



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

**TRABAJO TERMINAL
ASOCIACION ENTRE EL PESO BAJO EN EL RECIÉN NACIDO Y LA
EFICIENCIA DE TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE ANTICUERPOS
NEUTRALIZANTES CONTRA SARS COV2**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA
QUE PRESENTA LA MÉDICO ESPECIALISTA
NANCY CASTILLO VENTUREÑO**

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL**

**DR EN C. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO CODIRECTOR
METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ABRIL DEL 2024

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

ASOCIACION ENTRE EL PESO BAJO EN EL RECIÉN NACIDO Y LA EFICIENCIA DE TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES CONTRA SARS-COV-2

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA QUE SUSTENTA LA MEDICO ESPACIALISTA:

NANCY CASTILLO VENTUREÑO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ABRIL DEL 2024

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



[Handwritten signature]
DIRECCIÓN

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M. EN SP. DIANA PALAMI ANTUNEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

DR. EN C. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
RESPONSABLE DEL ÁREA DE PLANEACION, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN Y CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL

SUB. ESP. ADRIAN JAIR ORTEGA VARGAS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

M.C. ESP Y SUB. ESP. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA
DIRECTORA CLÍNICA DEL TRABAJO TERMINAL

[Handwritten signature]
DIRECCIÓN GENERAL

Hospital Regional de Ixtapaluca
29 ABR 2024
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA e INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]

Ixtapaluca, Estado de México, a 25 de abril del 2024
Asunto: Autorización de impresión de trabajo terminal

**DRA. NANCY CASTILLO VENTUREÑO
MÉDICO RESIDENTE DE ESPECIALIDAD
EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTE

Para los efectos administrativos que haya lugar, me permito certificar que la Dra. Nancy Castillo Ventureño, médico residente de 2do grado de la Especialidad de Neonatología correspondiente al ciclo académico 2022-2024, con aval académico de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH) concluyó satisfactoriamente su trabajo terminal para la obtención del título de médico especialista, que lleva por título "Asociación entre el peso bajo en el recién nacido y la eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes contra SARS COV2".

Por lo anterior, para los efectos que convengan a la interesada se emite la presente carta de liberación e impresión del trabajo final.

Sin otro particular aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Con fundamento en el Art. 66 del Estatuto Orgánico del Hospital Regional de alta Especialidad de Ixtapaluca, y como enlace de los actos de fiscalización que se susciten, firma por ausencia, el Dr. Omar Esteban Valencia Ledezma.

Responsable de la Subdirección de Investigación

GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO

Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

25 ABR 2024

**Dirección de Enseñanza
e Investigación**

RESPONSABLE DE LA DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA DEPENDIENTE DE LOS SERVICIOS DE SALUD DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL PARA EL BIENESTAR

En términos del Decreto por el que se desincorporan por fusión el Centro y los Hospitales Regionales de Alta Especialidad que se indican con el IMSS-BIENESTAR, publicado en el DOF del 11 de octubre del 2023 y del Acuerdo por el que se emiten las Bases para el proceso de desincorporación por fusión del centro y los hospitales regionales de alta especialidad que se indican con el IMSS-BIENESTAR, publicado en el DOF el 16 de octubre 2023

ÍNDICE GENERAL

Contenido

ÍNDICE GENERAL	4
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	5
ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
MARCO TEÓRICO.....	8
JUSTIFICACIÓN	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
HIPÓTESIS	19
METODOLOGÍA.....	20
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	22
MARCO MUESTRAL	22
TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
MUESTREO	22
DEFINICIÓN OPÉRACIONAL DE VARIABLES.....	23
INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN	23
ASPECTOS ÉTICOS	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES.....	29

REFERENCIAS.....	30
ANEXOS	34

ÍNDICE DE FIGURAS

TABLA 1 Definición Operacional de Variables	23
Grafica 1. Concentración de anticuerpos neutralizantes en madres y neonatos.....	25
Gráfica 2 Eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes.....	26
Gráfica 3 Eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes por grupo de peso del neonato.....	26
Gráfica 4 Porcentaje de neutralización por grupo de peso del neonato.....	27

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	23
---------------	----

ABREVIATURAS

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2.

MERS: Enfermedades Respiratorias de Oriente Medio.

CDC: Centros de Control y Prevención de Enfermedades.

N: Proteína de la nucleocápside.

S: proteína Spike.

M: proteína de membrana.

E: proteína de envoltura.

HE: Hemaglutinina Esterasa.

+ssRNA: RNA monocatenario de polaridad positiva.⁶

RTC: Complejo Replicasa Transcriptasa.

RE: Retículo Endoplasmático.

SA-PE: Estreptavidina-Ficoeritrina.

RESUMEN

Durante la pandemia por COVID 19 surgieron inquietudes al plantearnos sobre el riesgo de exposición, así como sobre las herramientas disponibles para hacer frente a una infección establecida, en el caso de los recién nacidos se optó por analizar el estado de inmunidad y su posibilidad de contagio así como de los factores de riesgo con los que pudiera lidiar en caso de presentar una infección establecida. La inmunidad del neonato depende exclusivamente de los anticuerpos transferidos a través de la placenta para su protección. Tomando en cuenta que la vacunación a mujeres embarazadas ya está bien establecida y, por otro lado, que los recién nacidos con bajo peso al nacer son una población vulnerable, el presente estudio

evaluó la eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes en neonatos con esa condición. Se realizó un estudio observacional prospectivo de 65 muestras pareadas de suero materno y de cordón umbilical; 16 neonatos presentaron bajo peso al nacimiento. Se midieron concentraciones de anticuerpos, así como índices de transferencia placentaria y la capacidad de neutralización. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la eficiencia de transferencia placentaria entre neonatos con peso bajo respecto a los de peso adecuado, sugiriendo que, en caso de infección por SARS- COV2, los recién nacidos tienen buena protección inmunológica y que el peso bajo no es un factor de mal pronóstico en caso de complicación por tal patología neonatal.

ABSTRACT

During the COVID 19 pandemic, concerns arose when we asked ourselves about the risk of exposure, as well as the tools available to deal with an established infection. In the case of newborns, it was decided to analyze the state of immunity and their possibility of contagion. as well as the risk factors that you could deal with in the event of an established infection. Neonate immunity depends exclusively on antibodies transferred across the placenta for protection. Taking into account that vaccination of pregnant women is already well established and, on the other hand, that newborns with low birth weight are a vulnerable population, the present study evaluated the efficiency of placental transfer of neutralizing antibodies in neonates with this condition. A prospective observational study was carried out on 65 paired samples of maternal serum and umbilical cord; 16 neonates had low birth weight. Antibody concentrations, as well as placental transfer rates and neutralization capacity, were measured. No statistically significant differences were found between the efficiency of placental transfer between neonates with low weight compared to those with adequate weight, suggesting that, in case of SARS-COV2 infection, newborns have good immunological protection and that low weight is not a poor prognostic factor in case of complications due to such neonatal pathology.

MARCO TEÓRICO

EL SARS-CoV-2

El virus causante del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2) es un coronavirus (CoV) agente causal de la pandemia por COVID-19. ¹

Los CoV pertenecen a la subfamilia Coronavirinae, pertenecientes a la familia Coronaviridae del orden Nidovirales. El orden Nidovirales incluye a los virus que usan un conjunto anidado de RNA mensajero (RNAm) para su replicación. Los CoV se pueden dividir genotípica y serológicamente en cuatro géneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los Alfacoronavirus y Betacoronavirus infectan a los mamíferos, mientras que, los Gammacoronavirus y Deltacoronavirus tienden a infectar a las aves, aunque, también algunos de ellos pueden transmitirse a los mamíferos. Basado en las relaciones filogenéticas y estructuras genómicas, SARS-CoV-2 pertenece al género de los Betacoronavirus. ¹

Mediante imágenes de microscopía electrónica de transmisión, la apariencia que tiene la partícula vírica o virión de SARS-CoV-2 es la de una corona solar (de allí el nombre de coronavirus). Esta partícula vírica presenta una morfología esférica de un diámetro que varía entre 60 a 140 [nm] junto con espigas o “Spikes” de 8 a 12 [nm] de longitud aproximadamente. La estructura del virión consiste principalmente en una nucleocápside (que protege al material genético viral) y en una envoltura externa. En la nucleocápside, el genoma viral está asociado con la proteína de la nucleocápside (N), la cual, se halla fosforilada e insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa. En cuanto a la envoltura externa, allí se encuentran proteínas estructurales principales denominadas proteína Spike (S), proteína de membrana (M) y proteína de envoltura (E), además, de proteínas accesorias, tales como, la proteína hemaglutinina esterasa (HE), proteína 3, proteína 7a, entre otras. Entre las funciones de las proteínas estructurales principales están: La proteína (S) facilita la unión del virus al receptor de la célula

huésped, la proteína (M) ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside, la proteína (E) juega un papel importante en el ensamblaje y liberación del virus y la proteína (N) forma parte de la nucleocápside al unirse al material genético viral. La proteína accesoria (HE) se halla solo en algunos Betacoronavirus y su actividad esterasa facilita la entrada del virus en la célula huésped, además, de ayudar en la su propagación (Ali et al.) ¹

El genoma de SARS-CoV-2 está formado por una única cadena de RNA monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) de aproximadamente 30.000 pares de bases. Esta cadena de RNA se asemeja estructuralmente a un RNA mensajero (RNAm) de células eucarióticas, ya que presenta un capuchón metilado (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', lo que le da un gran parecido a los RNAm de la célula huésped. Sin embargo, a diferencia de los RNAm eucarióticos, este genoma viral contiene al menos seis marcos abiertos de lectura (ORF). El genoma de SARSCoV-2 se puede dividir en tres tercios; los dos primeros tercios (más cerca del extremo 5') codifican para el gen de la replicasa viral, éste gen está constituido por dos ORF (ORF 1a y ORF 1b), los que al comienzo de la infección serán traducidos directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab. Estas poliproteínas posteriormente serán procesadas proteolíticamente para generar 16 proteínas no estructurales (nsps), las cuales estarán implicadas en la replicación del genoma viral y en la transcripción de RNAm subgenómicos (sgRNAs). El último tercio del genoma (más cerca del extremo 3') codifica los genes de las 4 proteínas estructurales principales (proteína (S), proteína (M), proteína (E) y proteína (N)) y lo genes de las proteínas accesorias (proteína (HE), 3, 7a, entre otras). ²

Para que se inicie la infección en la célula huésped, es necesario que el virus se una a un receptor de la superficie celular. En SARS-CoV-2, esta unión se da entre la proteína (S) del virus y el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2). Esta unión da cuenta de la especificidad y del tropismo del virus hacia un tejido en particular. ²

El receptor de ACE2 se halla expresado en el tracto respiratorio bajo, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino, en el pulmón, se expresa principalmente en un subconjunto pequeño de células llamadas células alveolares tipo; y en la cavidad oral, está altamente expresado en células epiteliales de la lengua. La proteína (S) de SARS-CoV-2 posee dos subunidades (S1 y S2). La subunidad S1 es la que interacciona y se une al receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que, la subunidad S2 determina la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped. Para que el virus complete la entrada en la célula hospedera, la proteína (S) debe ser cortada o escindida por una enzima proteasa (TMPRSS2). La escisión de la proteína (S) ocurre en 2 diferentes posiciones de la subunidad S2, esto contribuye a la separación de la unión RBD de la subunidad S1 con el receptor ACE2 y a la posterior fusión de las membranas, facilitándose así, la entrada del virus mediante endocitosis. 2

Una vez completado el ingreso al citoplasma, la nucleocápside del virus se libera y permite la salida del RNA genómico viral. Esta secuencia de RNA actúa como un RNAm donde se transcribe directamente el gen de la replicasa viral (hacia el extremo 5') por medio de ORF 1a y ORF 1ab, traducándose en las poliproteínas pp1a y pp1ab; posteriormente, pp1a y pp1ab son procesadas proteolíticamente por enzimas proteasas como quimi tripsina codificada viralmente (3CLpro), proteasa principal (Mpro) y una o dos proteasas similares a la papaína (Chen et al.), lo que da lugar a la producción de las 16 proteínas no estructurales (nsps) designadas nsp1 a nsp16. Estas proteínas son necesarias para formar el llamado complejo replicasa transcriptasa (RTC), el cual, es ensamblado en vesículas de doble membrana originadas a partir del retículo endoplasmático (RE). La mayoría de las nsps están implicadas en la replicación y transcripción genómica del virus ejerciendo actividades enzimáticas de tipo proteasa, RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), helicasa, exorribonucleasa, endorribonucleasa y metiltransferasa. Sin embargo, las funciones de algunas de ellas como nsp6, nsp7 y nsp8 son desconocidas. Se cree que podrían tener una función de desregulación de la

respuesta inmune. Finalmente, el complejo (RTC) replica y sintetiza un conjunto de RNAm subgenómicos (sgRNA), que codifican para la elaboración de las proteínas estructurales principales (S), (M), (E), (N) y para las proteínas accesorias (hacia el extremo 3'). 2

En la replicación de los CoV como SARS-CoV-2, el RNA monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) sirve de molde para sintetizar, inicialmente, una copia de RNA monocatenario de polaridad negativa (-ssRNA). A partir de esta copia de -ssRNA, se producirán las poliproteínas pp1a y pp1ab, las cuales, se procesarán y conformarán el complejo RTC. El complejo RTC, gracias a su actividad enzimática replicativa, crea nuevamente una copia del genoma +ssRNA original del virus a partir del molde de -ssRNA. El RNA genómico viral recientemente sintetizado, se asocia con la proteína (N) formando la nucleocápside. Las proteínas estructurales (S), (M) y (E); y las proteínas accesorias, expresadas a partir de los sgRNA, son elaboradas en las membranas del retículo endoplasmático (RE) y posteriormente transportadas al complejo de Golgi donde serán ensambladas junto con la nucleocápside para producir nuevas partículas víricas, las que serán exportadas hacia la membrana plasmática celular en forma de vesículas, produciéndose así la liberación del virus. 2

COVID-19

El 20 de enero de 2020, el primer caso de cuadro del Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2), también conocido como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), fue confirmado en Estados Unidos 1. El 11 de marzo de 2020, La OMS declara COVID-19 una pandemia mundial. De acuerdo a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), entre el 21 de enero de 2020 y el 15 de junio de 2022, hubo un total de 85.681.615 casos confirmados y 1.007.374 muertes totales del COVID-19 en Estados Unidos. Entre el 22 de enero

de 2020 y el 13 de junio de 2022, de 217.210 casos totales, se reportaron 295 muertes durante el embarazo. ³

COVID-19 EN MUJERES EMBARAZADAS

La transmisión de COVID-19 se produce ante todo por vía respiratoria, sin embargo el tejido placentario ha mostrado a tener una escasez del receptor ACE-2 y TMPRSS2, argumentando contra la probabilidad de una transmisión vertical, sin embargo , la investigación más reciente muestra que ésta transmisión puede ser posible, aunque rara al encontrar que COVID-19 afecta la vasculatura puede generar cambios placentarios, como microcalcificaciones , aumento en los niveles de fibrina niveles, y formación de trombos; por lo que los cambios a nivel de placenta son inflamatorios y vasculares generando una condición llamada tríada de placentitis por SARS-CoV-2” consistente en cambios a nivel intervilloso / perivelloso, depósito de fibrina, intervillositis histiocítica y necrosis. ⁴

Dado que COVID-19 es un nuevo coronavirus, todavía hay muchas incógnitas y preocupaciones concernientes al embarazo, incluidos los resultados maternos, los resultados neonatales y la posibilidad de una transmisión vertical. SARS-CoV-2 también ha estado mostrado ser más infeccioso y transmisible que el SARS-CoV-1, agregando a la preocupación por infección durante el embarazo. ⁵

Está ampliamente descrito que los síntomas se vuelven más agresivos en sujetos con un sistema inmunológico más débil. Esto incluye sujetos mayores, pacientes con enfermedades crónicas, pacientes con tratamiento inmunosupresor y mujeres embarazadas. Las mujeres embarazadas están recibiendo más atención no solo por su alteración en la función fisiológica e inmunológica, sino también por el riesgo potencial de transmisión vertical viral al feto. Sin embargo, hasta el momento existen datos limitados sobre el impacto de la infección materna durante el embarazo, como la posibilidad de transmisión vertical en el útero, durante el parto o a través de la lactancia. ⁶

Además, el impacto de la infección en el recién nacido a corto y largo plazo sigue sin estar completamente entendido. ⁷

Los resultados de madres con COVID-19 han mostrado tener efectos maternos y neonatales adversos, incluyendo aumento en la tasa de prematuros, necesidad de interrupción del embarazo por cesárea, restricciones de crecimiento intrauterino, pesos bajos al nacer, trastornos hipertensivos del embarazo, eventos trombóticos, sufrimiento fetal, puntajes APGAR < 7, admisiones en la UCIN, muerte materna y fetal. ⁷

En este sentido cabe señalar que la protección del recién nacido contra la infección depende principalmente de las respuestas inmunitarias innatas del recién nacido y de los anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria. ⁸

RESPUESTA INMUNOLÓGICA DURANTE EMBARAZO

Tratándose especialmente de la inmunidad específica que es una respuesta rápida, con memoria inmunológica, mediada por células T y B, las cuales, para su activación requieren de la presentación y procesamiento de los antígenos. La inmunidad adaptativa se divide en dos áreas, la inmunidad humoral mediada por linfocitos B y la inmunidad celular mediada por los linfocitos T. Los linfocitos T (LT) más estudiados en el embarazo son los linfocitos T reguladores, se les ha propuesto como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre de embarazo existe un incremento de células T reguladoras CD4+CD25+, se ha propuesto que la función de estas células es la regulación del proceso de implantación. En abortos espontáneos se ha observado una disminución en el número de las células T reguladoras en la decidua comparada con los niveles observados en los embarazos normales. En mujeres con preeclampsia se ha demostrado que existe una disminución en los niveles de células T reguladoras. ⁹

En los últimos años se ha demostrado que los linfocitos B, y en particular una subpoblación de estos mismos denominados linfocitos B reguladores (Bregs), son capaces de ejercer una fuerte función supresora en el sistema inmune. Esta función

está íntimamente asociada a su capacidad de producir altos niveles de la potente citocina antiinflamatoria IL-10 y de este modo reducir la secreción de INF- γ , TNF- α e IL-17 por parte de los linfocitos T CD4. Durante el embarazo el predominio de la respuesta Th2/Th3/Tr1 resulta en un aumento de la respuesta inmune tolerogénica. Se favorece la producción de anticuerpos y en particular, para el mantenimiento del embarazo viable, resulta importante el mayor título de anticuerpos bloqueantes o asimétricos. Estos anticuerpos se denominan así pues tienen un grupo glicosilado (predominantemente manosa) en uno de los fragmentos F (ab) de la molécula de Inmunoglobulina G. Debido a esto el fragmento F (ab) no puede unir grandes ligandos y de este modo el anticuerpo se une de manera monovalente al antígeno y sólo lo bloquea, por lo tanto estos anticuerpos protegen al embrión del ataque materno. Algunas moléculas con carácter inmunomodulador participan en la protección del feto durante el embarazo; entre ellas: la progesterona, la enzima 2-3-dioxigenasa, los radicales libres y la glicodelina. ¹⁰

En la infección por SARS-CoV-2, los estudios demuestran que hay una marcada linfopenia. Además, se han encontrado proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4+CCR6+ y LT CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmune. En otros pacientes con infección grave también se han observado linfopenias, mayor relación neutrófilos/linfocitos, menor cantidad de monocitos, eosinófilos y basófilos, en comparación con los pacientes sin síntomas de la enfermedad. Dentro de los grupos celulares más afectados están los LT (CD4+ y CD8+), que estuvieron por debajo de los valores normales y fue más evidente en el caso de los LT CD4+ de pacientes graves. El nivel de activación solo disminuye en los LT CD8+CD28+. Por otro lado, los LT CD4+CD45RA+ (vírgenes) se incrementan mientras que los LT CD4+CD45RO+ (memoria) disminuyen. Estos datos también sugieren que el sistema inmune está desregulado durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y es más crítica cuando el paciente tiene comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y complicaciones cardiovasculares. ¹¹

La inmunidad celular a este virus es limitada antes de invadir la célula, ya que la inmunoglobulina A no reconoce al virus como un antígeno, igual que el macrófago alveolar. Las barreras físicas como las ciliadas, el moco y el PH tampoco son eficientes. En resumen con relación a la respuesta inmune innata y adquirida en la infección por SARS-CoV-2 se debe señalar: 1) los neutrófilos reconocen al SARS-CoV-2 por medio de los receptores CR1 y CR2, activados por las anafilotoxinas C3a y C5a del sistema complemento humano; 2) las células dendríticas reconocen al virus a través de los receptores de reconocimiento de PAMPs (TLR, NLR, RLR y CLPs); 3) en los endosomas se genera una respuesta parcial del sistema inmune al activarse TLR3 y TLR7 con el ARN viral, lo que desencadena las vías de señalización que inducen la producción de IFNs tipo I y citocinas proinflamatorias; 4) la fagocitosis de células infectadas con el virus y la presentación cruzada de antígenos virales en HLA I estimula a los linfocitos citotóxicos T CD8+; 5) la presentación de antígenos virales en HLA II estimula a los linfocitos auxiliares T CD4+; 6 y 7) estos linfocitos cooperan con los T CD8+ e instruyen a los linfocitos B para producir anticuerpos de alta afinidad contra epítomos del SARS-CoV-2, además, se activan y diferencian linfocitos T proinflamatorios tipo Th17. ¹²

En cuanto al estudio en variación en la concentración de anticuerpos al nacer, se han encontrado diferencias por epítomos expuestos de acuerdo a clase de virus, por lo que aún no es concluyente en virus como SARS COV2 lo cual requiere aún más estudios, esto justifica más investigación sobre los posibles factores, como diferencias de isotipos, patrones de glicosilación, capacidad de unión al receptor Fc neonatal (FcRn), y otros posibles determinantes de transferencia de IgG. La vida útil de los anticuerpos maternos es otro factor importante para comprender la duración de la susceptibilidad elevada a la infección. ¹³

TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE ANTICUERPOS

La implantación del embrión y la formación de una placenta funcional son procesos complejos que requieren de una plétora de mecanismos regulatorios. Conocer la dinámica en la inmunidad materna nos ayuda a entender el proceso de tolerancia inmunológica frente al desarrollo embriológico. Los anticuerpos maternos se transfieren a través de un proceso activo, mediado por receptor a través de las tres capas de la placenta interfaz materno-fetal: los sincitiotrofoblastos multinucleados, estroma veloso que contiene fibroblastos placentarios y Células de Hofbauer y células endoteliales de los capilares fetales. La transferencia transplacentaria de anticuerpos comienza en el primer trimestre pero es mínimo; aproximadamente el 10% de la concentración materna de anticuerpos se cree que está presente en la sangre del cordón por 17–22 semanas de gestación. ¹⁴

La transferencia comienza a aumentar durante el segundo trimestre a medida que aumenta la expresión de FcRn en el área de superficie creciente de la interfase placentaria. En general, las concentraciones se acercan aproximadamente al 50% de la concentración materna a las 30 semanas de gestación y continúan aumentando notablemente hasta el parto a término, aunque hay algunas variaciones por subtipo. Los niveles de anticuerpos neonatales están altamente correlacionados con los niveles maternos. En particular, la mayoría de IgG se transporta durante las últimas cuatro semanas de un embarazo a término (40 semanas), en momento en el cual las concentraciones fetales pueden superar el 100% de las concentraciones maternas. ¹⁵

Las moléculas de IgG se endocitan a partir del líquido extracelular en la capa de sincitiotrofoblasto del lado materno. El pH ácido en el interior de la endosoma permite la unión de IgG al FcRn unido a la membrana (Fragmento receptor cristalizante, neonatal) y evita la degradación. Luego, la IgG se transita a la superficie fetal, donde el retorno al pH fisiológico permite la disociación de la IgG

del FcRn. De las cuatro subclases de IgG, la afinidad por el receptor FcRn es mayor para IgG1, que se transfieren más eficientemente que IgG4 y IgG3. IgG2 tiene la eficiencia de transferencia más baja. ¹⁶

Estudios recientes han indicado que las diferencias en el transporte de subclases también pueden estar gobernadas por patrones de glicosilación y que los anticuerpos que activan las células asesinas naturales pueden transferirse más eficientemente que los anticuerpos que activan neutrófilos o monocitos. Además, se expresan otros receptores Fc gamma (FccRI, FccRII, FccRIII) en las capas de la interfase placentaria en varias combinaciones y puede ser importante en la transferencia transplacentaria de anticuerpos. ¹⁷

Para muchos patógenos, incluido el SARS-CoV-2, los títulos de anticuerpos en cordón umbilical son más elevados que en sangre materna, debido al transporte endosómico de IgG, a través de la barrera del sinciotrofoblasto, de la circulación materna al feto, éstos anticuerpos son transferidos por el receptor neonatal Fc (FcRn), el cual se encuentra en altas concentraciones en el sinciotrofoblasto placentario, sin embargo aún quedan diferentes variables por estudiar en el efecto de producción de inmunoglobulinas lo cual puede estar afectado por el estado de salud materna además del efecto neutralizante en el recién nacido. ¹⁸

Se ha encontrado que la capacidad neutralizante muestra diferencias en cultivos in vitro, mientras que la neutralizar en puntos de tiempo posteriores la capacidad es más homogénea. Aunque se ha encontrado una tendencia hacia una mayor capacidad de neutralización en las muestras de plasma de la sangre del cordón umbilical de los niños a término en comparación con los niños prematuros, esta diferencia no se observó para muestras de plasma de las semanas 1 y 12. Una posible explicación para esta discrepancia entre los puntos de tiempo es la fuerte

respuesta inflamatoria en la sangre del cordón umbilical de niños extremadamente prematuros que posiblemente afecte la capacidad de neutralización. ¹⁹

Dado el intervalo de los esquemas de vacunación de dos dosis y el hecho de que la transferencia transplacentaria comienza más o menos en la semana 17 de la gestación, la vacunación materna a partir de la primera etapa del segundo trimestre de la gestación podría ser óptima para lograr los máximos niveles de anticuerpos en el recién nacido. ²⁰

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas suman alrededor del 90% de las muertes en la infancia temprana. Una proporción de esas muertes ocurre en grupos vulnerables tales como aquellos neonatos con bajo peso al nacimiento. La protección inmunológica del recién nacido depende en gran medida de los anticuerpos que fueron transferidos de su madre ²¹; sin embargo, a la fecha no hay estudios que comparen la eficiencia de transferencia de anticuerpos neutralizantes (post-vacunación) contra SARS-COV2 en recién nacidos con bajo peso al nacer.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vulnerabilidad del recién nacido frente al riesgo de infección depende de los anticuerpos adquiridos transplacentariamente de la madre ¹⁵; la evaluación de la transferencia pasiva de anticuerpos in útero después de la vacunación puede ayudar a entender el compromiso inmunológico real mediante el conocimiento del efecto de anticuerpos específicos por transferencia placentaria e incluso determinar el grado de inmunidad frente a comorbilidad fetal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación de peso bajo en el recién nacido y eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes contra SARS COV2?

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la asociación de peso bajo en el recién nacido y eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes contra SARS COV2

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar concentración de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 en muestras de sangre materna y de cordón umbilical
- Evaluar la eficiencia de la transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 en recién nacidos con antecedentes de madres inmunizadas.
- Identificar la relación entre el bajo peso y la eficiencia de la transferencia placentaria en recién nacidos.

HIPÓTESIS

Existe la posibilidad de que los hijos de madres vacunadas presenten mayores tasas de neutralización, sin embargo ésta transferencia pudiera estar afectada por comorbilidad neonatal.

METODOLOGÍA

Luego de explicar los procedimientos y la finalidad del estudio, se solicitó a las participantes dar su consentimiento para participar en el mismo; además se les aplicó un cuestionario para conocer datos personales, información relevante respecto a su embarazo, infección por COVID-19 y estatus de vacunación.

Tras el consentimiento informado por escrito, se recolectaron muestras de sangre materna durante la admisión y de sangre de cordón umbilical (lado fetal), inmediatamente después del parto. La sangre materna fue colectada por venopunción en tubos Vacutainer. Después de cortar el cordón umbilical, se limpia el cordón y, enseguida, se extraen la sangre directamente de la vena y se transfiere a tubos Vacutainer.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES CONTRA SARS-CoV-2

Los anticuerpos neutralizantes totales contra SARS-CoV-2 fueron analizados utilizando el kit LEGENDplex™ de BioLegend, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, LEGENDplex™ es un inmunoensayo basado en microperlas que utiliza los mismos principios básicos de los inmunoensayos tipo sándwich, en los que un analito soluble se captura entre dos anticuerpos. Cada conjunto de perlas se conjuga con un anticuerpo específico en la superficie y sirve como perla de captura para ese analito en particular. Cuando un panel seleccionado de perlas de captura se mezcla e incuba con una muestra desconocida que contiene analitos objetivo, cada analito se unirá a su perla de captura específica. Después del lavado, se agregan anticuerpos de detección biotinilados y cada anticuerpo de detección se unirá a su analito específico unido a las perlas de captura, formando así sándwiches de perlas de captura-analito-anticuerpo de detección.

Posteriormente se añade estreptavidina-ficoeritrina (SA-PE), que se unirá a los anticuerpos de detección biotinilados, proporcionando una señal fluorescente con intensidades proporcionales a la cantidad de analito unido. La señal de PE se cuantifica usando un citómetro de flujo.

El índice de transferencia placentaria es calculado como el cociente de anticuerpos neutralizantes en sangre de cordón umbilical y sangre materna. ¹⁵

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio de caso control, prospectivo, de corte transversal, abierto de análisis de índices de transferencia y concentraciones de anticuerpos en muestras de sangre materna y de cordón umbilical de madres atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca para posteriormente realizar análisis de relación en cuanto a efectividad de transferencia placentaria y su relación con pacientes de bajo peso al nacimiento.

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Madres e hijos atendidos en la unidad de tococirugía del HRAEI en el periodo comprendido entre mayo del 2022 y abril del 2022.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que tengan expedientes incompletos en los cuales no le logre obtener información sobre antecedentes con factores de riesgo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

-Madres e hijos en los que no haya sido posible la recolección de muestra de sangre materna y de cordón umbilical.

-Madres e hijos atendidos en el HRAEI cuyas muestras se encuentren en mal estado para un adecuado procesamiento.

MARCO MUESTRAL

Mujeres embarazadas, ingresadas en el servicio de Ginecología y obstetricia para el parto, con voluntad de participar y capaces de dar consentimiento informado, con esquema de vacunación contra COVID 19 completo, parcial o nulo. Serán excluidas del estudio aquellas pacientes con enfermedades autoinmunes o que reciban tratamiento con inmunosupresores.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el presente estudio se incluyeron 64 binomios madre-neonato, de los cuales 16 neonatos presentaron peso bajo al nacimiento.

MUESTREO

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

TABLA 1 Definición Operacional de Variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
Recién nacido	Producto de la concepción hasta los 28 días de vida	Cualitativa nominal	Cualitativa Nominal	Independiente	0 días– 28 días
Peso al nacimiento	Unidad de medida ponderal del recién nacido de acuerdo a percentil por edad gestacional	Cuantitativa continua	Cuantitativa de intervalo	Independiente	-Peso bajo para la edad gestacional: por debajo del percentil 10. -Peso adecuado para la edad gestacional: entre los percentiles 10 y 90 -Grande para edad gestacional: el peso supera el percentil 90.
Índice de transferencia placentaria	Cociente de anticuerpos neutralizantes en sangre de cordón umbilical y sangre materna.	Cuantitativa Continua	Cuantitativa de intervalo	Dependiente	µg por ml

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

Encuestas y expedientes clínicos.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó con base en los lineamientos establecidos por el comité de investigación y bioética, se solicitó consentimiento y se informó a la población estudiada sobre las implicaciones del presente estudio y de su importancia en la epidemiología y relevancia estadística en estudios futuros. No se presentaron conflictos de interés.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los conjuntos de datos serológicos fueron sometidos a prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Las diferencias entre las concentraciones de anticuerpos en sangre materna y de cordón umbilical fueron analizadas mediante una prueba pareada de rangos de Wilcoxon. Las comparaciones de la eficiencia de transferencia placentaria por grupos se analizan mediante la prueba de Mann Whitney.

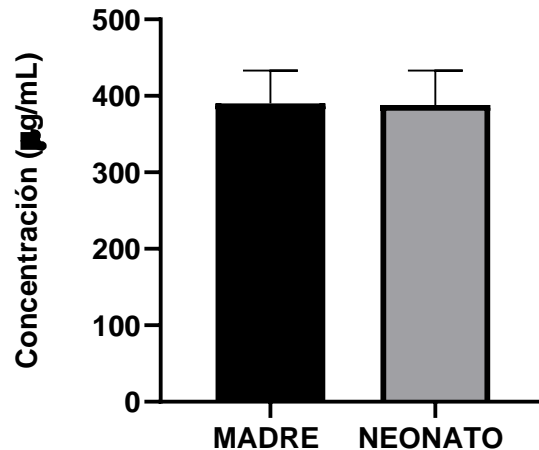
Para realizar estos análisis, se utilizó el paquete estadístico GraphPad Prism 8.0. Los resultados son presentados como la media \pm el error estándar de la media. Se consideró una significancia estadística para una $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 64 binomios madre-neonato, de los cuales 16 neonatos presentaron peso bajo al nacimiento.

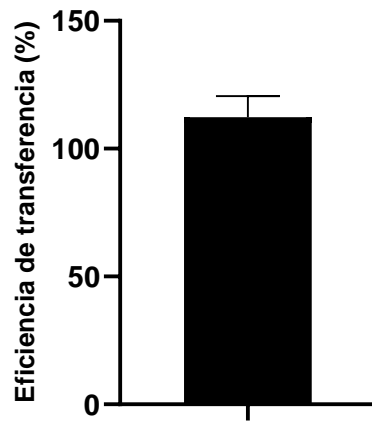
Se midieron las concentraciones de anticuerpos neutralizantes en muestras séricas de sangre materna y en muestras de sangre de cordón umbilical, encontrándose una concentración media de 390.3 $\mu\text{g/ml}$ (± 42.86) para el caso de muestras

maternas y 388 $\mu\text{g/ml}$ (± 44.91) para recién nacidos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre madres y neonatos ($p = 0.6159$) (Gráfica 1).

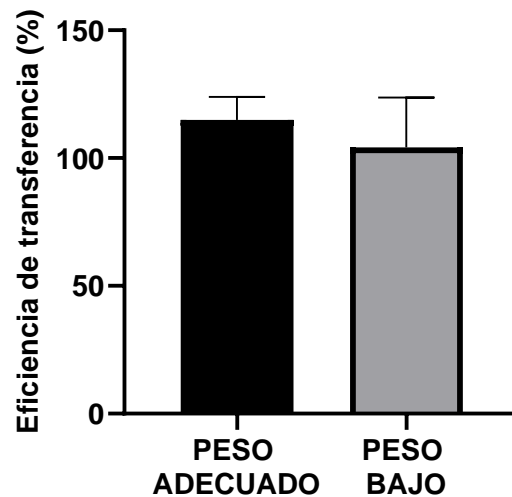


Grafica 1. Concentración de anticuerpos neutralizantes en madres y neonatos.

Los anticuerpos neutralizantes fueron transferidos eficientemente a través de la placenta. En la gráfica 2 se muestra que la eficiencia media de transferencia fue de 112.27%. Cuando se comparó por grupos de peso, se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.4248$) entre los neonatos nacidos con peso bajo respecto a los de peso adecuado para la edad gestacional, tal como se observa en la Gráfica 3. La eficiencia de transferencia placentaria media en los neonatos de peso adecuado fue de 114.95%, mientras que en los de peso bajo fue de 104.24%.

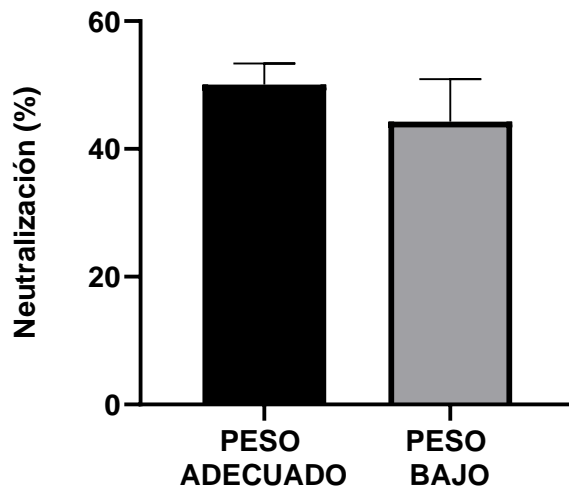


Gráfica 2 Eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes.



Gráfica 3 Eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes por grupo de peso del neonato

Además, se evaluó la capacidad neutralizante de los anticuerpos, encontrándose que, aunque el porcentaje de neutralización es menor en los neonatos nacidos con peso bajo respecto a los de peso adecuado (44.25% vs 50.09%), no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.3932$). Los resultados pueden observarse en la gráfica 4.



Gráfica 4 Porcentaje de neutralización por grupo de peso del neonato.

DISCUSIÓN

Las muestras analizadas mostraron en promedio un resultado esperado en los niveles de concentración de anticuerpos neutralizantes, como pacientes con una respuesta inmune adecuada, cabe aclarar que al momento en la obtención de información nos encontramos con la limitante en el desconocimiento de la fecha específica de inmunización así como la frecuencia en la administración de vacunas para SARS COV2, lo cual hubiera ampliado la perspectiva en la diferenciación de grupos estableciendo por principio activo los rangos en los niveles de anticuerpos y obtener mayor información respecto a la calidad en el tipo de reactivo utilizado en las campañas de vacunación. Sin embargo, podemos ver un eficiente paso de anticuerpos maternos obteniendo mayor concentración en la cuenta final de anticuerpos en el recién nacido por mecanismo activo de paso transplacentario, lo cual confirma adecuado proceso de las muestras continuando con el resto del análisis en las tasas de neutralización. 22

La transferencia placentaria en hijos de madres inmunizadas con un índice de transferencia >0.72 . en la mayoría de los casos es interpretado como un adecuado estado de inmunidad. ²²

Existen resultados en los cuales llama la atención la escasa respuesta lo cual pudiera corresponder a otras complicaciones durante el periodo perinatal, sin embargo, estas cantidades que no son significativas por lo que se descartan en el análisis de respuesta de neutralización para propósitos del estudio presente. Se observa que el índice de transferencia no muestra diferencia significativa entre pacientes con peso bajo al nacimiento y pacientes sin comorbilidad lo cual coincide con la literatura, tal es el caso en el que además Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, et al. 2021 en un estudio en el cual comparan grupos de estudio entre recién nacidos a término y prematuros no encuentran diferencia significativa aun cuando comparan con diferentes características demográficas maternas y de salud del embarazo, destacándose así la asociación de bajo peso con el índice de transferencia con una capacidad inmune semejante entre los grupos de estudio. ²³

Si bien se encontró diferencia significativa en cuanto al porcentaje de inmunoglobulinas a favor del recién nacido de bajo peso, esto no corresponde al resto de lo señalado en la literatura, debemos considerar que la población del estudio fue escasa y los datos fueron heterogéneos, esto debe corroborarse con una muestra mayor a fin de determinar si los resultados corresponden a un patrón y que a lo revisado en la literatura mostraría una tendencia no significativa.

Finalmente encontramos que la capacidad de neutralización es la misma en ambos grupos al no encontrar diferencia significativa $P=0.01871$ respecto al grupo control, lo cual se ha encontrado. Muchos estudios han demostrado que los neonatos que nacen prematuramente tienen niveles de anticuerpos maternos reducidos al nacer en comparación con los nacidos a término en el mismo entorno para una variedad de antígenos¹⁷. Dado que la mayor parte de la IgG materna se transfiere durante las últimas semanas. de gestación normal, los prematuros pueden estar en

desventaja sustancial en términos de sus concentraciones de anticuerpos maternos y protección pasiva contra la enfermedad, mas no de los pacientes con peso bajo al nacer (descartando afección materna)¹⁸. Varios estudios han demostrado que los nacidos a término con bajo peso o pequeños tienden a tener anticuerpos transplacentarios reducidos en comparación con lactantes con peso adecuado al nacer para una variedad de patógenos bacterianos y virales¹⁹. Sin embargo, pocos estudios han evaluado las asociaciones entre el bajo peso al nacer con alteración de la transferencia transplacentaria de Anticuerpos específicos virales, siendo esto observado en un estudio en Nepal 2017 por Chu HY, Tielsch J, Katz J, Magaret AS, Khatry S, LeClerq SC, et al.. De manera similar, un estudio por Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, Zaman K, Roy E, Langdon G, et al. (2014) en Dhaka, Bangladesh, en un entorno urbano y más próspero, encontró La transferencia de anticuerpos no fue menor en niños pequeños para su edad gestacional en comparación con con peso adecuado al nacer. En ambos Nepal y Bangladesh, la proporción observada de pequeños para el período gestacional era alta; 50% de los participantes del estudio en Nepal correspondía al 35%. ²⁴

CONCLUSIONES

El presente estudio no muestra diferencia significativa en la capacidad de neutralización respecto a los recién nacidos con peso adecuado al nacimiento, lo cual aporta en el diseño estrategias que optimicen el estado inmunitario del recién nacido, así mismo enfocarnos en el estudio de otros grupos vulnerables lo cual queda fuera de nuestro objetivo de investigación.

REFERENCIAS

1. Pastrian-Soto, Gabriel. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International journal of odontostomatology*, 14(3), 331-337. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
2. García León, Miguel Leonardo, Bautista Carbajal, Patricia, Ángel Ambrocio, Antonio Humberto, Valadez González, Yazmín, Vásquez Martínez, Leonardo Martín, Morales Fernández, José Antonio, Cruz Salgado, Alejandra Xóchitl, Chávez Aguilar, José Enrique, Mosqueda Martínez, Edson Erivan, Gutiérrez Bautista, Deyanira, Vilchis, Hiram Joaquín, Ramírez Velázquez, Ikky Omar, Perón Medina, Luis Ángel, García Osorno, Zurisadai Raquel, Cortázar Maldonado, Luis Alberto, Vite Velázquez, Xcarelt, Díaz Ramírez, Jorge Baruch, & Wong Chew, Rosa María. (2021). Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. *Acta médica Grupo Ángeles*, 19(3), 445-456. Epub 04 de abril de 2022.
3. Barrero-Castillero, A., Beam, K. S., Bernardini, L. B., Ramos, E. G. C., Davenport, P. E., Duncan, A. R., Sullivan, A. (2021). COVID-19: neonatal–perinatal perspectives. *Journal of Perinatology*, 41(5), 940–951. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00874-x>.
4. Vargas-Hernández, Víctor M., Luján-Irastorza, Jesús E., & Durand-Montaño, Carlos. (2021). Patología placentaria y riesgo perinatal durante la pandemia por COVID-19. *Gaceta médica de México*, 157(5), 512-518. Epub 13 de diciembre de 2021. <https://doi.org/10.24875/gmm.21000429>
5. Solís-García G, Gutiérrez-Vélez A, Pescador Chamorro I, Zamora-Flores E, Vigil-Vázquez S, Rodríguez-Corrales E, Sánchez-Luna M. Epidemiología, manejo y riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 en una cohorte de hijos de madres afectas de COVID-19 [Epidemiology, management and risk of SARS-CoV-2 transmission in a cohort of newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 infection]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Mar;94(3):173-178. Spanish.

- doi: 10.1016/j.anpedi.2020.12.004. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33431332; PMCID: PMC7833088.
6. Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2022). SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(1), 68-89.e3. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.07.009>.
 7. Wang J, Dong W. COVID-19: the possibility, ways, mechanisms, and interruptions of mother-to-child transmission. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Jun;307(6):1687-1696. doi: 10.1007/s00404-022-06639-5. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35665849; PMCID: PMC9166277.
 8. Luz-Sampieri, Clara, & Montero, Hilda. (2022). Revisión de nuevas evidencias acerca de la posible transmisión vertical de la COVID-19. *Gaceta Sanitaria*, 36(2), 166-172. Epub 19 de septiembre de 2022. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.06.005>
 9. Luo X-H, Zhu Y, Mao J, Du R-C. T cell immunobiology and cytokine storm of Covid-19. *Scand J Immunol*. 2021;93:e12989.
 10. Marañón Cardonne, Tatiana, Mastrapa Cantillo, Kenia, & Zaldívar Rosales, Yaite. (2021). Inmunología del embarazo e infección por COVID-19: una revisión en el contexto actual. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 37(Supl. 1), e1304. Epub 01 de noviembre de 2021.
 11. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 71(15):762-768. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
 12. Guiza Romero, Angel Flaminio, Saldaña Agudelo, Gabriela, & Vesga Gualdrón, Lucy Marcela. (2022). Evidencia actual de la infección por SARS-COV-2 en la gestación: Revisión de alcance. *Revista Cuidarte*, 13(1), e17. Epub August 27, 2022. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.2265>
 13. Gutiérrez-Cortés W. Inmunosenescencia, multimorbilidad, fragilidad y covid-19. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab*. 2021;8(1):e665. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.665>

14. Zakaria ZZ, Al-Rumaihi S, Al-Absi RS, Farah H, Elamin M, Nader R, Bouabidi S, Suleiman SE, Nasr S and Al-Asmakh M (2022) Physiological Changes and Interactions Between Microbiome and the Host During Pregnancy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 12:824925. doi: 10.3389/fcimb.2022.824925
15. Lubrano, C.; Mancon, A.; Anelli, G.M.; Gagliardi, G.; Corneo, R.; Bianchi, M.; Coco, C.; Dal Molin, G.; Vignali, M.; Schirripa, I.; et al. Immune Response and Transplacental Antibody Transfer in Pregnant Women after COVID-19 Vaccination. *J. Pers. Med.* 2023, 13, 689. <https://doi.org/10.3390/jpm13040689>
16. Marchi L, Vidiri A, Fera EA, et al. SARS-CoV-2 IgG “heritage” in newborn: a credit of maternal natural infection. *J Med Virol.* 2022;1-6. doi:10.1002/jmv.28133
17. Luo X-H, Zhu Y, Mao J, Du R-C. T cell immunobiology and cytokine storm of Covid-19. *Scand J Immunol.* 2021;93:e12989.
18. Atyeo, C., Pullen, K. M., Bordt, E. A., Fischinger, S., Burke, J., Michell, A., Slein, M. D., Loos, C., Shook, L. L., Boatman, A. A., Yockey, L. J., Pepin, D., Meinsohn, M. C., Nguyen, N. M. P., Chauvin, M., Roberts, D., Goldfarb, I. T., Matute, J. D., James, K. E., ... Alter, G. (2021). Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. *Cell*, 184(3), 628-642. e10. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.12.027>
19. Marañón Cardonne, Tatiana, Mastrapa Cantillo, Kenia, & Zaldívar Rosales, Yaite. (2021). Inmunología del embarazo e infección por COVID-19: una revisión en el contexto actual. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 37(Supl. 1), e1304. Epub 01 de noviembre de 2021.
20. Suárez Arana M, et al. Covid 19 y Embarazo. *Actual Med.* 2021; 106(814). Supl2: 27-38
21. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 71(15):762-768. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
22. Benyamini-Raischer, H., Sela, N. D., Goldman-Wohl, D., Shulman, Z., ... Kovo, M. (2021). Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against

SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. The Journal of Clinical Investigation, 131(13). <https://doi.org/10.1172/JCI150319>

23. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, Triebwasser JE, Gerber JS, Morris JS, Weirick ME, McAllister CM, Bolton MJ, Arevalo CP, Anderson EM, Goodwin EC, Hensley SE, Puopolo KM. Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. JAMA Pediatr. 2021 Jun 1;175(6):594-600. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0038. PMID: 33512440; PMCID: PMC7846944.
24. Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, et al. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. The Journal of Infectious Diseases. 2014 Nov;210(10):1582-1589. DOI: 10.1093/infdis/jiu316. PMID: 24903663; PMCID: PMC4334795.

ANEXOS



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Protocolo/Tesis: ASOCIACION ENTRE EL PESO BAJO EN EL RECIÉN NACIDO Y LA EFICIENCIA DE TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES CONTRA SARS COV2

****Investigador principal:** M.C. ESP. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO

****Nombre del paciente:** _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

****1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

Las enfermedades infecciosas suman alrededor del 90% de las muertes en la infancia temprana. Una proporción de esas muertes ocurre en grupos vulnerables tales como aquellos neonatos con bajo peso al nacimiento. La protección inmunológica del recién nacido depende en gran medida de los anticuerpos que fueron transferidos de su madre; sin embargo, a la fecha no hay estudios que comparen la eficiencia de transferencia de anticuerpos neutralizantes (post- vacunación) contra SARS-COV2 en recién nacidos con bajo peso al nacer.

****2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

Caracterizar la asociación de peso bajo en el recién nacido y eficiencia de transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes contra SARS COV2

Determinar concentración de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 en muestras de sangre materna y de cordón umbilical

Evaluar la eficiencia de la transferencia placentaria de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 en recién nacidos con antecedentes de madres inmunizadas.

Identificar la relación entre el bajo peso y la eficiencia de la transferencia placentaria en recién nacidos.

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

El presente estudio nos permitirá ampliar el conocimiento sobre el estado de inmunidad del recién nacido de bajo peso al nacer y desarrollar estrategias que mejoren las condiciones de salud frente al estado de vulnerabilidad en el cual se encuentra.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, se le realizarán tomas de muestras de sangre al momento de la admisión y del cordón umbilical inmediatamente después del parto.

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud esta investigación es considerada como:

Sin Riesgo

Riesgo Mínimo

x

Riesgo Mayor al mínimo

Posterior a la toma de sangre, se puede presentar dolor o se puede llegar a formar un pequeño moretón

****6. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES**

a. Normatividad

El tratamiento de sus datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realiza con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

b) Descripción de los Datos Personales que se solicitarán

* Datos Personales de Identificación: Nombre completo, edad.

* Datos Personales sensibles: Número telefónico, correo electrónico y número de expediente clínico, del cual se obtendrán datos de peso, talla, comorbilidades maternas, paridad, complicaciones en el embarazo o parto, vacunación y datos del recién nacido

c) Tratamiento

El tratamiento y resguardo de sus datos personales será llevado a cabo por las siguientes personas:

Dra. Guadalupe Cecilia López Anacleto, Dr Gustavo Acosta Y Dra Nancy Castillo Ventureño, Los datos personales serán tratados estadísticamente sin que se vulnere su identidad mediante el proceso de disociación. (Si tiene duda, pregunte al Investigador Principal en qué consiste el proceso de disociación)

d) Transferencias

(Se deberá marcar con una X, la opción correspondiente)

- Sus datos personales y/o resultados que arroje el estudio, NO serán transferidos a ninguna persona física o moral ()
- Sus datos personales y/o resultados del estudio podrán ser transferidos ()

e) Aviso de Privacidad simplificado:

El Investigador principal del Protocolo/Tesis de Investigación es el responsable del tratamiento de los datos personales y datos personales sensibles que usted proporcione con motivo de la participación en un Protocolo/Tesis de Investigación, mismos que serán tratados estadísticamente en materia de salud sin que se vulnere su identidad mediante el proceso de disociación, para proteger la identificación de los mismos, de conformidad con los artículos 1, 2, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, mismo que podrá consultar en el Portal Institucional:

<http://www.hraei.salud.gob.mx>

****7. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca a través del (la) Dr(a). Gustavo Acosta Altamirano, Director de Planeación, Enseñanza e Investigación o el(la) C. M en C. Pedro José Curi Curi Presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

****8. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del Protocolo/Tesis:

ASOCIACION ENTRE EL PESO BAJO EN EL RECIÉN NACIDO Y LA EFICIENCIA DE TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES CONTRA SARS COV2

Investigador principal: M.C. ESP. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO

Sede donde se realizará el estudio: Carretera Federal México-Puebla Km 34.5, Pueblo de Zoquiapan 56530, Municipio de Ixtapaluca, Estado de México.

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este Protocolo/Tesis de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha _____

c.c.p El paciente. (Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios y a las personas que puso en mi camino como parte del proceso entre quienes la Dra Guadalupe Cecilia López Anacleto y la Dra Rebeca Martínez Quezada junto con la Química Janet Ramírez tuvieron acciones decisivas en lograr éste trabajo; a ellas todo mi respeto en su calidad humana, profesionalismo y compromiso en la educación y formación de nuevos profesionales de la salud así como a Dr Tito Ramírez Lozada, Dr Omar Esteban Valencia Ledezma y Dr Gustavo Acosta Altamirano por su apoyo y disposición en todo momento.

Gracias a mi familia quienes siempre son mi inspiración y mi ánimo en seguir a delante.