



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

0



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO DIRECCIÓN
DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN NEONATOS CON COVID 19 EN
HOSPITAL PEDIATRICO VILLA, PERIODO MARZO 2020 A MARZO
2021**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
DESCRIPTIVO

PRESENTADO POR
DRA. LUCERO LARRAÑAGA LEYVA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS
DR. ULISES MENDOZA CORTEZ

Cd. Mx. 2023



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.



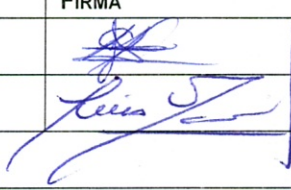
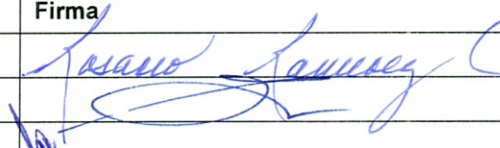
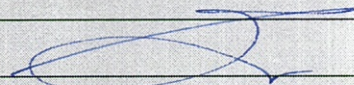
SECRETARÍA DE SALUD

Dirección de Formación, Actualización Médica e Investigación
Comité de Ética en Investigación Nivel Central
Formato: FIR-3

FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD
CON RIESGO MÍNIMO Y MENOR QUE EL MÍNIMO

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo década apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

I. Ficha de identificación																																					
Título del proyecto de investigación: MANIFESTACIONES CLINICAS EN NEONATOS CON COVID 19 EN HOSPITAL PEDIATRICO VILLA, PERIODO MARZO 2020 A MARZO 2021																																					
INVESTIGADORES PARTICIPANTES				INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD				FIRMA																													
Nombre del Investigador principal (<i>médico residente</i>) Lucero Larrañaga Leyva				SSCdMx Hospital Pediátrico Villa Pediatria																																	
Nombre del profesor titular de la Especialidad Dr Luis Ramiro Garcia López				SSCdMx Hospital Pediátrico Pediatria																																	
Domicilio y teléfono del investigador principal Cv. San Lorenzo 300 int 12, Col. Paraje San Juan, Iztapalapa, Ciudad de México.																																					
Correo electrónico del investigador principal lucero.larranaga@Hotmail.com																																					
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio Hospital Pediátrico Villa																																					
II. Servicio dónde se realizará el estudio																																					
a)	Medicina	b)	Odontología	c)	Nutrición	d)	Administración																														
e)	Enfermería	f)	Psicología	g)	Trabajo Social	h)	Otra(especificaue)																														
III. Área de especialidad donde se realizará el estudio																																					
1.	Anestesiología	2.	Medicina Interna	3.	Medicina de Urgencias	4.	Dermatopatología																														
5.	Cirugía General	6.	Medicina Familiar	7.	Cirugía Pediátrica	8.	Medicina Crítica																														
9.	Ginecología y Obstetricia	10.	Ortopedia	11.	Cirugía Plástica Reconstructiva	12.	Medicina Legal																														
13.	Pediatria	14.	Dermatología	15.	Otra(especifique)																																
IV. Periodo de estudio del																																					
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>20</td><td>20</td><td>AL</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>20</td><td>21</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Día</td> <td colspan="2">Mes</td> <td colspan="2">Año</td> <td></td> <td colspan="2">Día</td> <td colspan="2">Mes</td> <td colspan="2">Año</td> </tr> </table>												0	1	0	3	20	20	AL	3	1	0	3	20	21	Día		Mes		Año			Día		Mes		Año	
0	1	0	3	20	20	AL	3	1	0	3	20	21																									
Día		Mes		Año			Día		Mes		Año																										
V. Datos de validación				Nombre				Firma																													
Jefe de Enseñanza e Investigación				Dr. Luis Ramiro Garcia López																																	
Director de la Unidad Operativa				Dra. Tania Margarita Silva Cruz																																	
Director de Tesis				Dr. Ulises Mendoza Cortes																																	
ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA																																					
Aprobación y registro				1	1	1	1	2	1	Fecha de aprobación																											
Fecha de recepción				Día		Mes		Año		Día		Mes		Año																							
Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y ética perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica.																																					
Nombre del presidente Dra. Tania Margarita Silva Cruz						Firma 																															
Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética																																					
Dictamen				Aprobado																																	
				Hacer correcciones y presentar nuevamente																																	
				No aprobado																																	
Fecha de registro				0	7	0	7	2	1	Código de registro																											
Día		Mes		Año		Unidad		Clave		Número		Año																									



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN NEONATOS CON COVID 19 EN HOSPITAL
PEDIATRICO VILLA, PERIODO MARZO 2020 A MARZO 2021**

Autor: Lucero Larrañaga Leyva

Vo.Bo.

Dr. Luis Ramiro Garcia López

Titular de la especialidad de pediatría de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Dra. Lilia Elena Monroy Ramirez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación
Secretaría de Salud de la Ciudad de México

SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN NEONATOS CON COVID 19 EN HOSPITAL
PEDIATRICO VILLA, PERIODO MARZO 2020 A MARZO 2021**

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Ulises Mendoza Cortes

Medico adscrito en Hospital Pediátrico Villa



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN NEONATOS CON COVID 19 EN HOSPITAL
PEDIATRICO VILLA, PERIODO MARZO 2020 A MARZO 2021**

Autor: Lucero Larrañaga Leyva

Vo.Bo.

Dr. Ulises Mendoza Cortes

DEDICATORIA

Vocatus atque non vocatus, Deus aderit; a Dios, quien pese a cualquier acto de rebeldía, abre siempre mis caminos.

A mis padres, a quienes debo mis raíces, pero sobre todo mis alas.

AGRADECIMIENTOS

A mis bebés, quienes sin saberlo, en medio de esta trágica época de pandemia, llegaron, por un corto tiempo, a enseñarnos tanto.

Al Dr. Ulises Mendoza, gracias por su atinada dirección en esta tesis, pero sobre todo su enseñanza y paciencia.

Al Hospital Pediátrico Villa, sin duda un parteaguas en mi vida profesional, pero sobre todo en mi vida espiritual, no pude haber tenido mejor refugio en épocas de oscuridad.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RESUMEN	2
I. Introducción	3
II. Antecedentes y marco teórico	3
2.1 Antecedentes	3
2.2 Marco teórico	3
III. Planteamiento del problema	12
IV. Justificación	12
V. Hipótesis	13
VI. Objetivo general	13
VII. Objetivos específicos	13
VIII. Metodología	13
8.1 Tipo de estudio	13
8.2 Población de estudio	14
8.3 Muestra	14
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	14
8.5 Variables	15
8.6 Mediciones e instrumentos de medición	16
8.7 Análisis estadístico de los datos	16
IX. Implicaciones éticas	16
X. Resultados y análisis de resultados	17
XI. Discusión	20
XII. Conclusiones	21
XIII. Bibliografía	21
XIV. Índice de tablas	23
XV. Índice de gráficos	24
XVI. Anexos	25
XVII. Glosario	26

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El día 8 de diciembre de 2019 se presentaron inicialmente síntomas respiratorios en 41 pacientes de la Ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China, los cuales posteriormente fueron confirmados con COVID-19. El 31 de diciembre de 2019, se identificaron los primeros 27 casos de neumonía atípica en el Hospital Jinyintan de la misma ciudad, y el 7 de enero de 2020 se secuenció el nuevo coronavirus o SARS CoV2; este virus produce la enfermedad COVID 19. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró Emergencia Mundial el 30 de enero de 2020 y el 11 de marzo la pandemia, que, hasta el día de hoy, 19 de marzo 2021, afecta a todos los continentes.

OBJETIVO: Conocer los datos clínicos iniciales de pacientes neonatos con infección por SARS CoV2 en un hospital de segundo nivel de atención.

HIPÓTESIS: Al ser un estudio descriptivo, este trabajo no posee hipótesis pertinente.

METODOLOGÍA: El presente estudio tiene como área de investigación, Biomédica, siendo retrospectivo con fuente de obtención de datos secundarios por medio de revisión de 13 expedientes clínicos, tiempo de estudio longitudinal, control de variables observacional con un fin descriptivo y un enfoque de investigación cuantitativo. La población de estudio estuvo compuesta por todos los pacientes neonatos con el diagnóstico de infección por SARS CoV2 que fueron atendidos en el Hospital Pediátrico Villa en el periodo del 01 de marzo 2020 a 31 de marzo de 2021 que cumplían con los criterios de selección.

RESULTADOS: EL presente estudio se llevó a cabo con un total de 13 recién nacidos, referidos a nuestra institución de distintos hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, en el periodo de marzo 01, 2020 a marzo 31, 2021; de los cuales 38.5% fueron población de término y 61.5% pretérmino, todos con diagnóstico de infección por SARS CoV2 realizado mediante prueba de RT-PCR, 84.6% con antecedente de madre con infección por SARS CoV2 confirmada y 15.4% con infección nosocomial, el 100% con hemocultivo sin crecimiento bacteriano en las primeras 72 horas de estancia intrahospitalaria.

No se encontró relación directa entre la edad de inicio de los síntomas o edad gestacional al momento de la aparición de ellos, con la cantidad y severidad de los mismos; sin embargo, si hay una relación causal en el inicio de síntomas de forma precoz entre los recién nacidos pretérmino, el 82.5% de este grupo presentó manifestaciones en el 1er día de vida extrauterina, se sugiere mayor carga viral en la madre como complicación para resolución prematura del embarazo, en comparación con las gestantes que llevaron el embarazo a término y/o menor carga viral en otra vía de contagio.

CONCLUSIÓN: En los reportes internacionales de casos de COVID 19 en recién nacidos se menciona en su mayoría una enfermedad de curso benigno cuya transmisión vertical es escasa, observable únicamente en casos de daño a la barrera feto-placentaria, pese a que el tamaño de nuestra población es limitado, es estadísticamente proporcional a los reportes mundiales de infección sintomática en recién nacidos; sin embargo las manifestaciones en nuestra población difieren de las reportadas en cohortes internacionales. Se necesitan mayores estudios en la población latinoamericana, cuyas características genéticas y epigenéticas pudieran representar un nuevo paradigma de transmisión y manifestaciones de infección por SARS CoV2.

I. INTRODUCCIÓN

El día 8 de diciembre de 2019 se presentan inicialmente síntomas respiratorios en 41 pacientes de la Ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China, los cuales posteriormente fueron confirmados con COVID-19. El 31 de diciembre de 2019, se identificaron los primeros 27 casos de neumonía atípica en el Hospital Jinyintan de la misma ciudad, y el 7 de enero de 2020 se secuenció el nuevo coronavirus o SARS CoV2; este virus produce la enfermedad COVID 19. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró Emergencia Mundial el 30 de enero de 2020 y el 11 de marzo la pandemia, que, hasta el día de hoy, 19 de marzo 2021, afecta a todos los continentes. (1)

II. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

A un año de haber sido declarada la pandemia, en el mundo se reportan un total de 125 000 000 de casos, de los cuales 122 250 000 son pacientes recuperados y 2 750 000 muertes, en México se reportan 2 168 842 casos, de los cuales 1 969 215 se recuperaron y 199 627 fallecieron. La población pediátrica y en específico, los neonatos, no se han visto tan afectados en comparación a la magnitud de adultos infectados, sin embargo, esta es un arma de doble filo, ya que, al no haber una proporción estadísticamente significativa de pacientes, el estudio del comportamiento del SARS CoV2 en los recién nacidos se ve limitado. (2)

En todo el país se reportan 10 785 casos de niños menores de 4 años, de los cuales 2627 requirieron hospitalización. Tan solo en la Ciudad de México, una de las urbes con mayor densidad poblacional no solo en el país sino también a nivel mundial, se reportaron 3 301 casos en menores de 4 años, de los cuales fueron hospitalizados 3 022; estos datos incluyen a pacientes recién nacidos, de los cuales, no se dispone de datos concretos, dadas las condiciones de pobre infraestructura, durante el transcurso del año, sobre todo al inicio de la pandemia, que desembocó en un subdiagnóstico de la infección. (2)

En nuestro hospital, siendo la única unidad de referencia COVID 19 para pacientes pediátricos en la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se reportó un total de 13 pacientes recién nacidos, dichos pacientes con presentaciones graves de la enfermedad, que representan un grupo adecuado para entender la fisiopatología de la infección por SARS CoV2 en este grupo poblacional específico. (3)

2.2 Marco Teórico

AGENTE CAUSAL

El coronavirus es un virus ARN monocatenario de cadena sencilla no segmentado. Pertenece al orden de los Nodovirales, la Familia Coronaviridae, la subfamilia

Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus. El Género Betacoronavirus incluye el SARS CoV2; lleva el nombre de las protuberancias en forma de corona en la envoltura del virus. (4)

Los coronavirus tiene una envoltura que encierra el genoma de ARN, los viriones completos son redondos u ovalados, a menudo polimorfos con un diámetro de 50 a 200 nm; el nuevo coronavirus tiene un diámetro de 60 a 140 nm, 32 Kb y una transcriptasa inversa con alto índice de mutabilidad (1×10^{-6}). La proteína espiga se encuentra en la superficie del virus y forma una estructura en forma de barra, como una de las principales proteínas antigénicas del virus, siendo utilizada dicha estructura principal para la tipificación. La proteína de la nucleocápside encapsula al genoma viral y puede usarse como antígeno de diagnóstico. (4)

Dos tercios del ARN viral, ubicado principalmente en el primer marco abierto de lectura, traduce dos poliproteínas, la pp1a y pp1ab, y codifica 16 proteínas no estructurales (nsp1 - nsp 16). La parte restante del virus codifica cuatro proteínas accesorias y estructurales esenciales. Estas incluyen la glicoproteína en espiga (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de la membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N). La proteína S es la que se une a las células receptoras del huésped, lo cual determina el paso crítico para la entrada del virus. Esta proteína tiene 2 subunidades, la S1 determina el rango del huésped en el virus y el tropismo celular por el dominio de unión al receptor, la S2 es la mediadora de la fusión a la membrana celular por medio del HR1 y HR2. En cambio, la proteína M es la responsable del transporte transmembrana de los nutrientes y de la formación de la envoltura. En la parte interior del virus, se encuentra la proteína de la nucleocápside (N), esta se encuentra pegada al ARN viral, lo cual ayuda a protegerlo de su degradación. Todavía no se conoce la función exacta de la proteína E. Se han identificado dos tipos de envoltura para el SARS-CoV 2. El tipo L que se ha presentado en el 70% de los pacientes y el tipo S el cual representa el 30% de los casos y se caracteriza por ser más agresivo y contagioso. (5)

PERIODO DE INCUBACIÓN

Con base en los datos epidemiológicos, el periodo de incubación de la infección COVID-19, varía entre 1 a 14 días, en un rango promedio de 3 a 7 días. Menos de 2.75% desarrolla la enfermedad antes de 2.2 días; el 97.5% presenta síntomas en promedio al día 11.5; el periodo de incubación para que el Recién Nacido presente la enfermedad, puede ser tan corto como 36 horas, de acuerdo a un caso reportado en el que a la madre no se había realizado prueba RT-PCR y posteriormente fue positiva. (6)

TRANSMISIÓN

Mecanismos de transmisión humano-humano:

- A. Contacto directo

- Gotas respiratorias > 5 micras (se transmiten a distancias de hasta 2 metros)
- cuando una persona infectada tose, estornuda o habla. Dichas gotas pueden infectar al entrar en contacto con las mucosas, las cuales pueden eliminarse hasta 9 a 12 días después de haber adquirido la infección
- Manos o fómites contaminados con secreciones, seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.

B. Transmisión aérea o por aerosoles. Durante la realización de procedimientos médicos de tracto respiratorio como Ventilación con Presión Positiva Intermitente (PPI), intubación endotraqueal, traqueostomía, succión de vías aéreas de manera abierta.

C. Transmisión vertical. Placenta, líquido amniótico, sangre de cordón umbilical. La evidencia actual sugiere que, aunque la transmisión SARS-CoV2 placentaria y neonatal ocurren, tales eventos no son comunes. No se detectó anticuerpos IgM en muestras séricas de sangre de cualquier registro incluso en casos de enfermedad materna crítica o parto prematuro, apoyando que la transmisión materno-fetal SARS-CoV-2 es rara.(6) Sin embargo, el riesgo existe, ya que los ácidos nucleicos del virus están en la sangre, se han encontrado Recién Nacidos con citocinas elevadas y niveles de IgM inicialmente altos (1). Más tarde, Kirtsman et al. mostraron infección congénita SARSCoV-2 donde el ácido ribonucleico SARS-CoV-2 (ARN) fue encontrado en un hisopado nasofaríngeo del neonato, tejido placentario, leche materna y hisopado vaginal. (7) La inmunoglobulina específica del SARS-CoV-2 (IgM e IgG fueron detectados en tres recién nacidos de mujeres infectadas, lo que sugiere la posibilidad de transmisión que desencadena la producción de anticuerpos IgM en el feto, pero al igual que otras enfermedades, los resultados falsos de IgM limitan su interpretación y necesitamos más estudios para confirmar la posibilidad de en transmisión in útero. (8)

La lactancia materna no parece estar asociada a infecciones por SARS-CoV-2 y esto sugiere que la transmisión viral a través de la leche, si la hay, debe ser poco frecuente. Estos hallazgos parecen apoyar la seguridad de la leche materna extraída incluso cuando la madre es sintomática y durante la separación madre- neonato. (9) El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos recomienda continuar con la práctica de lactancia materna ya sea de forma directa o por medio de la extracción de leche para alimentar al lactante. Dentro de las medidas de higiene en el marco de la lactancia, se deberá portar equipo de protección personal, así como llevar a cabo un correcto lavado de manos antes de manipular al recién nacido. (4)

PATOGÉNESIS

Revisamos la fisiopatología general de la infección por SARS CoV2 para entender las manifestaciones, las estadísticas menores respecto a la población adulta y las variables clínicas en la población pediátrica.

La proteína S del virus SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para entrar en las células huésped. La mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas respiratorios, esto es porque los receptores ACE2 se expresan en células endoteliales vasculares de las vías respiratorias inferiores

(10). En casos graves de COVID-19, hay hipercitoquinemia en los pulmones que conduce a daños difusos alveolares, formación de membrana hialina, formación de trombo [confirmado en vasos pequeños en la autopsia], exudados de fibrina. Estos cambios patológicos provocan lesiones pulmonares agudas y se manifiestan clínicamente como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SARS). (11)

Un aspecto fundamental de la fisiopatología del SDRA es la presencia de exudados ricos en fibrina. (membranas hialinas) debido al fenómeno antes descrito. La regulación al alza de la actividad procoagulante en el compartimento alveolar se ha propuesto como la fuerza impulsora para la deposición de fibrina intraalveolar y se ha implicado en el desarrollo de SDRA.

Las concentraciones de dímero D, un fragmento proteico presente en la sangre resultante de la degradación del coágulo comúnmente encontrado en pacientes con sospecha de trastornos trombóticos, están significativamente aumentados en el líquido de edema de los pacientes con SDRA. Los primeros estudios propusieron que la trombosis vascular pulmonar fue una característica constante de SDRA y el aumento de los niveles séricos de dímeros D y endotelitis vascular pulmonar, trombosis y angiogénesis en pacientes con COVID-19. (12)

Citocinas como IL-1a e IL-1b, IL-6 y TNF-a, entre otros, contribuyen de manera crítica a las defensas normales del huésped, pero cuando se producen de manera inapropiada o en exceso, pueden perturbar las funciones protectoras cuidadosamente orquestadas del endotelio y potenciar los procesos patológicos. La producción sin trabas de citocinas proinflamatorias contribuye a una condición denominada tormenta de citocinas. Los mecanismos de una tormenta de citocinas dependen de los fenómenos descritos en los años 80 que se centran en la autoinducción de la citoquina proinflamatoria primordial IL-1. IL-1 induce no sólo su propia expresión génica sino también la de otras citocinas proinflamatorias que incluyen TNF-a; además, la IL-1 producida por las células endoteliales y los leucocitos invasores puede provocar la producción de moléculas quimioatrayentes, incluidas las quimiocinas que median la penetración de las células inflamatorias en los tejidos; también estimula de forma potente la producción de otra citoquina proinflamatoria, IL-6, esta inducción de la producción de IL-6 por IL-1 proporciona otro bucle de amplificación que contribuye a la cascada de citoquinas, su sobreproducción, caracteriza a una tormenta de citocinas. (13)

Además de los efectos locales, IL-6 proporciona un estímulo proximal a la respuesta de fase aguda. Este programa de síntesis de proteínas provoca en el hepatocito, por IL-6, la

síntesis de fibrinógeno, el precursor de coágulos, de PAI-1, un inhibidor principal de nuestros mediadores fibrinolíticos endógenos, y de la proteína C reactiva, un biomarcador de inflamación que aumenta constantemente en COVID-19. El caos provocado por la tormenta de citocinas, no solo afecta al endotelio local, puede provocar un estado protrombótico y antifibrinolítico. La estimulación de IL-1 reduce VE-cadherina, apodado el guardián de la integridad del endotelio. Si bien la infección inicial de neumocitos y macrófagos alveolares de tipo I y II, la función de barrera endotelial deteriorada puede contribuir a la acumulación de proteínas en el espacio alveolar y la acumulación de líquido y a la oxigenación deficiente de la sangre, ahora reconocemos que las acciones destructivas del SARS-CoV-2 van mucho más allá del parénquima pulmonar. Las alteraciones en el equilibrio trombotico / fibrinolítico endotelial pueden predisponer a la trombosis no solo en la circulación pulmonar sino también en las venas periféricas y arterias, una enfermedad endotelial de la microvasculatura, incluida la de la circulación coronaria y la de los riñones. (13)

Adicionalmente el SARS CoV2 puede infectar directamente el riñón, el epitelio tubular y podocitos a través de una vía dependiente de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y causar disfunción mitocondrial, necrosis tubular aguda, la formación de vacuolas de reabsorción de proteínas, causando glomerulopatía y pérdida de proteínas en la enfermedad de cápsula de Bowman. Otro mecanismo potencial de lesión renal aguda (IRA) involucra desregulación de la respuesta inmune relacionada con el SARS-CoV-2, indicado por la linfopenia observada y la liberación de citosinas; otros contribuyentes a IRA podría incluir rhabdomiólisis, activación de macrófagos y el desarrollo de microembolia y microtrombos en el contexto de la hipercoagulabilidad y endotelitis. (14)

Mientras que ACE2 se une predominantemente a la membrana y convierte la Angiotensina II en Angiotensina- I, que actúa a través de los receptores MAS (por sus siglas en inglés Mitochondrial Assembly), la ECA existe en formas solubles y unidas a la membrana y convierte la Angiotensina I en Angiotensina II que actúa a través de los receptores transmembranales AT1 y AT2. La homeostasis entre estas vías es fundamental para la fisiología normal, pero en condiciones patológicas, regulación al alza de ACE / Ang II y / o la regulación a la baja de ACE2 / Ang- I propaga la enfermedad. La Ang II actúa sobre el AT1R, lo que resulta en óxido nítrico disminuido y vasoconstricción. En los riñones, Ang II promueve la retención de sodio y líquidos, que en combinación con vasoconstricción aumenta la presión arterial. Por otro lado, la activación de Ang- I del MasR da como resultado en parte la liberación de prostaglandina E2, bradicinina y óxido nítrico para disminuir la presión arterial a través de natriuresis, diuresis y vasodilatación. Además de sus efectos sobre la vasculatura, Ang- I contrarresta los efectos proinflamatorios y profibróticos de la Ang II en el corazón y riñones. (14)

El Covid-19 también se ha relacionado presumiblemente con el sistema nervioso central (SNC), En el cerebro, la vía ACE2 / Ang- I reduce la actividad simpática y aumenta los

niveles de óxido nítrico sintasa y óxido nítrico, promoviendo aún más la vasodilatación y el declive de la presión arterial. (14) Los síntomas y afecciones que incluyen necrosis aguda y encefalitis, la patogénesis es incierta debido a la menor expresión de ACE2 en los tejidos del SNC, se ha hipotetizado que el SARS-CoV-2 per se puede generar poca inflamación. Estudios recientes de autopsia encontraron escasa evidencia de inflamación. Si la transferencia del SARS-CoV-2 a los tejidos del SNC potencia o exacerba la tormenta de citoquinas es un tema de debate. (1)

Recientemente los investigadores analizaron los niveles de ARN en las células de las vías respiratorias, incluyendo nasal, vías respiratorias bajas y parénquima pulmonar. Ambos estudios mostraron que la expresión de ACE2 aumenta con la edad en las vías respiratorias. Wang et al. analizaron la expresión génica en el tejido pulmonar sano de tres grupos de edad diferentes: aproximadamente 30 semanas de edad gestacional, aproximadamente 3 años, y aproximadamente 30 años y observaron la activación de una respuesta inmune en los pulmones tiene una correlación relacionada con el aumento de la edad. Los factores inmunológicos incluyeron moléculas reguladoras de interferón (IFN), encontrando que tanto las IFN tipo 1 como las de tipo 2, y el transductor y activador de moléculas de señalización de transcripción, están implicados en la activación de vías de citoquinas.

Muus et al. analizaron la expresión génica en más de 4 millones de células derivadas de 107 estudios de expresión de ARN unicelular, incluyendo 22 estudios centrados en conjuntos de datos del pulmón y las vías respiratorias tanto en adultos como en niños; los investigadores encontraron que sorprendentemente, la expresión de ACE2 es muy baja en los pulmones normales de los recién nacidos, comparados con la muestra pulmonar de 3 meses y los pulmones de 3 años de edad. Estos datos fueron sustentados en una segunda plataforma conocida como scTHS-Seq, al analizar las muestras obtenidas en el día 1 de vida, al día 3, 9 y 14 no encontraron ninguna señal estaba presente al nacer y eran más altas en niños de 14 meses, pero más bajas en que en niños de 3 y 9 años. Los investigadores concluyeron que "estos patrones pueden ser importantes en entender por qué los niños son más resistentes al COVID-19" (11).

Se identificó la composición celular que expresa ACE 2 y la proporción de expresión en el pulmón humano normal y el sistema gastrointestinal. Un hallazgo sorprendente es que ACE2 no fue sólo expresado en células pulmonares, sino que también se encontró en la parte superior del esófago, en el epitelio estratificado y enterocitos absortivos del íleo y el colon; los síntomas entéricos de SARS CoV2 pueden estar asociados a la invasión de enterocitos que expresan ACE2. (11)

Una conjetura razonable podría ser que, si ACE2 y /o La expresión de la Proteasa 2 disminuye en los niños, luego la infección viral de las células respiratorias por SARS-CoV-2 podría ser menos probable en cualquier carga viral, y, además, podría haber una menor expresión de módulos inflamatorios asociados. Se sabe que, en niños, hay un

aumento relacionado con la edad en la producción de IFN- γ y α TNF. Para IL-6, había una tendencia para concentraciones más bajas de IL-6 en niños menores de 2 años en comparación con los niños mayores (Así los niños tienen una propensión reducida a transcribir citoquinas inflamatorias en las células pulmonares, y esto puede reducir la posibilidad de una reacción inmune explosiva dentro de los pulmones que resulta en la llamada "tormenta de citoquinas." (11)

El desarrollo reducido de COVID-19 en niños en comparación con los adultos proporciona algunas pistas tentadoras sobre la patogénesis y la transmisibilidad de este virus pandémico. Primero, el ACE2, el receptor del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se reduce en el tracto respiratorio de los niños. En segundo lugar, el coronavirus asociado con los resfriados comunes en los niños puede ofrecer cierta protección, debido a la inmunidad humoral de reacción cruzada y la inmunidad de células T entre los coronavirus comunes y el SARS-CoV-2. En tercer lugar, las respuestas inmunitarias de T helper 2 son protectoras en los niños. En cuarto lugar, sorprendentemente, la eosinofilia, asociada con T helper 2, puede ser protectora. En quinto lugar, los niños generalmente producen niveles más bajos de citocinas inflamatorias. (15)

Los primeros reportes en China de infección en neonatos mostraron como hallazgos más frecuentes dificultad respiratoria, seguidos por síntomas gastrointestinales, fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca y vómitos. Los hallazgos clínicos en neonatos, sobre todo en prematuros son inespecíficos, por lo que es de suma importancia monitorizar estrechamente los signos vitales, así como los síntomas respiratorios y digestivos, sin embargo, si estos se correlacionan con el nexo epidemiológico, nos puede orientar al diagnóstico. (16) Hasta el momento en los estudios que se han realizado, las manifestaciones respiratorias consisten principalmente en signos de insuficiencia respiratoria, como taquipnea, retracciones intercostales y rinitis; el SARS neonatal no fue diagnosticado en ningún caso. Las manifestaciones gastrointestinales estuvieron representadas principalmente por dificultades de alimentación, diarrea y vómitos, mientras que los neurológicos los consistían en hipertonia e irritabilidad, pero también hipotonía y letargo, así como apnea. Los hallazgos cardiovasculares fueron taquicardia e hipotensión. Otras manifestaciones, conjuntivitis, hipotermia y erupción cutánea. En un cohorte de 66 bebés de Reino Unido se encontró que los signos más comunes en la presentación fueron hipertermia y rechazo a la vía oral o vómitos; coriza, signos respiratorios y letargo; de los 25 bebés que tuvieron una radiografía de tórax, 14 (56%) tenía hallazgos anormales, con cambios en vidrio despulido, los hallazgos bioquímicos y hematológicos más comunes fueron lactato elevado (>2 mmol/L; en 17 de 31 bebés (55%) ; 14 bebés (29%) reportaron proteína C reactiva elevada (>5 mg/L); en 5 bebés (9%) linfopenia ($<1 \times 10^9/L$). (17)

Las anomalías de laboratorio eran evidentes en una minoría de casos: 14 (14.4%) y 4 (4,1%) de 97 neonatos presentaron linfopenia y elevación de enzimas hepáticas

respectivamente. Los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva y procalcitonina) se incrementaron en 15 (15,5%). Las imágenes pulmonares fueron anormales en 62 (64%) de 97 neonatos y consistió en un patrón intersticial alveolar en ultrasonido pulmonar o radiografía de tórax y opacidades en vidrio despulido CT-scan (17)

Otros estudios recopilan sus hallazgos paraclínicos en la tabla 1:

Tabla 1. Alteraciones clínicas, laboratorio y radiológicas posibles en la enfermedad respiratoria viral aguda en población infantil

	Leves	Graves
Cuadro clínico	Fiebre (no siempre presente), tos, congestión nasal, rinorrea, expectoración, diarrea, cefalea,	Una semana después, malestar, irritabilidad, rechazo de la alimentación, hipoactividad. En algunos casos, progresión rápida (1-3 días), fallo respiratorio no reversible con oxígeno, <i>shock</i> séptico, acidosis metabólica, coagulopatía y sangrados.
Hemograma	Leucocitos normales o leucopenia y linfopenia leves.	Linfopenia progresiva.
Proteína C reactiva	Normal.	Normal o elevada (sospechar sobreinfección bacteriana).
Procalcitonina	Normal.	PCT > 0,5 ng/mL (descartar sobreinfección bacteriana).
Bioquímica	Normal.	Elevación de transaminasas, encimas musculares, mioglobina, dímero-D.
Radiografía de tórax	Normal o infiltrados periféricos intersticiales.	Opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y consolidaciones pulmonares múltiples. Derrame pleural infrecuente.
TAC de tórax	Las imágenes en vidrio esmerilado y los infiltrados son más evidentes en la TAC que en la radiografía.	Pueden aparecer múltiples consolidaciones lobares.

TAC: tomografía axial computada.

Fuente: Ministerio de Sanidad. España 2020. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria.

Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf

IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE CASOS GRAVES

En los pacientes en contacto con casos de personas con infección grave por SARS CoV2 o neonatos con comorbilidades (cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar, defectos estructurales de tracto respiratorio, anemia, desnutrición) o tratamiento con esteroides, existe un riesgo aumentado de evolucionar desfavorablemente.

En ellos se debe vigilar:

- Polipnea: Frecuencia respiratoria >60 por minuto, sin tener el efecto de fiebre o llanto.
- Fiebre alta y persistente por 3 a 5 días

- Hipoactividad, letargia, alteración de estado de conciencia
 - Alteración en los exámenes de laboratorio
 - Acidosis metabólica inexplicable
 - Radiografía de tórax con infiltrados o derrames
 - Deterioro clínico, rápido y progresivo
 - Infecciones sobre agregadas de virus o bacterias.
- Enfermedad complicada: necesidad de estabilización hemodinámica (infusión de volumen o fármacos vasopresores) o de soporte respiratorio (cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación mecánica) o presencia de encefalopatía.
- Enfermedad no complicada: pacientes que no requieren estabilización hemodinámica o asistencia respiratoria que no sea oxígeno suplementario administrado a través de una cánula nasal o pacientes que no presentan encefalopatía. - Taquicardia: frecuencia cardíaca superior al percentil 90 por grupo de edad y taquicardia extrema para las frecuencias cardíacas superiores al percentil 99, según los valores de referencia (6).

En la actualidad, se han encontrado pocos casos neonatales positivos confirmados de COVID-19 en comparación con el resto de la población pediátrica y la mayoría con síntomas muy leves a moderados. Un estudio de recién nacidos de madres positivas a COVID-19 encontró dificultad respiratoria, síntomas gastrointestinales, fiebre, taquicardia y vómitos, pero los bebés fueron negativos para el SARS-CoV-2 sin presentar otro foco infeccioso evidente. (19)

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Para hacer un diagnóstico confirmado, el estándar de oro es la prueba molecular de amplificación de ácido nucleicos (RNA viral) por medio de la Reacción en Cadena de Polimerasa con Transcriptasa Inversa en Tiempo Real RT-PCR específica para SARS CoV2 /COVID 19. Esta prueba se puede tomar de las siguientes muestras (Sensibilidad)

- Lavado bronquio alveolar (93%). Alto riesgo de contagio.
- Aspirado bronquial o esputo (72%). Alto riesgo de contagio.
- Hisopado naso y oro faríngeo (63%)

Las muestras obtenidas por esputo inducido no se recomiendan dado el alto riesgo de formación de aerosoles. (1)

CLASIFICACIÓN DE CASOS:

A) Caso sospechoso: Neonato hijo de madre con infección confirmada por SARS CoV 2 / COVID 19, entre 14 días antes o 28 días después del parto o Neonato con historia de contacto estrecho con un caso confirmado o probable durante los últimos 14 días (incluyendo miembros de la familia, cuidadores, personal médico y visitantes)

- B) Caso probable: Caso sospechoso sintomático con PCR no concluyente, prueba rápida positiva o en el que no se realizó la prueba por alguna circunstancia.
- C) Caso Confirmado: Caso que cumple criterio de laboratorio PCR positiva en muestra respiratoria.
- D) Caso descartado: Caso en investigación cuyas pruebas resultan negativas para infección por SARS CoV2. (1)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los coronavirus son una familia de virus que pueden causar enfermedades como el resfriado común, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). En 2019 se identificó un nuevo coronavirus como la causa del brote de una enfermedad que se originó en China. El virus se conoce como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). La enfermedad que causa se llama enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de la COVID-19 como pandemia. Los niños representan alrededor del 19 % de todos los casos notificados de la COVID-19 en los Estados Unidos desde que comenzó la pandemia. Hasta el 50 % de los niños y adolescentes pueden tener la COVID-19 sin presentar síntomas y en aquellos casos sintomáticos la descripción sobre la presentación clínica es limitada, más aún en neonatos, en quienes la infección por SARS CoV2 es inespecífica. La valoración de estos pacientes debe seguir un esquema organizado para realizar un diagnóstico correcto y oportuno con el objetivo de iniciar manejo a la brevedad posible y disminuir el riesgo de morbimortalidad. El presente estudio realiza un análisis descriptivo, del cuadro clínico presentado en los neonatos diagnosticados con infección por SARS CoV2 del Hospital Pediátrico Villa.

IV. JUSTIFICACIÓN

Al año de haber sido declarada la pandemia, en el mundo se reportaron un total de 125 000 000 casos, de los cuales 122 250 000 son pacientes recuperados y 2 750 000 muertes, en México se reportan 2 168 842 casos, de los cuales 1 969 215 se recuperaron y 199 627 fallecieron. La población pediátrica y en específico, la neonatal, no se ha visto tan afectada en comparación a la magnitud de adultos infectados, sin embargo, esta es un arma de doble filo, ya que, al no haber una proporción estadísticamente significativa de pacientes, el estudio del comportamiento del SARS CoV2 en los recién nacidos se ve limitado.

En todo el país se reportan 10 785 casos de niños menores de 4 años, de los cuales 2627 requirieron hospitalización. Tan solo en la Ciudad de México, una de las urbes con mayor densidad poblacional no solo en el país sino también a nivel mundial, se reportaron 3301 casos en menores de 4 años, de los cuales fueron hospitalizados 3022;

estos datos incluyen a pacientes recién nacidos, de los cuales, no se dispone de datos concretos, dadas las condiciones de pobre infraestructura que, durante el transcurso del año, sobre todo al inicio de la pandemia, desembocaron en un subdiagnóstico de la infección.

El presente estudio tratará de contribuir a sumar datos, que orienten al diagnóstico oportuno de pacientes neonatos con infección por SARS CoV2. Al inicio de la pandemia los protocolos diagnósticos no se encontraban estandarizados, por lo que algunos pacientes sospechosos con antecedente de madre con infección por SARS CoV2 confirmada, fueron sometidos a prueba de PCR el 1er día de nacimiento, resultando negativos sin embargo clínicamente contaban con las características descritas en la literatura hasta el momento, la prueba confirmatoria de PCR a las 72 horas, no pudo realizarse por falta de insumos.

Sin embargo consideramos que la presente investigación puede llevarse a cabo con los recursos humanos y materiales disponibles en una unidad de segundo nivel de atención, la cantidad de pacientes es equiparable a la media mundial, por lo que el análisis estadístico es representativo del fenómeno actual, haciendo a este estudio reproducible en el transcurso del tiempo, para afinar y ampliar con el paso de los meses, tal cual ha venido sucediendo desde su aparición, nuestro panorama respecto a la infección por SARS CoV2.

V. HIPÓTESIS

Al ser un estudio descriptivo, este trabajo no posee hipótesis pertinente.

VI. OBJETIVO GENERAL

Conocer los datos clínicos iniciales de pacientes neonatos con infección por SARS CoV2 en un hospital de segundo nivel de atención.

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Precisar la frecuencia de las manifestaciones pulmonares y extrapulmonares.
- Establecer si existe una diferencia de presentación clínica en recién nacido pre término y de término

VIII. METODOLOGÍA

8.1 Tipo de estudio

El presente estudio tiene como área de investigación Biomédica siendo retrospectivo con fuente de obtención de datos secundarios por medio de revisión de expedientes clínicos,

tiempo de estudio longitudinal, control de variables observacional con un fin descriptivo y un enfoque de investigación cuantitativo

8.2 Población de estudio

La población de estudio estuvo compuesta por todos los pacientes neonatos con el diagnóstico de infección por SARS CoV2 que fueron atendidos en el Hospital Pediátrico Villa en el periodo del 01 de marzo 2020 a 31 de marzo de 2021 que cumplían con los criterios de selección.

8.3 Muestra

Para objeto de este estudio la población absoluta fue tomada como muestra. Criterios de selección:

8.4 Criterios de inclusión:

Pacientes menores de 28 días de vida extrauterina

- Paciente hospitalizado en UCIN Hospital Pediátrico Villa en el periodo de 01 de marzo 2020 a 31 de marzo de 2021
- Pacientes que cumplan con definición operacional de vigilancia epidemiológica del periodo

Criterios de no inclusión:

- Pacientes mayores de 28 días de vida extrauterina
- Paciente que no cumple definición operacional

Criterios de eliminación:

- Expediente incompleto
- Expediente sin estudio epidemiológico

8.5 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Se realizó un muestreo sistemático e intencional, consultando la libreta de ingresos de servicio de UCIN del Hospital Pediátrico Villa, seleccionando los pacientes que contaron con diagnóstico de sospecha de infección por SARS CoV2 y prueba PCR, co relacionándolos con la plataforma SISVER, se solicitó el archivo clínico de los pacientes seleccionados, revisando (notas de ingreso, indicaciones médicas, hojas de enfermería y reporte de paraclínico) recopilando la información en la hoja de recolección de datos.

Tabla 2. Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Sexo	Independiente	Conjunto de características fenotípicas que distinguen al hombre de la mujer	Cualitativa Nominal	-Femenino -Masculino
Edad	Independiente	Tiempo que ha vivido una persona desde que nació	Cuantitativa Continua	-Días de vida extrauterina
Edad gestacional	Independiente	Tiempo transcurrido entre la concepción y el nacimiento	Cuantitativa Continua	-Término (Mayores de 37 sdg) -Pretérmino (Menores de 37 sdg)
Letargia	Dependiente	Estado patológico caracterizado por un sueño profundo y prolongado, propio de algunas enfermedades nerviosas, infecciosas o tóxicas.	Cualitativa	-Presente -Ausente
Dificultad respiratoria	Dependiente	La dificultad respiratoria es la necesidad de un mayor esfuerzo para conseguir una mejor ventilación pulmonar y oxigenación de los tejidos	Cualitativa	-Presente -Ausente
Hipotensión arterial	Dependiente	La presión sanguínea mide la tensión en las paredes de los vasos, que genera la actividad del miocardio. Esta consiste en dos valores numéricos, la sístole que es la fuerza medida en las paredes de los vasos cuando el miocardio se contrae, y la diástole que es la presión que se mantiene en las paredes al relajarse el miocardio. En el neonato se define hipotensión como la medida de tensión arterial media menor a 2 desviaciones estándar por debajo de lo que le corresponde para edad y peso.	Cuantitativa	-Presente -Ausente
Diarrea	Dependiente	Disminución de la consistencia de las deposiciones o un aumento en el número de las mismas con un gasto fecal mayor a 2 g/Kg/hr.	Cuantitativa	-Presente -Ausente
Dermatitis	Dependiente	(Del griego <i>derma</i> 'piel', e <i>-itis</i> 'inflamación') Es cualquier inflamación de la piel con afectación dermoepidérmica.	Cualitativa	-Presente -Ausente
Fiebre	Dependiente	Se define como la temperatura rectal mayor de 38°C, temperatura axilar mayor a 37.5°C o temperatura timpánica mayor a 38.2°. Se considera fiebre a la elevación de la temperatura por encima de la variación diaria normal, la cual se modifica de acuerdo a la edad.	Cuantitativa	-Presente -Ausente
PCR-RT para SARS CoV2	Dependiente	La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica de laboratorio utilizada para amplificar secuencias de ADN. El método utiliza secuencias cortas de ADN llamadas cebadores para seleccionar la parte del genoma a amplificar. La temperatura de la muestra se sube y baja repetidamente para ayudar a la enzima de replicación del ADN a duplicar la secuencia del ADN que está siendo copiada.	Cualitativa	-Positivo -Negativo
Hemocultivo	Dependiente	Un hemocultivo es una prueba de laboratorio que consiste en tomar una muestra de sangre que se inocula en frascos que contienen medios de cultivo. Esto con el fin de determinar si los microorganismos causantes de la infección (bacterias u hongos) están presentes en el torrente sanguíneo del paciente.	Cualitativa	-Crecimiento bacteriano -Sin crecimiento bacteriano

8.6 Mediciones e instrumentos de medición

Toda la información registrada en el instrumento de recolección de datos fue digitada, haciendo uso de una hoja de Excel con el objeto de evitar errores de digitación. Una vez controlada la calidad de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics para la descripción de la información recolectada para realizar el análisis estadístico de la información en la que se utilizaron herramientas visuales (gráficos y tablas) para la descripción de la información recolectada y la obtención de resultados.

8.7 Análisis estadístico de los datos

Se realizó un análisis univariado de frecuencias y proporciones para variables cualitativas, para variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y desviación estándar. Se calcularon frecuencias y proporciones estratificadas para las variables clínicas y sociodemográficas.

IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

En el presente proyecto el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, el investigador principal se apegó a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud. Esta investigación se considera sin riesgo. Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes que se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Núremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Se respetarán en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo a lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo a la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia, autonomía. En el artículo 13 por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes. Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustará a los

principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo. En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave. La publicación de los resultados de esta investigación preservará la exactitud de los resultados obtenidos. Al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

X. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Es presente estudio se llevó a cabo con un total de 13 recién nacidos, referidos a nuestra institución de distintos hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, en el periodo de marzo 01, 2020 a marzo 31, 2021; de los cuales 38.5% fueron población de término y 61.5% pretérmino, todos con diagnóstico de infección por SARS CoV2 realizado mediante prueba de RT- PCR, 84.6% con antecedente de madre con infección por SARS CoV2 confirmada y 15.4% con infección nosocomial, el 100% con hemocultivo sin crecimiento bacteriano en las primeras 72 horas de estancia intrahospitalaria.

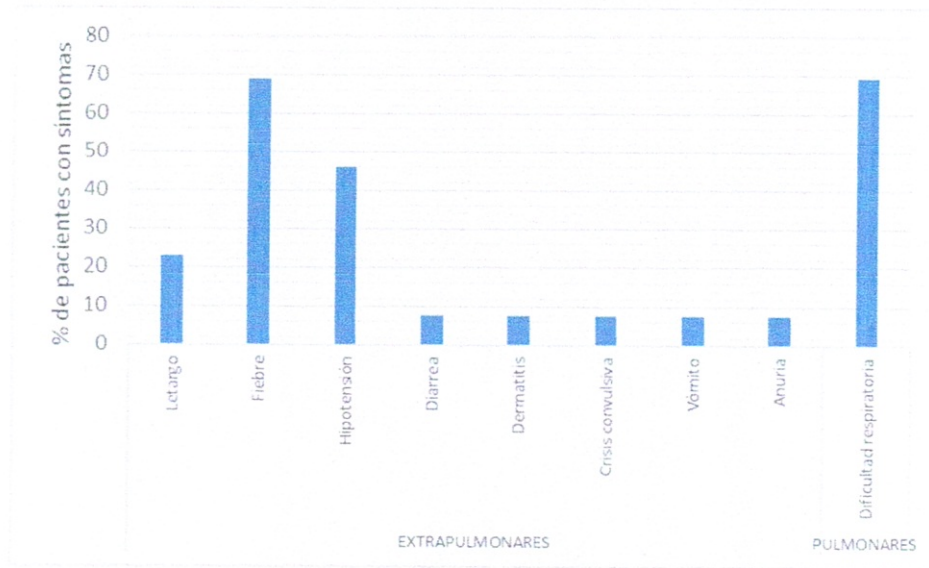
Tabla 3. Antecedentes de edad y posible vía de contagio

Número de pacientes por edad gestacional	Madre positiva a infección por SARS CoV2	Madre negativa a infección por SARS CoV2
Término	4	1
Pretérmino	4	4
Total	8	5

Tabla 4. Manifestaciones clínicas según edad gestacional

Manifestaciones clínicas	Edad gestacional pretérmino	Edad gestacional término
Letargo	0	3
Fiebre	5	4
Hipotensión	3	3
Diarrea	0	1
Dermatitis	0	1
Crisis convulsiva	1	1
Vómito	1	0
Anuria	1	0
Dificultad respiratoria	6	3

Gráfico 1. Signos clínicos.



En el gráfico 1 se observa que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (70%) e hipotensión como signos extrapulmonares y dificultad respiratoria (70%).

Gráfico 2. Signos clínicos en pacientes con edad gestacional pretérmino.

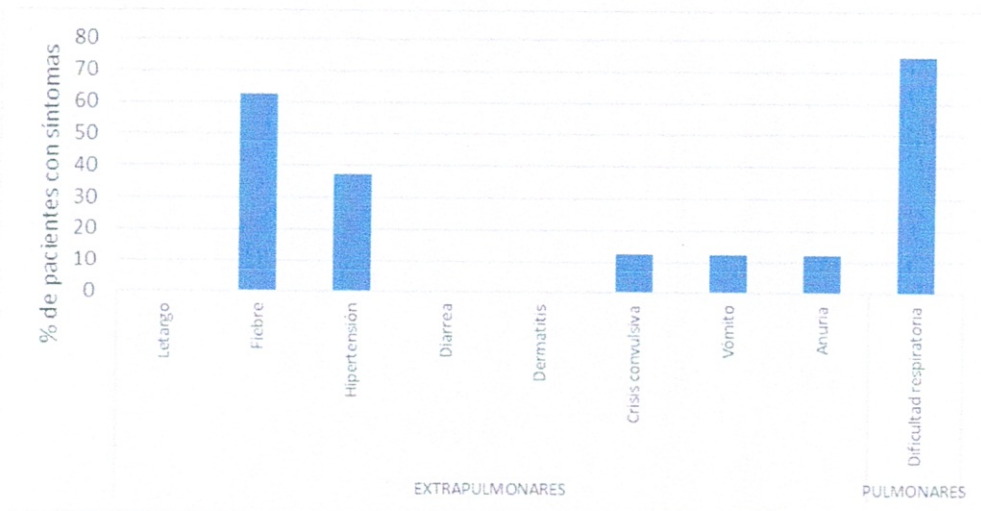
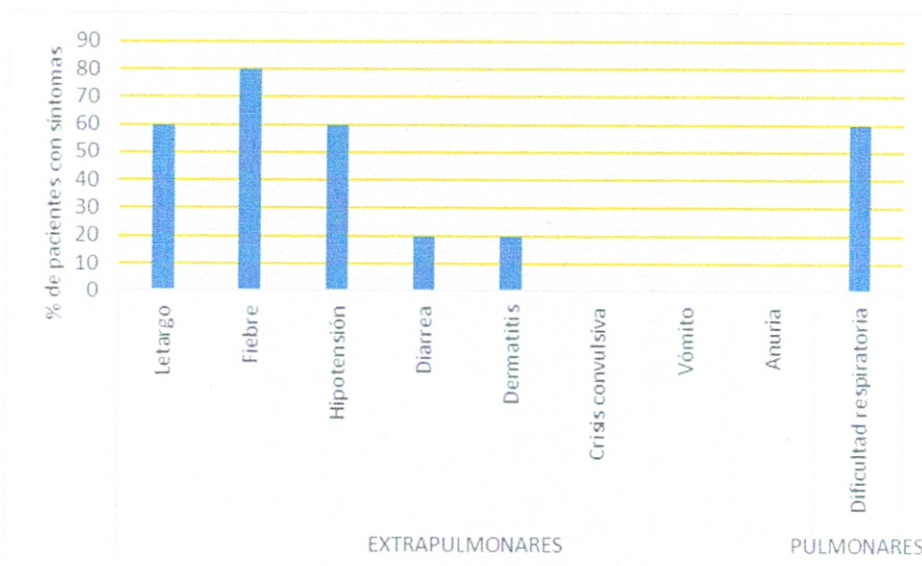


Gráfico 2. En los pacientes pretérmino las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas fueron las pulmonares en 75%, se sospecha aunado a inmadurez propia de la edad gestacional, seguidas de signos sistémicos, fiebre 62.5% e hipotensión en 37.5%.

Gráfico 3. Signos clínicos presente en paciente con edad gestacional de término.



Los recién nacidos de término, presentaron de forma predominante manifestaciones extra pulmonares, fiebre en 80%, seguido de hipotensión 60% y letargo 60%, sin embargo las manifestaciones pulmonares continuaron siendo significativas en un 60%.

Contrario a los reportes internacionales y lo que se esperaría según la fisiopatología antes descrita en cuanto la concentración de receptores para el virus, las manifestaciones gastrointestinales no se presentaron de manera significativa, los pacientes pretérmino presentaron en 12.5% emésis, 0% diarrea, y los pacientes de término presentaron 20% diarrea, 0% emésis.

Gráfico 4. Edad de inicio de síntomas.

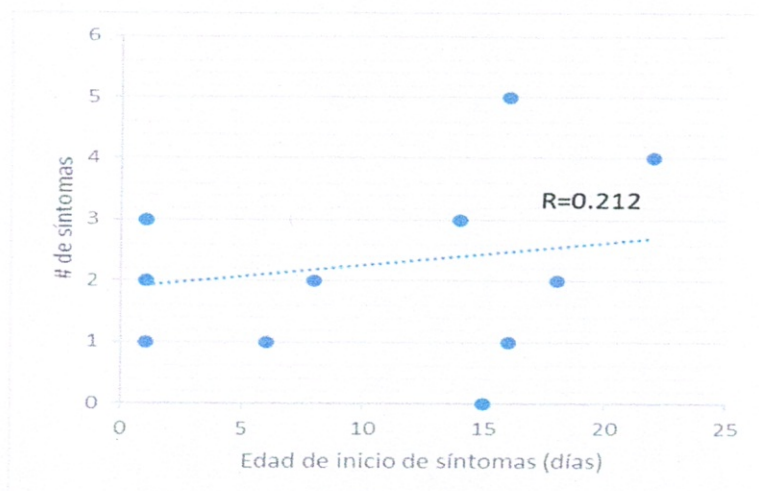
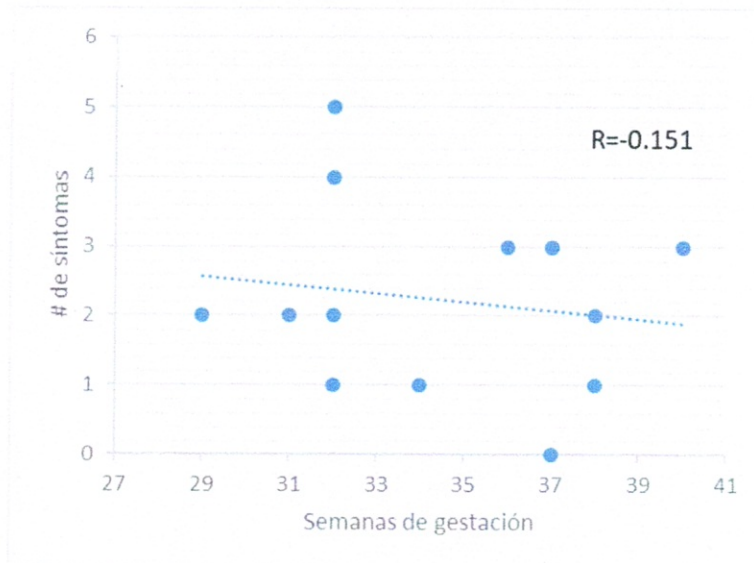


Gráfico 5. Cantidad de manifestaciones según edad gestacional.



No se encontró relación directa entre la edad de inicio de los síntomas o edad gestacional al momento de la aparición de ellos, con la cantidad y severidad de los mismos; sin embargo, si hay una relación causal en el inicio de síntomas de forma precoz entre los recién nacidos pretérmino, el 82.5% de este grupo presentó manifestaciones en el 1er día de vida extrauterina, se sugiere mayor carga viral en la madre como complicación para resolución prematura del embarazo, en comparación con las gestantes que llevaron el embarazo a término y/o menor carga viral en otra vía de contagio.

XI. DISCUSIÓN

El Hospital Pediátrico Villa, constituyó en época de pandemia, un centro de referencia de los hospitales de secretaria de salud pública en la Ciudad de México y alrededores, donde fue posible la valoración de pacientes de todos los grupos etarios con infección por SARS CoV2 en todas sus manifestaciones, desde los cuadros clínicos más leves hasta los más complicados.

El presente estudio es un tipo de ensayo transversal, retrospectivo. Se valoró la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas en pacientes con infección SARS CoV2, así como las posibles variantes de presentación, entre pacientes con edad gestacional de término y pretérmino. Para este estudio se tomaron en cuenta los pacientes incluidos en el censo de pacientes ingresados al servicio de UCIN en el

Hospital Pediátrico Villa, con sospecha de infección por SARS CoV2, durante el periodo de 1 de marzo de 2020 a 31 de marzo 2021.

En el 53.8% de los pacientes, se sugirió transmisión vertical, dado el tiempo de incubación del virus y el día de aparición de las manifestaciones; sugiriendo también la presencia de mayor cantidad de receptores a nivel endotelial que a nivel digestivo o respiratorio, como vía de entrada del virus en el caso de una transmisión horizontal. La observación en que se apoya dicha sugerencia, es el hecho de que el 15.4% del total de nuestra población, que correspondió al 17.5% del grupo de los recién nacidos pretérmino, en la cual se corroboró una transmisión horizontal nosocomial, presentó escasas manifestaciones, siendo estas no severas, aun cuando se trataba de recién nacidos cuya edad gestacional corregida no alcanzaba las 37 semanas.

XII. CONCLUSIÓN

En los reportes internacionales de casos de COVID 19 en recién nacidos se menciona en su mayoría una enfermedad de curso benigno cuya transmisión vertical es escasa, observable únicamente en casos de daño a la barrera feto-placentaria, pese a que el tamaño de nuestra población es limitado, es estadísticamente proporcional a los reportes mundiales de infección sintomática en recién nacidos; sin embargo las manifestaciones en nuestra población difieren de las reportadas en cohortes internacionales. Se necesitan mayores estudios en la población latinoamericana, cuyas características genéticas y epigenéticas pudieran representar un nuevo paradigma de transmisión y manifestaciones de infección por SARS CoV2.

XIII. REFERENCIAS

1. Granados M, Lima R, Romero S. Morales D. Guía de atención del recién nacido de madre con diagnóstico o sospecha de infección por sars-cov-2 / covid-19. INPER. Agosto 2021.
2. COVID-19 Tablero México [Internet]. Conacyt.mx. [citado el 15 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>
3. Base de Datos servicio de Estadística Hospital Pediátrico Villa
4. Macías Avilés HA. Manejo del neonato sospechoso e infectado de COVID-19 en la UCIN. Acta pediátr Méx. 2020;41(4S1):101.
5. Federación Nacional de Neonatología de México, A.C. COVID- 19 EN NEONATOLOGÍA
6. Ehre C. SARS-CoV-2 infection of airway cells. N Engl J Med. 2020;383(10):969.

7. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, et al. Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratios. *JAMA Pediatr.* 2021;175(6):594–600.
8. Nayak M, Panda S, Pradhan JB, Mohakud NK. Coronavirus disease 2019 in neonates - what is known and what needs to be known. *Cureus.* 2020;12(8):e10171.
9. Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun.* 2020;11(1):5164
10. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes [Internet]. *bioRxiv.* 2020.
11. Los 90 años de Archivos Argentinos de Pediatría. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2020;118(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.2>
12. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto-Flores SA, Tapia-Salazar M, Campa-Mendoza AN. Alteraciones de la coagulación en la COVID-19. *Cir Cir.* 2020;88(6):787–93.
13. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038–44.
14. Edmonston DL, South AM, Sparks MA, Cohen JB. Coronavirus disease 2019 and hypertension: The role of angiotensin- converting enzyme 2 and the renin-angiotensin system. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(5):404–11.
15. Steinman JB, Lum FM, Ho PP-K, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(40):24620–6.
16. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019- nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51–60.
17. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS- CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(2):113–21.
18. Morilla L, Morel Z, Pavlicich V. Características clínicas de los pacientes pediátricos con COVID-19 en un departamento de emergencia. *Pediatr (Asunción).* 2020;47(3):124–31.
19. Nayak M, Panda S, Pradhan JB, Mohakud NK. Coronavirus disease 2019 in neonates - what is known and what needs to be *Cureus.* 2020;12(8):e10171.

XIV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Alteraciones clínicas, laboratorio y radiológicas posibles, en la enfermedad respiratoria viral aguda en población infantil	10
Tabla 2. Variables	15
Tabla 3. Antecedentes de edad y posible vía de contagio	17
Tabla 4. Manifestaciones clínicas según edad gestacional	17

XV. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes	18
Gráfico 2. Manifestaciones clínicas en pacientes pretérmino	18
Gráfico 3. Signos clínicos presente en paciente con edad gestacional de término	19
Gráfico 4. Edad de inicio de síntomas	19
Gráfico 5. Cantidad de manifestaciones según edad gestacional	20

XVI. ANEXOS

Anexo 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad (días de vida extrauterina):

Sexo: M F

Expediente:

Edad gestacional:

Diagnóstico de COVID 19:

Resultado de prueba COVID 19 en madre:

Fecha de nacimiento:

Fecha de ingreso a UCIN:

Manifestaciones clínicas:

Edad de inicio de cuadro clínico:

XVII. GLOSARIO

SARS CoV2: Síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus tipo 2

ARN: Ácido ribonucleico

RT PCR: Reacción en cadena de polimerasa en transcriptasa inversa

ACE 2: Enzima convertidora de angiotensina 2

IFN- γ : Interferón gamma

α TNF: Factor de necrosis tumoral alfa

IL-6: Interleucina 6