *233*(12), 9087-9098.
2. Carlin RF, F. A.-M. (2021). Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *229*(26-32), 26-32.
3. Choudhry H, H. A. (s.f.). Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology. *27*(2), 281-298.
4. Dufort EM, K. E. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *383*(4), 347-358.
5. Gale C, Q. M. (2021). Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *5*(2), 113-121.
6. Grover TR, A. T. (2007). Hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha are decreased in an experimental model of severe respiratory distress syndrome in preterm lambs. *292*(6), 1345-1351.
7. Hen B, Y. X. (2020). Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *182*(1), 59-72.
8. J. FERNÁNDEZ-TORRES¹, Z. Y.-C. (2017). Hypoxia-Inducible Factors (HIFs) in the articular. *21*, 2800-2810.
9. Klok FA, K. M. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, *191*, 145-147.
10. Li HS, Z. Y. (2019). HIF-1 α protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria. *25*, 1-15.
11. Liguoro I, P. C. (2020). SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *179*(7), 1029-1046.

12. Medicine, Q. K. (2006). Hypoxa inducible factor HIF-1. *70*(5), 1469-1480.
13. Salvatore CM, H. J. (2020). Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *4*(721-727), 721-727.
14. Schwartz DA, G. A. (2020). Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. *12*, 194.
15. Update, 5. P.-C.-2.-1. (2021). Perinatal SARS-CoV-2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. *22*(5), 284-95.
16. Xiyong Fan, C. H. (2009). Role of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) in the adaptacion to oxygen levels:.. *62*(1), 99-108.
17. Xiyong Fana, b. C. (2009). The role and regulation of hypoxia-inducible factor-1 α . *62*, 99-108.
18. Zimna A, K. M. (2015). Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. *10*, 1-13.