



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

FACULTAD DE MEDICINA

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS
IGG E IGM PARA SARS-COV-2 EN LÍQUIDO
AMNIÓTICO Y CORDÓN UMBILICAL EN
EMBARAZADAS CON ANTECEDENTE
DE COVID-19**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. CITLALI PÉREZ MORALES

ASESOR EXPERTO:

DR. ADALBERTO CASTILLA ZENTENO

ASESOR METOLÓGICO:

BIOL. MA DE LOURDES HURTADO

HERNÁNDEZ

HERÓICA PUEBLA DE ZARAGOZA

2022

ÍNDICE

	PÁGINA
DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN	I
AGRADECIMIENTOS	II
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	3
1.1. ANTECEDENTES GENERALES	3
1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	3
4. JUSTIFICACIÓN	24
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
6. OBJETIVOS	26
5.1. OBJETIVO GENERAL	26
5.2. OBJETIVOS PARTICULARES	26
7. MATERIAL Y MÉTODOS	27
7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	27
7.2. UBICACIÓN ESPACIO –TEMPORAL	27
7.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO	27
7.4. MUESTREO	28
7.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN	28
7.4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	28
7.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO	28
7.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	28
7.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	29
7.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	29
7.4.4. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO	29
7.4.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA	29
7.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	30
7.6. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	31
7.7. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	31
7.8. ANÁLISIS DE DATOS	31
8. LOGÍSTICA	32
8.1. RECURSOS HUMANOS	32
8.2. RECURSOS MATERIALES	32
8.3. RECURSOS FINANCIEROS	32
8.4. CRONOLOGÍA DE ACTIVIDADES	33
8.4.1. GRÁFICA DE GANTT	33
9. BIOÉTICA	34
10. RESULTADOS	37
11. DISCUSIÓN	48
12. CONCLUSIONES	50
13. BIBLIOGRAFÍA	51
14. ANEXOS	55

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, con el título: “Determinación de anticuerpos IgG e IgM para SARS-COV-2 en líquido amniótico y cordón umbilical en embarazadas con antecedente de COVID-19” por la Dra. Citlali Pérez Morales y bajo dirección del Dr. Adalberto Castilla Zenteno y la Biol. María de Lourdes Hurtado Hernández. Se hace constar que el contenido científico y la estructura metodológica han sido revisados de acuerdo a los lineamientos establecidos, por lo que se autoriza su impresión.

Dra. Adalberto Castilla Zenteno
Asesor Experto
Medico Adscrito de Ginecología
y Obstetricia

Biol. María de Lourdes Hurtado Hernández
Asesora Metodológico
Coordinadora de Investigación
Hospital de la Mujer Puebla

Dr. Eric Alejandro Varela Gutiérrez
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de la Mujer Puebla

Biol. María de Lourdes Hurtado Hernández
Coordinadora de Investigación
Hospital de la Mujer Puebla

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mis maestros, quienes con paciencia y dedicación contribuyeron en mi formación académica durante este proceso. A mi madre por su amor y apoyo incondicional, por ser mi pilar y mi guía. A mi padre quien desde allá arriba cuida de mí, e ilumina mis pasos día a día. A mi hermana por sus enseñanzas, su amor, y complicidad. A Issac, mi compañero de mi vida, por caminar a mi lado y nunca soltarme de la mano.

1.- RESUMEN

Objetivo. Determinar la presencia de IgM anticuerpos IgG e para SARS-CoV-2 en líquido amniótico y cordón umbilical en pacientes embarazadas con antecedente de infección por COVID-19, atendidas en el Hospital de la mujer de Puebla en el periodo de octubre de 2020 a marzo de 2021. **Material y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo y de asociación de variables, observacional, retrospectivo, transversal, unicéntrico y homodémico, en el Hospital de la mujer. Se incluyeron a pacientes con embarazo de 28 a 41 semanas de gestación, con antecedente de infección por COVID -19, con presencia de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 presentes en muestra de sangre y con consentimiento firmado. Se excluyeron a las pacientes que no aceptaron participar en el estudio. El muestreo fue no probabilístico, el tamaño de la muestra fue de 12 pacientes. El procesamiento de datos se realizó por medio del paquete estadístico Statistical Package of Social Sciences (SPSS) versión 25. Se empleó estadística descriptiva, frecuencias, porcentajes y gráficas. Se aplicó estadística inferencial para cuantificar la relación existente entre las gestantes con anticuerpos IgG e IgM positivos para SARS-CoV-19 y la presencia de los mismos en líquido amniótico y cordón umbilical de recién nacidos. **Resultados.** En cuanto la edad gestacional predominó de 37.1 a 38 semanas en 5 casos (41.7%). 11 gestantes dieron positivo para COVID-19 por IgG (91.7%). 8 neonatos dieron positivo para COVID-19 por IgG (66.7%). La positividad de IgM en el neonato y en la madre tiene una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). La positividad de IgM y de IgG en el neonato y en la madre mostró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Conclusión. La positividad de IgM en el recién nacido se correlacionó significativamente y fuertemente con IgM positivo en la madre ($r = 0.845$, $p = 0.001$); en menor grado con IgM e IgG positivo en la madre ($r = 0.707$, $p = 0.10$). IgM e IgG positivo en recién nacido se correlacionó con IgM e IgG positivo en la madre ($r = 0.632$, $p = 0.027$).

Palabras clave. Embarazadas, anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2, COVID-19.

2.- INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos maternos protegen parcialmente al recién nacido de algunas infecciones virales. Sin embargo, la naturaleza y duración de la respuesta inmune humoral perinatal al síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome.SARS-CoV-2) son poco conocidas.

Si bien aún quedan numerosas dudas que no sabemos sobre el impacto del COVID-19 en las mujeres gestantes y sus recién nacidos, hay algunas cosas que sí las tenemos claras y entendibles. Al inicio de la gestación, la transmisión de inmunidad, donde el virus pasa de la madre al recién nacido en el útero, es razonablemente rara. Y los recién nacidos muy poco se enferman.

Los datos aún están bajo revisión y los investigadores continúan recolectando más evidencia, pero lo que se sabe hasta ahora es predecible, dicen los expertos.

Si existe o no la transmisión vertical del virus SARS-CoV-2 de la madre al recién nacido se tendrá que mostrar con fuerte evidencia científica. Según la literatura médica existen ya estudios de madres y recién nacidos al respecto realizando pruebas PCR en sangre materna y del cordón umbilical, leche de la madre, orina, heces del producto. Así podremos conocer cómo afecta este padecimiento al sistema inmune de la madre y del recién nacido. Es de suma importancia demostrar si los anticuerpos maternos se pueden transferir al recién nacido y si estas defensas tienen capacidad de protegerle.

Existen datos que apoyan la transmisión vertical del binomio madre-hijo de SARS-CoV-2. Otro dato importante que puede hacer sospechar de la transmisión vertical es que algunos informes clínicos que se ha reportado desde china es que hay evidencia científica de anticuerpos IgM en recién nacidos de gestantes con resultados positivos para COVID-19, teniendo en cuenta que las moléculas IgM no pueden atravesar la barrera placentaria.

3.- ANTECEDENTES

3.1.- ANTECEDENTES GENERALES:

En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. El virus que causa COVID-19 se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2); previamente denominado como 2019-nCoV. ¹

La rápida diseminación alrededor del mundo de la infección por COVID-19 generó un gran problema de salud pública, que ha sido denominado una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS), con una tasa de mortalidad que está por encima del 3%, variando hasta un 6% dependiendo de factores poblacionales, climáticos y la capacidad de infraestructura para el manejo hospitalario. ¹

EPIDEMIOLOGÍA

Desde los primeros informes de casos de Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei, a fines de 2019, se han reportado casos en todos los continentes, a nivel mundial, se han informado más de 35 millones de casos confirmados de COVID-19.

²

Los recuentos de casos notificados subestiman la carga general de COVID-19, ya que solo se diagnostica y notifica una fracción de las infecciones agudas, superando la incidencia de los casos notificados en aproximadamente 10 veces o más. ²

TAXONOMÍA

Los coronavirus se clasifican de acuerdo al comité internacional de taxonomía de los virus, se clasificó de la siguiente manera:

- Reino: Ribovirie

- Orden: Nidovirales.
- Suborden: Cormidovirineae.
- Familia: Coronaviridae.
- Subfamilia: Orthovirinae.
- Género: Betacoronavirus,
- Subgénero: Sarbecovirus
- Especie: SARS. ³

La subfamilia de coronavirus se clasifica además en cuatro géneros: coronavirus alfa, beta, gamma y delta.

Los coronavirus humanos (HCoV) pertenecen a dos de estos géneros:

- Coronavirus alfa (HCoV-229E y HCoV-NL63)
- Coronavirus beta (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS-CoV], coronavirus del síndrome respiratorio [SARS-CoV]) y SARS-CoV-2. ³

Los coronavirus son virus de ARN con polaridad positiva, con secuencia genética la cual consiste en 29.811 nucleótidos con distribución de adenosina 29.8%, citosina 19.6%, guanina 19.6% y timidina 32%. La secuenciación del genoma completo y el análisis filogénico indicaron que el coronavirus que causa COVID-19 es un betacoronavirus del mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), designado como SARS-CoV-2. ³

Tiene una cápsula o envoltura helicoidal cuyo nombre deriva por su aspecto de corona a la microscopía electrónica. Estos virus tienen los genomas de ARN viral más grandes conocidos, con una longitud de 27 a 32 kb. ⁴

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). Las funciones de las proteínas estructurales principales son: 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) tiene una actividad esterasa la cual facilita la entrada del virus en la célula huésped, además, de ayudarlo en la su propagación. 4

Se relaciona que comparte origen con el murciélago y el pangolín principalmente en la secuencia génica RaTG13, región RdRp. 4

FISIOPATOLOGÍA

El virus presenta proteínas denominadas S o spike la cual favorece la fusión con el receptor de membrana por donde invade al huésped, este receptor es el de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) que se encuentra presente en diferentes partes del cuerpo humano, pero su principal zona de aparición es el tracto respiratorio de predominio en el neumocito. 5

La proteína S que se encuentra en la superficie de coronavirus se une al receptor ACE2 encontrada en la superficie de diversas células en el cuerpo humano, esta tiene dos subunidades S1 y S2.

S1 se relaciona con el tropismo celular y determinación del rango entre el virus y el huésped, mientras S2 se involucra en la unión con la membrana celular del virus por medio de dos dominios.

Posterior a la unión a la membrana, el ARN viral se libera en el citoplasma, y el ARN que no está recubierto codifica proteínas (pp1a y pp1ab) que llevarán a la formación de un complejo de replicación y transcripción en la membrana; El retículo

endoplásmico y Golgi, media la formación de ARN genómico, proteínas nucleocápsidas, ensamblando glucoproteínas que finalmente forman vesículas con contenidos de viriones que se unen con la membrana para finalmente ser liberado el virus. ⁵

En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se acelera, el epitelio y la barrera endotelial se ve comprometido, infectando las células endoteliales capilares pulmonares, y acentuando la respuesta inflamatoria desencadenando una afluencia de monocitos y neutrófilos, desarrollando la presencia de infiltrados inflamatorios y edema pulmonar, los cuales producen datos de clínicos dificultad respiratoria aguda. ⁶

Una vez que el virus invade la célula, este es reconocido por los linfocitos NK (natural killers) que liberan interferon gamma, el cual inicia una respuesta inflamatoria severa e inespecífica que así mismo precede a la liberación de IL-1 a y b, IL-6, IL-8, así como TNF (factor de necrosis tumoral), esta respuesta inmunológica es la que desarrolla la presencia de síntomas generales y respuesta local que causa daño alveolar y lleva finalmente al colapso de este mismo. ⁶

En el COVID-19 severo, se produce la activación de la cadena de coagulación y aumento del consumo de factores de coagulación, causando casos de coagulación intravascular difusa. ⁶

La inflamación del tejido pulmonar y las células endoteliales, crea como consecuencia la formación de microtrombos, puede dar lugar a una microtrombos favoreciendo la elevada incidencia de eventos trombóticos como son: contribuyendo a la alta incidencia de complicaciones trombóticas.

A temprana edad el sistema inmunológico estimula mayor formación de IL-10, la cual se le conoce por su efecto antiinflamatorio, lo cual explica el porque los niños y adolescentes tiene un comportamiento más benigno de la enfermedad. ⁶

En la mujer embarazada el sistema inmune cuenta con un sistema de adaptación hacia el embrión, pasando en esta etapa por diversos periodos pro inflamatorios y anti inflamatorios a través de las distintas etapas del desarrollo fetal, el equilibrio que se crea entre las citocinas pro inflamatorios (Interferon gamma, Interleucina 1b, 6 y 12) y las anti-inflamatorias (Interleucina 4, 10 13 y el factor de crecimiento transformante beta) crea un ambiente apto para la adaptación de la madre al antígeno fetal, y ejerciendo un efecto aparentemente protector ante la enfermedad por COVID-19. 6

TRANSMISIÓN

El medio de transmisión que se ha descrito para la infección por SARS-COV-2, es el respiratorio, que se da por vía directa de persona a persona, estableciéndose como el medio principal de transmisión para COVID-19. Se sabe que se da a través del contacto en cortas distancias menores a seis pies o dos metros, por medio de gotas respiratorias con un tamaño entre 5-10 μm , estas gotas contiene el virus que es liberado en las secreciones respiratorias cuando una persona previamente infectada tose, estornuda o habla, y son inhaladas entrando en contacto directo con la membrana de la mucosa de una persona previamente sana. La infección también ocurre por medio del contacto directo con fomites, por medio de superficies contaminadas, a través de la manos y y el contacto con ojos, boca o nariz. 7

La transmisión aérea es mayor en procedimientos que generan aerosoles como es la ventilación manual, ventilación no invasiva por presión positiva, oxígeno por puntas nasales nebulizaciones, succión, así como durante la realización de broncoscopias, traqueostomía o reanimación cardiopulmonar. También se ha visto que durante el pujo en 2do periodo de trabajo de parto, son liberadas partículas de aerosoles. 6

El SARS-CoV-2 ha sido detectado en muestras: no respiratorias, incluidas las heces, la sangre, las secreciones oculares y el semen, pero el papel de estos sitios

en la transmisión es incierto. La OMS ha reportado que el medio de transmisión por vía fecal-oral no parece ser un factor relevante en la propagación de la infección, igualmente la propagación sanguínea parece baja y no se han notificada infecciones transmitidas por transfusión, así mismo no hay evidencia de que SARS-CoV-2 pueda transmitirse a través de piel. ⁸

Existen informes de varios casos que reportan una posible transmisión vertical principalmente en el tercer trimestre de embarazo, lo que sugiere que la infección congénita es posible pero poco común (<3 a 4 por ciento de las infecciones maternas). Se piensa que en su gran mayoría, las infecciones neonatales son el resultado de gotitas respiratorias cuando los recién nacidos están expuestos después del parto a madres u otros cuidadores con infección por SARS-CoV-19. ⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha reportado que un 40% a 45% de personas que padecen por infección por SARS-COV-2 son sintomática y pueden llegar a transmitir el virus a otras personas durante un período prolongado, hasta mayor de 14 días. Las infecciones asintomáticas se han visto asociadas con alteraciones pulmonares subclínicas, detectadas por tomografía computarizada. En poblaciones estudiadas algunas pacientes que están asintomáticas en el momento del diagnóstico desarrollan síntomas en un rango de tres a siete días. ¹⁰

El período de incubación de COVID-19 es de aproximadamente 14 días posterior a la exposición, presentándose la mayoría de los casos entre los primeros cuatro a cinco días seguidos a la exposición. ¹¹

Síntomas asociados con la enfermedad por coronavirus 2019 (Tabla 1)
Fiebre
Tos
Disnea (nueva o que empeora con respecto al valor inicial)

Anosmia u otras anomalías del olfato
Ageusia u otras alteraciones del gusto
Dolor de garganta
Mialgias
Escalofríos / rigores
Dolor de cabeza
Rinorrea y / o congestión nasal.
Náuseas vómitos
Diarrea
Fatiga
Confusión
Dolor o presión en el pecho

La manifestación más grave de la infección es la neumonía y se caracteriza por la presencia de fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales vistos en las imágenes de tórax. También puede presentar otro tipo de síntomas incluyéndose síntomas del tracto respiratorio superior, anosmia, disgeusia, mialgias, artralgias, o diarrea. ¹¹

Los síntomas asociados hallados en diversos estudios por su porcentaje de presentación son: tos en un 50%, fiebre en 43 %, mialgia en 36 %, dolor de cabeza en 34 %, disnea en 29%, dolor de garganta en 20%, diarrea en 19%, náuseas y vómito en 12%, pérdida de olfato o gusto en 10%, dolor abdominal y rinorrea en 10%. ¹²

Clasificación de la gravedad de la enfermedad: en los Estados Unidos, los Institutos Nacionales de Salud han categorizado la gravedad de la enfermedad en las personas no embarazadas como: ⁸

- Infección asintomática o presintomática: presencia de prueba positiva para SARS-CoV-2, sin presencia de síntomas característicos. ⁸

- Enfermedad leve: presencia de alguno de los signos y síntomas característicos, sin dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax. 8
- Enfermedad moderada: presencia de enfermedad de vías respiratorias inferiores evaluada clínicamente o radiológico, con saturación de oxígeno mayor a 93% en aire ambiente al nivel del mar. 8
- Enfermedad grave: saturación de oxígeno menor o igual a 93% en aire ambiente al nivel del mar, frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto, $(PaO_2 / FiO_2) < 300$, relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado menor a 300 o imágenes radiológicas con presencia de infiltrados pulmonares mayores al 50%. 8
- Enfermedad crítica: presencia de insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción multiorgánica. 8

La presencia de afecciones y comorbilidades que se asocian a enfermedades graves y mayor grado de mortalidad son: 13

- Sexo masculino
- Edad mayor a 44 años
- Enfermedad cardiovascular
- Diabetes mellitus (DM2)
- Hipertensión (HAS)
- Enfermedad pulmonar crónica
- Cáncer
- Enfermedad renal crónica
- Obesidad
- Tabaquismo

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar pruebas a todo paciente sintomático con sospecha de COVID-19, para hacer un diagnóstico definitivo; sin embargo en algunos lugares las capacidades limitadas pueden llegar a impedir la realización de pruebas a todos los pacientes con sospecha, por lo que cada departamento de salud tiene criterios específicos para la realización de pruebas. ¹⁴

Al momento disponemos con 3 distintas técnicas bioquímicas para la realización del diagnóstico de COVID-2019:

1. Diagnóstico de la enfermedad aguda por virus SARS- CoV-2 (periodo de 3-7 días): prueba desarrollada por medio de biología molecular, actualmente la prueba de primera elección es (RT-PCR) técnica de reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa, desarrollada por medio de biología molecular biología molecular, diseñada para detectar y amplificar una o varias regiones del virus. ¹⁴

Se recomienda la recolección de muestras en:

- Hisopado nasofaríngeo
- Hisopado de ambas fosas nasales
- Hisopado orofaríngeo
- Hisopo nasal de cornete medio
- Lavado o aspirado nasal o nasofaríngeo
- Muestra de saliva ¹⁴

Falsos negativo de <5 a 40%, según la prueba utilizada, según el tipo de muestra.

En caso de contar con una prueba inicial negativa y es importante descartar o confirmar la presencia de infección por COVID-19 es alta para el manejo o el control de la infección, sugerimos repetir la prueba, y generalmente se realiza entre 24 a 48 horas posteriores a la prueba inicial. ¹⁴

2. Diagnóstico por antígenos

Las pruebas de antígeno tienen una sensibilidad de ≥ 80 por ciento y especificidad de ≥ 97 por ciento. Se puede utilizar para el diagnóstico de SARS-CoV-2 en los medios donde no existan otro tipo de pruebas disponibles, y se debe realizar entre los primeros 5 a 7 días de la aparición de los síntomas. ¹⁴

3. Diagnóstico por anticuerpos contra el virus SARS-CoV- (periodo posterior a 7 días): Mediante la prueba ELISA o inmunocromatografía que detecta la presencia de anticuerpos IgM e IgG para virus SARS-CoV-2. ¹⁴

En una revisión sistemática de 38 estudios donde se realiza la evaluación de la sensibilidad de las pruebas serológicas desde el inicio de los síntomas en pacientes con infección por COVID-19, se detectó: IgM en un 23% e IgG en un 30% en la primera semana, IgM en un 58 % e IgG en un 66% a las dos semanas e IgM en un 75 % con IgG en un 88% a las tres semanas.

Otros estudios han sugerido que la tasa de IgG positiva se acerca al 100 por % en 16 a 20 días. ¹⁴

La duración de los anticuerpos detectables es incierta. Algunos estudios sugieren que la mayoría de los pacientes ya no tienen anticuerpos detectables tres meses después de la infección, mientras que otros estudios han informado niveles de IgG detectables duraderos hasta tres o cuatro meses después de la infección. ¹⁴

3.2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:

EVOLUCIÓN DE COVID-19 EN EL EMBARAZO

El embarazo y el parto generalmente no eleva el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, pero pueden empeorar la evolución clínica de COVID-19 en comparación con las personas no embarazadas de la misma edad. ¹⁵

Se desconoce si los cambios inmunológicos producidos durante el embarazo afectan la aparición y el curso de esta respuesta. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad grave o el ingreso a la UCI incluyeron edad ≥ 35 años, obesidad, hipertensión y diabetes preexistente. ¹⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL EMBARAZO

Todas las mujeres embarazadas deben llevar un adecuada control prenatal y monitorización de la presencia de síntomas y signos de COVID-19, especialmente si han estado en contacto cercano con un caso positivo o sospechoso. ¹⁶

El Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONVE) a partir del 23 de marzo del 2020 definió:

- Caso sospechoso: aquella persona que en los últimos 7 días ha presentado dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre y/o cefalea; y que se acompañe de alguno de los siguientes signos o síntomas: disnea, mialgia, artralgia, rinorrea, conjuntivitis, odinofagia o dolor torácico.¹⁶

La paciente embarazada se clasifica dentro de los grupos vulnerables; por lo que toda paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2 debe ser referida a una unidad de atención para pacientes con COVID y se debe realizar oportunamente una prueba diagnóstica estandarizada para SARS-CoV-2. ¹⁶

CRITERIOS DE GRAVEDAD

Paciente sospechosa para infección por SARS-COV-2 por alguno de los siguientes síntomas:

- Disnea
- Oximetría de pulso menor a 93 por ciento en aire ambiente a nivel del mar
- Secreciones abundantes
- Síndrome pleuropulmonar
- Hipotensión arterial
- Síntomas cardiovasculares o síntomas respiratorios de enfermedades crónicas con exacerbación
- Trastorno del estado de conciencia
- Vómito o diarrea que sea persistente
- Descontrol glucémico ¹⁶

Alteración en la escala de qSOFA modificada para embarazo:

- Presión arterial sistólica menor o igual 90 mmHg
- Presión arterial diastólica menor o igual 60 mmHg
- Frecuencia respiratoria menor a 25 respiraciones por minuto
- Alteración del estado mental.¹⁶

Presencia de cualquier dato de alarma obstétrico:

- Fiebre persistente mayor o igual a 39 grados centígrados
- Disminución de los movimientos fetales (menor de 10 movimientos en 2 horas)
- Sangrado transvaginal igual o mayor a una regla
- Cefalea que no cede a los analgésicos o que se acompañe de acúfenos o fosfenos
- Ruptura de membranas
- Presencia de actividad uterina regular
- Edema en extremidades inferiores de inicio súbito. ¹⁶

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN POR SARS-COV-19 GRAVE

- Fiebre que persiste mayor o igual 39 °C a pesar de tratamiento con horario
- Datos radiológicos con signos de neumonía
- Presencia de comorbilidades como: hipertensión arterial crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes pregestacional, inmunosupresión, trasplante previo, VIH, uso prolongado de corticoesteroides, tratamiento innumosupresor.
- 1 punto o más en la escala de gravedad de CURB-65
- Indicación obstétrica

Escala de gravedad CURB-65: Cada ítem vale 1 punto

C	Confusión Aguda
U	Urea >19 mg/dL
R	≥30 RPM
B	Presión sistólica ≤90 mmHg o diastólica ≤60 mmHg
65	Edad ≥ 65

Las pacientes con infección leve por SARS-CoV-19 podrán ser enviadas a su domicilio bajo auto vigilancia clínica para signos por COVID-19 y datos de alarma obstétrica, y cuarentena, bajo tratamiento sintomático. ¹⁶

Las proporciones de mujeres con los síntomas más comunes fueron fiebre (40 por ciento), tos (39%), disnea (1%), pérdida del gusto (15%), mialgia (10%) y diarrea (7%). El dolor de garganta, la rinorrea, congestión nasal, las náuseas, vómitos y la pérdida del olfato son síntomas menos comunes informado. ¹⁵

Revisiones sistemáticas reportan entre las mujeres sometidas a pruebas de detección de COVID-19 durante el embarazo, el 7% dio positivo y las tres cuartas partes de estas mujeres eran asintomáticas, el 18 % de las mujeres sintomáticas dieron positivo. ¹⁵

Los hallazgos de laboratorio en la revisión sistemática incluyeron linfopenia (35%), leucocitosis (27%), niveles elevados de procalcitonina (21%), química hepática anormal (11%) y trombocitopenia (8%). ¹⁵

COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO

Las tasas de partos prematuros y cesáreas se han incrementado en muchos estudios. ¹⁷

Las pacientes sintomáticas tuvieron un aumento de tres veces de parto prematuro en comparación con los pacientes asintomáticos (23 frente al 8 por ciento). ¹⁷

La fiebre y la hipoxemia pueden aumentar los riesgos de parto prematuro, rotura de membranas antes del parto y patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal, pero los partos prematuros también ocurren en pacientes sin enfermedad respiratoria grave. ¹⁷

La tasa general de parto por cesárea fue del 33 por ciento, muchos de los casos del tercer trimestre fueron resueltos electivamente por vía cesárea debido a la creencia de que el manejo de la enfermedad respiratoria materna grave mejoraría posterior a la resolución del embarazo. ¹⁷

La frecuencia de los abortos espontáneos no parece aumentar, pero los datos sobre infecciones del primer trimestre son limitados. ¹⁷

La tasa de muerte fetal intrauterina entre las pacientes embarazadas hospitalizadas con infección por SARS-CoV-2 es aproximadamente del 3%

La hipertermia, que es común en COVID-19, puede estar asociada con un mayor riesgo de anomalías congénitas, especialmente defectos del tubo neural o aborto espontáneo; sin embargo, no se ha observado una mayor incidencia de estos resultados y se ha demostrado que el uso de acetaminofén durante el embarazo es

seguro en general y puede atenuar los riesgos del embarazo asociados con la exposición a la fiebre. ¹⁷

INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

En pacientes estables no hay indicación de interrumpir el embarazo. Siempre que se pueda, se mantendrá la gestación a término. La decisión de interrumpir el embarazo en pacientes no estables se hará bajo consenso multidisciplinario por evolución desfavorable de acuerdo al deterioro materno.

Se debe realizar vigilancia del bienestar materno y fetal. En el caso de la vigilancia fetal, la realización de monitoreo electrónico continuo de la frecuencia cardiaca fetal durante 20 minutos puede ayudarnos a identificar cambios en la fisiología fetal reflejado en patrones normales y anormales de la misma. ¹⁶

En el caso del monitoreo materno, se hará bajo criterios de gravedad por falla orgánica en consenso multidisciplinario.

No existe aún evidencia de que el parto vaginal o cesárea sean mejor un del otro en el contexto de infección por SARS-CoV-2. La indicación de cesárea se hará de acuerdo al deterioro materno o fetal para acortar el primer periodo de trabajo de parto. ¹⁶

Se sugiere que la decisión de interrumpir el embarazo se realice por consenso multidisciplinario por evolución desfavorable de acuerdo al deterioro materno y/o fetal. ¹⁶

TRANSMISIÓN VERTICAL

La posibilidad de transmisión de la madre al feto del SARS-CoV-2, es actualmente un concepto debatido en medicina perinatal. En la actualidad, la evidencia de transmisión intrauterina de la madre al feto o la transmisión intraparto de la madre al recién nacido es escasa. ¹⁸

Una mujer podría infectarse en cualquier momento durante el embarazo y el impacto en el feto puede ser diferente dependiendo del momento de la infección materna. La infección durante la primera o el segundo trimestre del embarazo tiene el potencial de causar un aborto espontáneo, parto prematuro, defectos de nacimiento o posiblemente otras características de una infección congénita. En la infección materna tardía de la gestación, debemos considerar la posibilidad de que el recién nacido pueda tener una infección activa. ¹⁸

La infección congénita se confirma si el virus se detecta mediante PCR en sangre de cordón umbilical o sangre neonatal recolectada dentro de las primeras 12 horas después del nacimiento o líquido amniótico recolectado antes de la rotura de membranas. ¹⁸

Se han utilizado como herramienta complementaria para el diagnóstico de COVID-19 pruebas serológicas.

Se ha demostrado anticuerpos IgM E IgG alrededor de 13 días después del inicio de la enfermedad, encontrando niveles de IgM duran al menos 4 semanas los cuales gradualmente disminuyen, y anticuerpo IgG que se mantiene durante más tiempo.

¹⁹

Dado que la IgM materna no puede atravesar la placenta debido a su gran tamaño, la detección de IgM inequívoca en el recién nacido sugiere una Infección intrauterina. Los estudios han buscado el diagnóstico intrauterino inerte de SARS-CoV-2 a través de títulos de IgM específicos elevados recién nacidos después del nacimiento, sin embargo, otros investigadores han puesto en duda el potencial de IgM como falso positivo. ¹⁹

Los hallazgos virológicos en la placenta han apoyado la infección placentaria con SARS-CoV-2 pero no demuestra la infección intrauterina en el feto, tal vez debido a la exposición fetal a COVID-19 por corto plazo. ¹⁹

INMUNOLOGÍA EN EL EMBARAZO

Jenco y Yang et al. enfatizaron que las mujeres embarazadas generalmente se encuentran en un grupo de alto riesgo de enfermedades infecciosas debido a cambios inmunológicos y fisiológicos gestacionales en su sistema. ²⁰

Un aspecto importante de la respuesta materna a la infección por COVID-19 es la rápida resolución de la infección mediante la neutralización de la respuesta inmunitaria y la transferencia de inmunidad al recién nacido. El sistema inmunológico materno juega un papel único en el embarazo, ya que el recién nacido depende de la transferencia activa de inmunoglobulina G (IgG) materna a través de la placenta para su protección contra patógenos. La transferencia adecuada de anticuerpos neutralizantes puede ser fundamental durante el embarazo, ya que una mayor proporción de recién nacidos y bebés tienen una enfermedad grave o crítica tras la infección por COVID-19 que sus homólogos pediátricos mayores. ²¹

Aunque desde el comienzo de esta pandemia, la PCR en tiempo real se ha utilizado para confirmar el diagnóstico de SARSCoV-2, los ensayos serológicos pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de la infección por virus. Las pruebas serológicas detectan la infección por el virus del SARS-CoV-2 en fase menguante o pasada de forma indirecta midiendo la respuesta inmunitaria humoral del huésped al virus. Un metanálisis del rendimiento diagnóstico de la prueba serológica en la población general arrojó una sensibilidad del 82% (IC del 95%: 75-88%) para IgM y del 85% para IgG (IC del 95%: 73-93%). ²²

Es bien sabido que los pacientes con COVID-19 con enfermedad grave desarrollan títulos tempranos y más altos de IgG y anticuerpos neutralizantes. Aún no está claro si la dinámica de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas está influenciada por la inmunomodulación asociada al embarazo. ²³

PRUEBAS SEROLÓGICAS EN EL EMBARAZO

Hay diferentes formas de realizar pruebas de anticuerpos contra el SARSCoV-2. Los 3 métodos más utilizados son el título de IgM e IgG medido por análisis de inmunoensayo de quimioluminiscencia o ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas y una prueba rápida de anticuerpos combinados IgM-IgG (resultados en 15 minutos). Sus sensibilidades y especificidades varían y aún se están estudiando pero se ha informado que son aproximadamente 48%, 89% y 89%, respectivamente, y 100%, 91% y 91%, respectivamente. El uso de la prueba rápida combinada de anticuerpos en el lugar de atención puede ser de suma importancia en los entornos de atención de la salud obstétrica y puede ser particularmente útil para evaluar a las mujeres antes de las visitas ambulatorias y hospitalarias. Después de la prueba rápida, se pueden informar los siguientes resultados: ²⁴

- IgG negativo e IgM negativo
- IgG positivo e IgM negativo. Hay datos limitados sobre cuándo desaparece la IgM. Por lo tanto, incluso si existe una alta probabilidad de que la persona examinada ya no sea contagiosa, se debe ofrecer un hisopo nasofaríngeo.
- IgG positivo, IgM positivo o IgG negativo, IgM positivo. La presencia de IgM aumenta la posibilidad de que la persona examinada aún sea contagiosa. ²⁴

Las pruebas cuantitativas de anticuerpos nos permiten no solo diagnosticar una infección actual o pasada, sino también medir las respuestas humorales al SARS-CoV-2. Para realizarlos correctamente para el diagnóstico de COVID-19 o la investigación de la inmunidad colectiva contra el SARS-CoV-2, la comprensión de los aspectos inmunológicos es de vital importancia. ²⁵

DESVENTAJAS DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS

Los profesionales de laboratorio reconocen que todas las pruebas serológicas de anticuerpos, incluidos los anticuerpos COVID-19, tienen inherentemente altas tasas de error analítico inevitables. La tasa de error de estas pruebas es variable,

aleatoria, insidiosa e impredecible, y es causada por diferentes clases y subclases de anticuerpos específicos que se producen durante el período de una respuesta inmune activada (en este caso, la infección por COVID-19). Esto se ve agravado por la enorme variedad (miles de millones) de otros anticuerpos endógenos que pueden producirse, algunos de los cuales son, en algunos individuos, fortuitamente capaces de interactuar con los anticuerpos utilizados como reactivos biológicos. Por lo tanto, existe cierta inexactitud intrínseca incluso cuando se implementan las mejores metodologías, los reactivos más confiables y los estrictos controles de calidad internos y externos.²⁶

ESTUDIOS PREVIOS EN EL EMBARAZO

Flannery et al. describió que las concentraciones de IgM medias en mujeres asintomáticas fueron de 1.39 (1.03-1.89); para mujeres con COVID-19 leve la media fue de 2.50 (1.42-4.39) y para las mujeres con COVID-19 severo la media fue de 3.33 (1.60-6.93), no mostrándose significativa la diferencia ($p=0.77$). Mientras que las concentraciones de IgG medias en mujeres asintomáticas fueron de 3.92 (2.82-5.46); para mujeres con COVID-19 leve la media fue de 4.44 (2.67-7.38) y para las mujeres con COVID-19 severo la media fue de 15.27 (5.82-40.09), no mostrándose significativa la diferencia ($p=0.91$).²⁷

Así mismo, Zhang et al. encontró que la IgG alta en las madres fue muy prevalente y se ha estimado en 72.73% (IC del 95%: 55.35–85.16%). La media combinada de IgG materna se estimó en 76.90 AU / ml (IC del 95%: 43.02-110.79), que es significativamente más alta que la normal. La prevalencia combinada de IgM alta en las madres fue menor que IgG alta y se estimó en 48.94% (IC del 95%: 14.35–84.58). La media combinada de IgM materna se estimó en 96.89 AU / ml (IC del 95%: 0.00–212.81). La IgG alta en los recién nacidos de madres con COVID-19 fue muy prevalente y se estimó en 67.16% (IC del 95%: 37.87 a 87.27%). La media combinada de IgG neonatal se estimó en 72.47 AU / ml (IC del 95%: 26.41-118.54). La prevalencia combinada de IgM alta en recién nacidos se estimó en 20.65% (IC

del 95%: 2.75 a 70.54%). La media combinada de IgM neonatal se estimó en 15.86 AU / ml (IC del 95%: 0.00-34.65). Los resultados de la metarregresión mostraron que los niveles de IgG infantil tienen una relación con el nivel de IgG de su madre (coeficiente: 0.85, $P < 0.01$, IC del 95%: 0.67–0.93) y que los niveles de IgM infantil tienen una relación con el nivel de IgM de su madre (coeficiente: 0.43, $P = 0.03$, IC del 95%: 0.06-0.70).²⁸

En el estudio de Zeng et al., se informó que tres lactantes tenían niveles elevados de IgG pero niveles normales de IgM. Sin embargo, se detectaron IgG / IgM específicas del virus en las seis muestras de suero sanguíneo neonatal. Las concentraciones de IgG fueron elevadas en cinco lactantes. La elevación de IgG se explica por el hecho de que la IgG se transfiere pasivamente a través de la placenta de la madre al feto al comienzo de la vigésima semana de gestación y se vuelve más elevada en el momento del nacimiento debido a su gran estructura molecular. La presencia de este anticuerpo específico IgG / IgM para los bebés que dieron negativo en la prueba y nacieron de madres con COVID-19 indicó la posibilidad de inmunidad transplacentaria (inmunidad pasiva natural) mientras que el que tenía COVID-19 desarrollaron anticuerpos contra el SARS-CoV-2 después de la exposición al virus (inmunidad activa natural).²⁹

Por último, Rottenstreich et al. describió que no obstante, si bien los niveles de anticuerpos neonatales fueron satisfactorios, las proporciones de transferencia placentaria fueron relativamente más bajas en comparación con estudios anteriores de anticuerpos contra influenza, tosferina, sarampión, rubéola y hepatitis B, en los que se han informado tasas de transferencia que van de 0.8 a 1.7. Esto coincide con un estudio reciente entre mujeres embarazadas con COVID-19 que también demostró una transferencia transplacentaria disminuida de IgG anti-SARS-CoV-2.

4.- JUSTIFICACIÓN

El virus SARS-CoV-1 causante de la enfermedad por coronavirus COVID-19 ha tenido una rápida diseminación alrededor del mundo, generado un gran problema de salud pública que ha sido denominado una pandemia por la organización mundial de la salud, su reciente aparición hace que nuestro conocimiento actual sobre sus posibles implicaciones durante el embarazo sea muy limitado.

La mujer embarazada es una de las poblaciones catalogadas con alto riesgo para presentación de infección por COVID-19 principalmente en sus formas graves, encontrándose una alta mortalidad en esta población.

Actualmente poco se sabe sobre el comportamiento de SARS-CoV-19 durante la gestación, así como la existencia de transmisión vertical, y la inmunidad transmitida de la madre al feto en la infección previamente existente, por lo que es preciso ampliar la investigación de casos de COVID-19 diagnosticados durante la gestación para poder aclarar la influencia real que el SARS-CoV-2 ejerce sobre las embarazadas y el feto, así como aquellos factores que modulan la enfermedad.

El hospital de la Mujer de Puebla al ser un centro de referencia a nivel estatal y contar con la experiencia necesaria para la atención de pacientes obstétricas, es una unidad apropiada donde se puede realizar un estudio que nos permita demostrar y aportar información sobre la presencia de anticuerpos IgG e IgM en líquido amniótico y cordón umbilical de pacientes embarazadas con antecedente de infección por COVID-19 para así aportar nuevos datos que nos permita instaurar protocolos para el adecuado seguimiento de las pacientes con infección por el virus SARS-CoV-19.

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El embarazo con enfermedad por COVID-19 es un escenario especial que necesita una buena comprensión de la fisiopatología y afectación en el embarazo; hasta el momento no han quedado establecidas todas las rutas de transmisión, sin embargo, han sido descritos casos de transmisión vertical sin ser aún determinada ampliamente cual es la ruta de transmisión específica de SARS-CoV-2 o si existe protección inmunológica transmitida de la madre al feto.

Las mujeres embarazadas experimentan cambios fisiológicos e inmunológicos que les hacen más susceptibles a cualquier infección viral y bacteriana.

Las Infecciones por SARS-CoV-2 se han asociado a complicaciones en el embarazo, por lo que se han incluido a las embarazadas entre los grupos vulnerables, por lo que es importante establecer la relación de la enfermedad por COVID-19 y la transmisión vertical para optimizar el manejo del embarazo y comprender mejor la biología de SARS-Cov-2, para prevenir la infección neonatal y evitar complicaciones asociadas.

Existen diversas pruebas para la detección de SARS-CoV-19, las cuales no se ha establecido al 100% su función para la determinación de la presentación de transmisión vertical de COVID-19, ni su relación de estas y su aparición de acuerdo a edad gestacional y antecedente de la enfermedad.

6.- OBJETIVOS

6.1.- OBJETIVO GENERAL:

Determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical en pacientes embarazadas con antecedente de infección por COVID-19, atendidas en el Hospital de la mujer de Puebla en el periodo de octubre de 2020 a marzo de 2021.

6.2.- OBJETIVOS PARTICULARES:

- ✓ Describir la edad materna en las pacientes gestantes.
- ✓ Describir la edad gestacional de las pacientes en estudio.
- ✓ Determinar el peso del recién nacido en estudio.
- ✓ Identificar los eventos perinatales de las pacientes en estudio.
- ✓ Determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas con antecedente de infección por COVID-19.
- ✓ Determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical de pacientes embarazadas con antecedente de infección por COVID-19.

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. TIPO DE ESTUDIO: descriptivo y de asociación de variables.

7.1.1.- CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Según la intervención de la tesista: el estudio es observacional.

Según el tiempo o planificación de la toma de datos: el estudio es retrospectivo.

Según el número de veces en que mide la variable de estudio: el estudio es transversal.

Según el número de lugares o centros donde se recolectan la muestra: el estudio es unicéntrico.

Según el número de muestras o poblaciones: el estudio es homodémico o de una sola muestra.

7.2. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:

Espacio: el presente trabajo se realizó en la delimitación geográfica del Hospital de la mujer de Puebla.

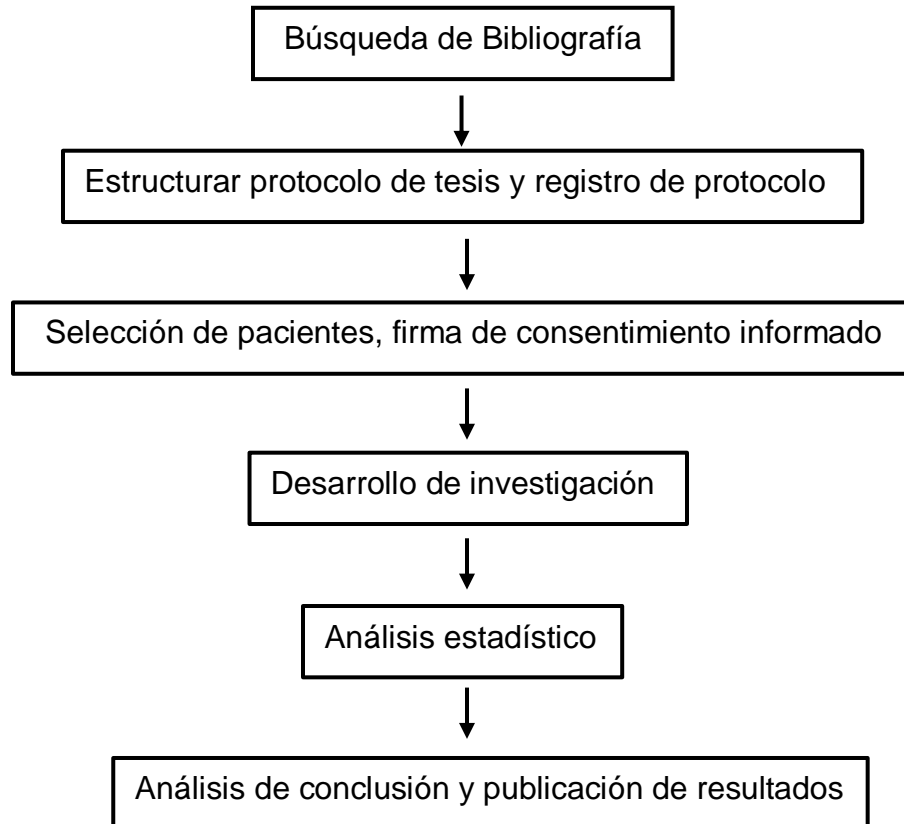
Tiempo: en el periodo de octubre de 2020 a marzo de 2021.

7.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO:

Una vez obtenido la aceptación y registro del comité local de investigación, se procedió a identificar al total de pacientes con anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 en líquido amniótico y cordón umbilical en pacientes embarazadas con antecedente de infección por COVID-19 confirmada por PCR y recién nacidos.

Durante el periodo del estudio se analizaron los expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de selección, luego se procedió a localizar a las variables sociodemográficas, y clínicas. La información recabada se vació en una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel 2019 y el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows versión 25 de IBM.

Se cumplieron estrictamente los criterios de selección de las pacientes en estudio y todos los datos fueron verificados por lo menos en dos ocasiones con su respectiva historia clínica.



7.4. MUESTREO:

7.4.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN.

La unidad de población del presente estudio se conformó con cada paciente embarazada con antecedente de covid-19.

7.4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se seleccionó de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

7.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.

7.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Embarazo de 28 a 41 semanas de gestación.
- Antecedente de infección por COVID -19 confirmada.

- Pacientes con presencia de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-1 presentes en muestra de sangre.
- Paciente con consentimiento firmado.

7.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que no aceptaron ingreso al estudio.
- Pacientes con reporte inconcluso en muestra de anticuerpos.

7.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes con prueba negativa para COVID-19

7.4.4. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.

El muestreo fue no probabilístico, se captaron las pacientes que fueron atendidas dentro de periodo del estudio. En este caso las unidades de la muestra se eligieron en función de los criterios de selección.

7.5.- DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

La definición de las variables se encuentra en el apartado anexos.

CUADRO DE VARIABLES

1.1 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	TIPO DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento	Entrevista directa al momento de la realización de la historia clínica	Cuantitativa discreta	Años	15-20 años 21-30 años 30-40 años > 40 años
Edad gestacional	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento	Semanas de gestación	Cuantitativa discreta	Tiempo (semanas)	28 a 31.6 sdg 32 a 36.6 sdg 37 a 41.6 sdg

Líquido amniótico	Fluido líquido que rodea y amortigua al embrión y luego al feto en desarrollo en el interior del saco amniótico	Valor bioquímico	Cualitativo nominal	Miligramos/decilitro (mg/dl)	Positivo Negativo
Cordón umbilical	Conducto vascular de unión entre la placenta y el feto, el cual contiene 2 arterias y 1 vena encargados de establecer el transporte sanguíneo.	Valor bioquímico	Cualitativo nominal	Miligramos/decilitro (mg/dl)	Positivo Negativo
Prueba para anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2	Prueba de detección de anticuerpos (inmunoglobulinas) IgG e IgM de virus SARS-CoV-19	Prueba de detección de anticuerpos SARS-CoV-1	Cualitativo nominal	Miligramos/decilitro (mg/dl)	Positivo Negativo

7.6.- MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se encuentra en el apartado ANEXOS.

7.7. TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS

Al ingreso de la paciente al área de tococirugía y tras realizar la historia clínica, se identificaron a las que tenían antecedente de infección por COVID-19 corroborada y se realizó la determinación de anticuerpos IgG e IgM en sangre materna, durante a la resolución del embarazo se realizó la determinación de anticuerpos IgG e IgM para virus de SARS-CoV-2 en líquido amniótico y cordón umbilical.

Una vez recolectada las variables de interés, a cada paciente incluida en el estudio se le asignó un número de registro. Se agrupo a la población en estudio con base en los criterios de inclusión y de exclusión. A las variables de interés se les clasificó en cualitativas y cuantitativas según sea el caso y luego se organizaron para su análisis e interpretación de los datos para la elaboración del documento preliminar y su revisión por los asesores y luego se redactó el documento final.

7.8. ANÁLISIS DE DATOS:

El procesamiento de datos se realizó por medio del paquete estadístico Statistical Package of Social Sciences (SPSS) versión 25. Para dar respuesta a los objetivos general y específicos se empleó estadística descriptiva, frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central.

Se aplicó estadística inferencial para la determinación de la relación existente entre las gestantes con anticuerpos IgG e IgM positivos para SARS-CoV-2 y la presencia de los mismos en líquido amniótico y cordón umbilical de recién nacidos.

Se estableció un nivel confianza del 95% y de significación de $p < 0,05$.

8. LOGÍSTICA

8.1.- RECURSOS HUMANOS:

Investigador

Personal adscrito al hospital de la Mujer de Puebla

Asesor experto

Asesor metodológico

8.2.- RECURSOS MATERIALES:

Hojas

Lapiceros

Computadora con respectivos programas instalados.

Impresora.

Fotostáticas

8.3.- RECURSOS FINANCIEROS:

Los recursos financieros fueron de la tesista. No existe financiación para la realización del presente trabajo.

8.4.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

8.4.1.- GRÁFICA DE GANTT:

2021	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Revisión Bibliográfica						
Elaboración del protocolo						
Autorización por el comité						
Aplicación del instrumento						
Captura y análisis de datos						
Redacción de tesis						
Presentación de tesis						

9. BIOÉTICA

1.1 FORMATOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

“DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS IGG E IGM PARA SARS-COV-2 EN LÍQUIDO AMNIÓTICO Y CORDÓN UMBILICAL EN EMBARAZADAS CON ANTECEDENTE DE COVID-19”

Se le invita a participar en este estudio de investigación médica, antes de decidir o participar, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados:

- La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-19 es actualmente una emergencia de salud pública, siendo las embarazadas una población de riesgo para presentarla, por lo que es de gran importancia el estudio del comportamiento de la enfermedad para así establecer un adecuado manejo y seguimiento.
- Los objetivos principales de este estudio son:
 - ✓ Determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas con antecedente de infección por COVID-19.
 - ✓ Determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 en líquido amniótico y cordón umbilical de pacientes embarazadas con antecedente de infección por COVID-19.
- Beneficios del estudio

Con este estudio se podrá beneficiar en un futuro a la toda la población obstétrica con el fin de estudiar más a fondo el papel que tiene SARS-CoV-19 durante la

gestación, determinando la presencia de anticuerpos IgG e IgM presentes en líquido amniótico y cordón umbilical.

- El estudio **DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS IGG E IGM PARA SARS-COV-2 EN LÍQUIDO AMNIÓTICO Y SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL EN EMBARAZADAS CON ANTECEDENTE DE COVID-19** consiste en la realización de prueba de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-19 en líquido amniótico y cordón umbilical.
- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- El no aceptar la participación en dicho estudio no influirá en la calidad de la atención que se le dará a la paciente.

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

CONSENTIMIENTO

Yo _____ en mi carácter de paciente acepto y autorizo la participación en este estudio de investigación médica.

Expreso que se me ha explicado los propósitos de este estudio.

Se me ha facilitado esta hoja informativa y he tenido la oportunidad de formular las preguntas necesarias, y declaro estar debidamente informada.

Acepto la participación voluntaria.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del familiar

Nombre y firma del médico tratante

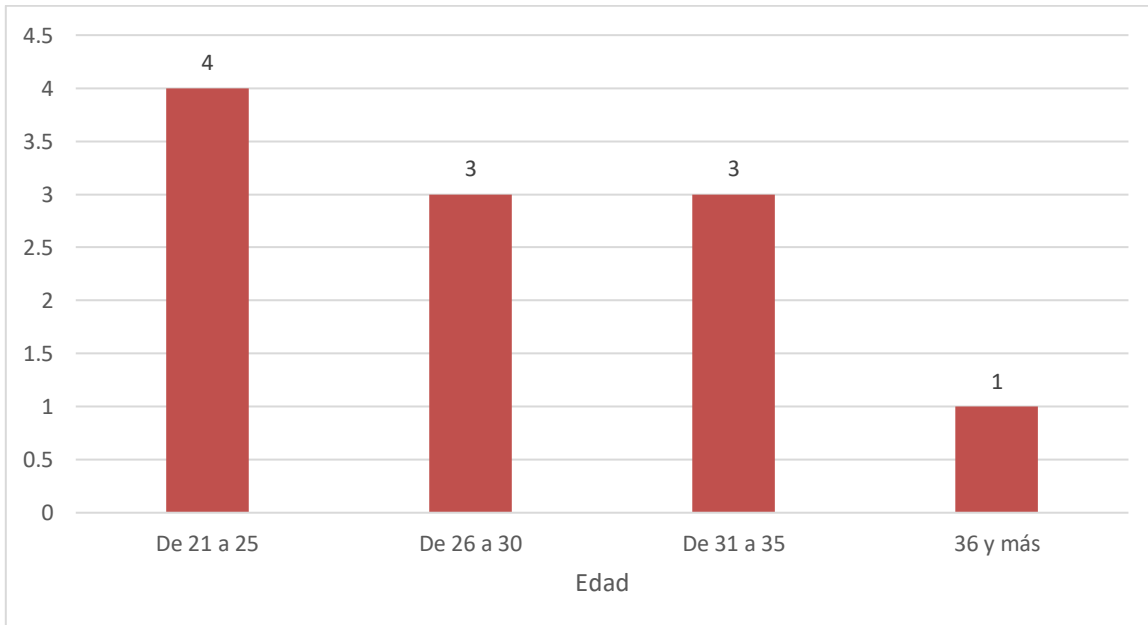
Nombre y firma de testigo

10.- RESULTADOS

Cuadro 1: Distribución por edad materna

Edad en años cumplidos	Frecuencia	Porcentaje
De 21 a 25	4	36.4
De 26 a 30	3	27.3
De 31 a 35	3	27.3
36 y más	1	9.1
Total	11	100.0

Cuadro 1: Distribución por edad materna

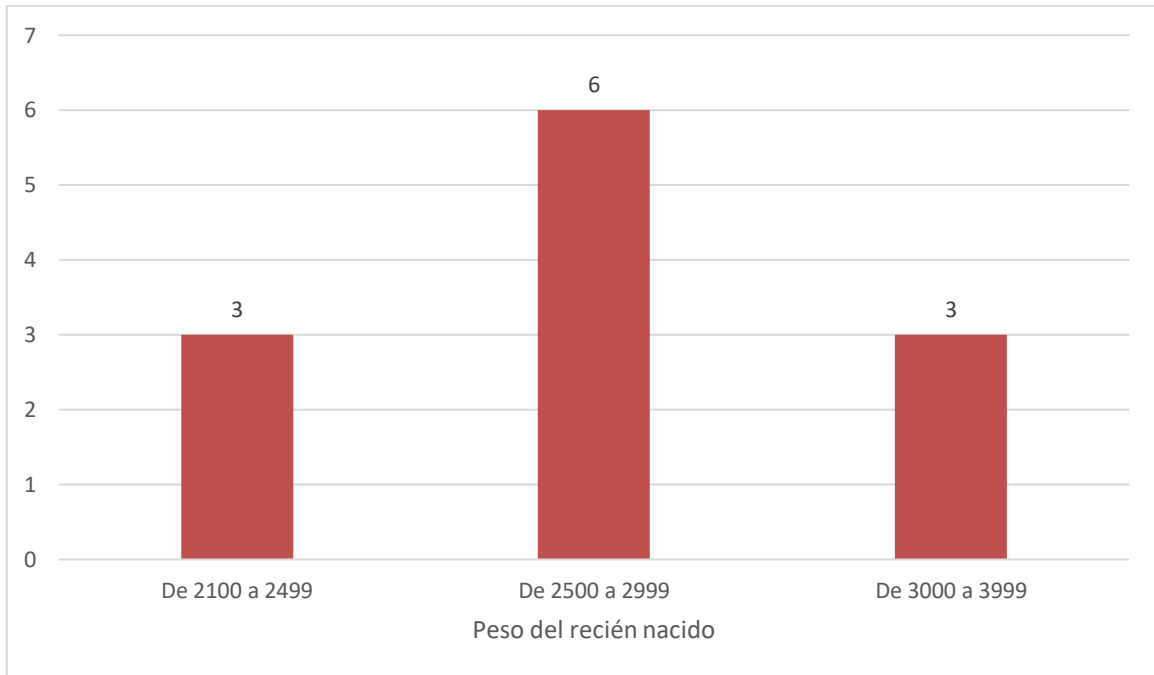


La edad más frecuente fue de 21 a 25 años con 4 casos (36.4%), seguido de 26 a 30 años y de 31 a 35 años con 3 casos (27.0%) respectivamente y por último 36 años y más con 1 caso (9.1%).

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

Cuadro 2: Distribución por peso de los recién nacidos

Peso en Gr	Frecuencia	Porcentaje
De 2100 a 2499	3	25.0
De 2500 a 2999	6	50.0
De 3000 a 3999	3	25.0
Total	12	100.0

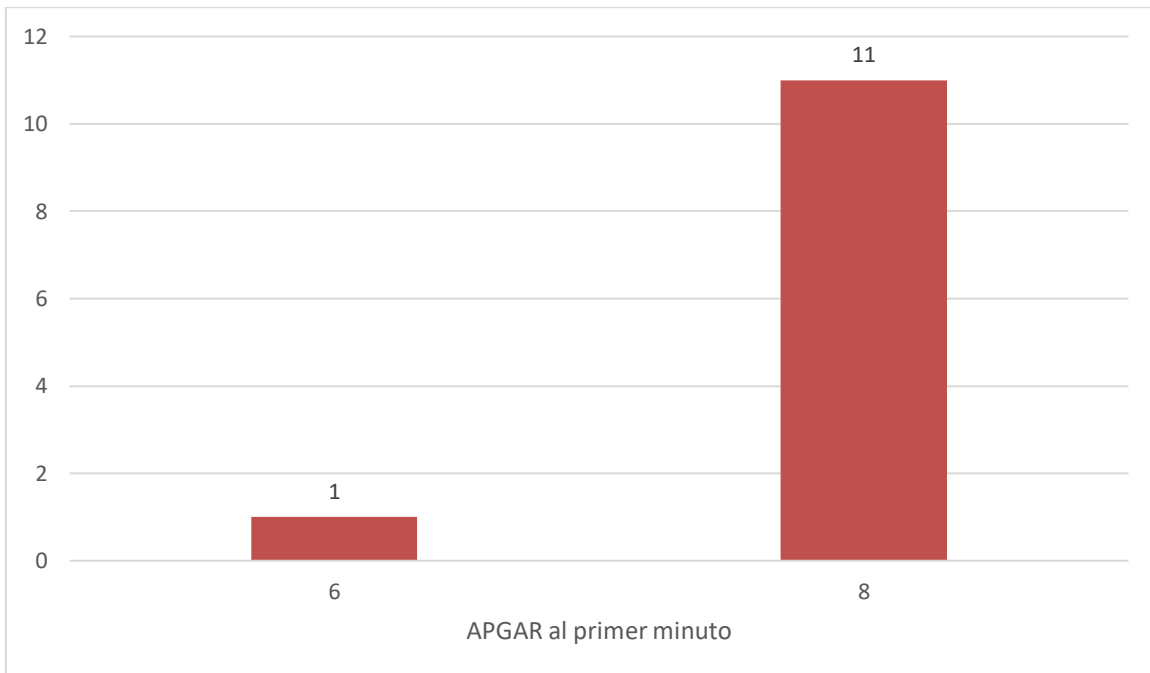
Cuadro 2: distribución por peso de los recién nacidos

El peso más sobresaliente de los recién nacidos fue de 2500 a 2999 con 6 casos (50.0%), seguido de 2100 a 2499 y 3000 a 3999 con 3 casos (25.0%) respectivamente.

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

Cuadro 3: Distribución por valores APGAR al minuto

Apgar al minuto	Frecuencia	Porcentaje
6	1	8.3
8	11	91.7
Total	12	100.0

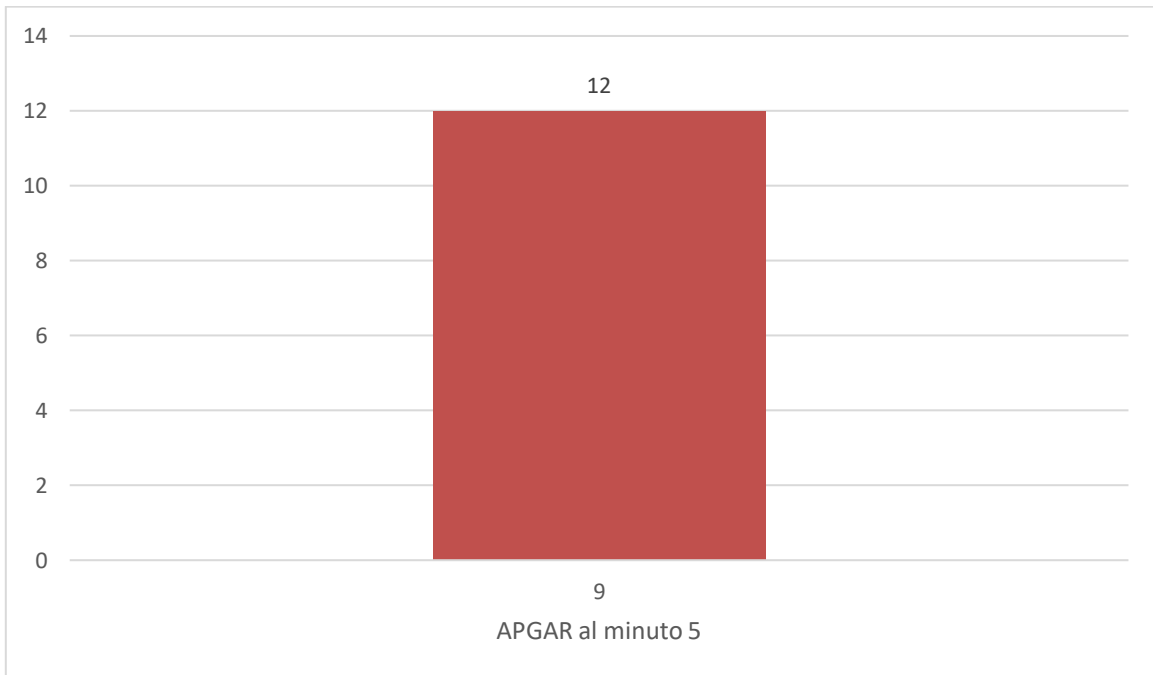
Cuadro 3: Distribución por valores APGAR al minuto

Los valores de Apgar al minuto fueron de 8 en 11 pacientes (91.7%), seguido de valor 6 en un recién nacido (8.3%).

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

Cuadro 4: distribución por valores APGAR a los 5 minutos

Apgar a los 5 minutos	Frecuencia	Porcentaje
9	12	100.0
Total	12	100.0

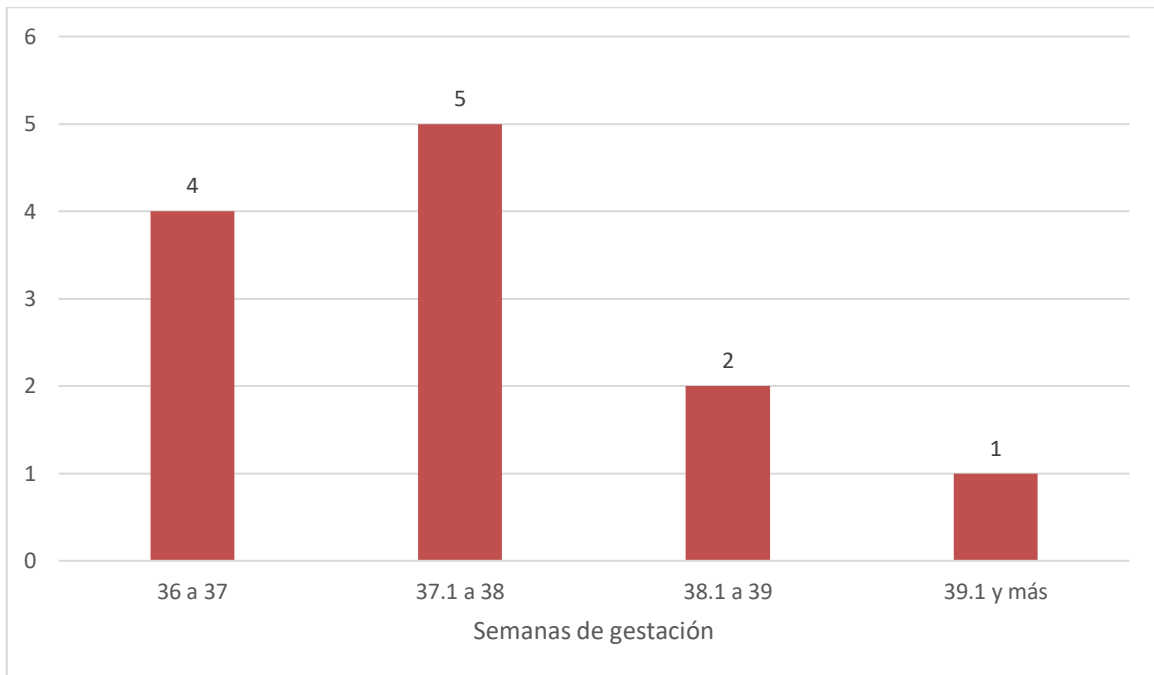
Cuadro 4: distribución por valores APGAR a los 5 minutos

Los valores de Apgar a los 5 minutos fueron de 9 en el total de recién nacidos (100%).

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

Cuadro 5: Distribución por semanas de gestación

Semanas de gestación	Frecuencia	Porcentaje
36 a 37	4	33.3
37.1 a 38	5	41.7
38.1 a 39	2	16.7
39.1 y más	1	8.3
Total	12	100.0

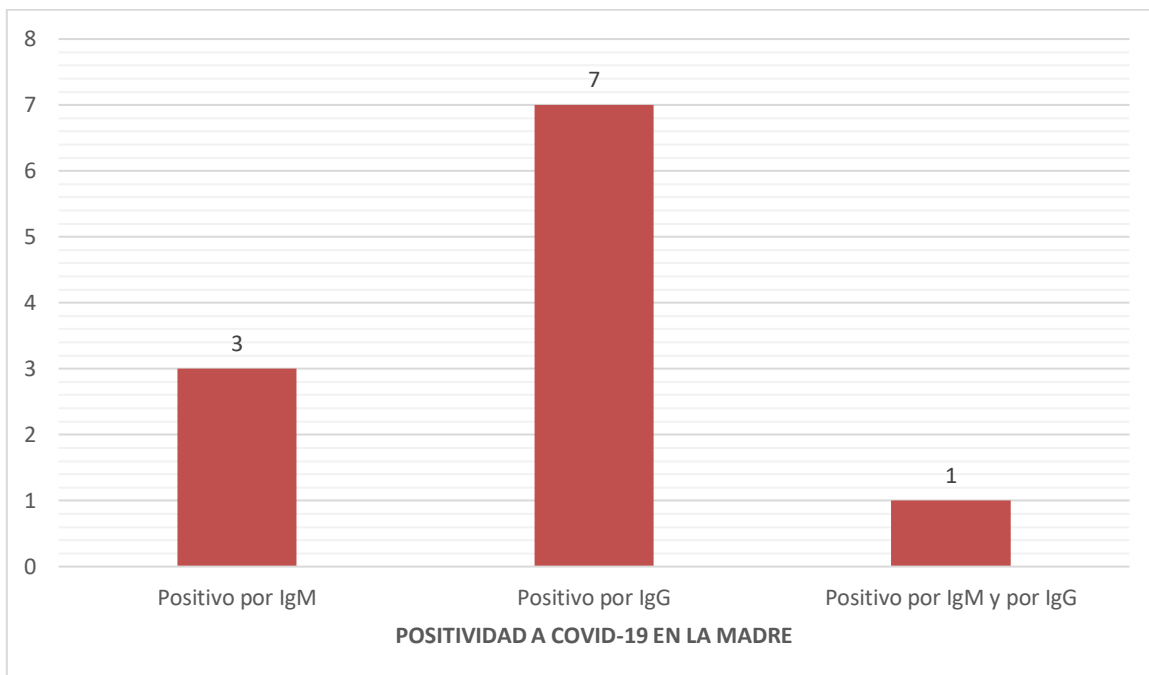
Cuadro 5: Distribución por semanas de gestación

En cuanto a las semanas de gestación predominó 37.1 a 38 semanas en 5 casos (41.7%), seguido de 36 a 37 semanas en 4 casos (33.3%), seguido de 38.1 a 39 semanas en 2 casos (16.7%), y por último 39.1 semanas y más en un caso (8.3%).

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

Cuadro 6: Distribución de embarazadas con prueba positiva para COVID-19

Infección por COVID-19	Frecuencia	Porcentaje
Positivo por IgM	3	27.3%
Positivo por IgG	7	63.6 %
Positivo por IgM y por IgG	1	9.1%

Cuadro 6: distribución de embarazadas con resultados positivos para COVID-19

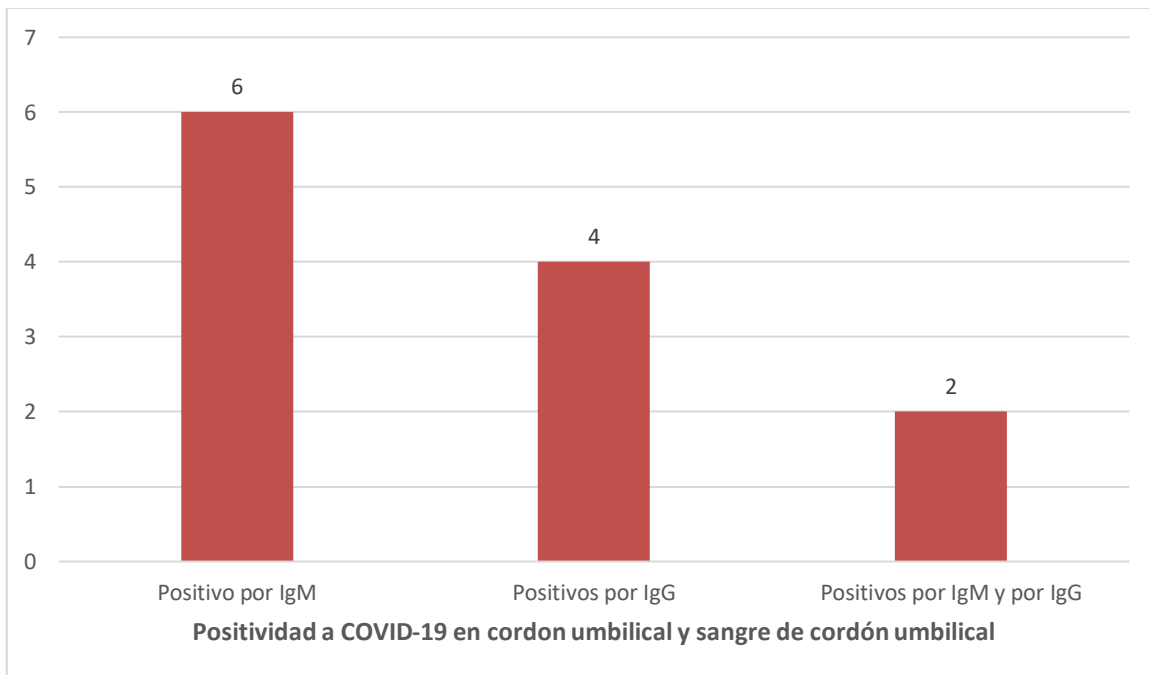
7 gestantes dieron positivo para COVID-19 por IgG (63.6%), seguido 3 gestantes positivo por IgM (27.3%), y 1 gestantes por IgG e IgM (9.1%):

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

Cuadro 7: Distribución de pruebas con resultados positivos para COVID-19 en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical

Positivos para COVID-19	Frecuencia	Porcentaje
Positivo por IgM	6	50.0%
Positivos por IgG	4	33.3%
Positivos por IgM y por IgG	2	16.7%

Cuadro 7: distribución de recién nacidos con resultados positivos para COVID-19



8 pruebas dieron positivo para COVID-19 por IgG (66.7%), seguido de 4 pruebas positivas por IgM (33.3%), y 2 pruebas por IgG e IgM (16.7%):

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

Cuadro 8: Tabla cruzada IgM positivo prueba de líquido amniótico y sangre de cordón umbilical e IgM positivo en madre

		IgM positivo en madre		
		Si	No	Total
IgM positivo en recién nacido	Si	5	1	6
	No	0	6	6
Total		5	7	12

5 pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical positivas a COVID-19 por IgM concordaron con IgM positivo en la madre; mientras que 6 pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical negativas concordaron con negatividad por IgM en la madre.

Cuadro 9: Pruebas de chi cuadrado

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.571 ^a	1	.003		
Corrección de continuidad ^b	5.486	1	.019		
Razón de verosimilitud	10.894	1	.001		
Prueba exacta de Fisher				.015	.008
Asociación lineal por lineal	7.857	1	.005		

La positividad de IgM en el neonato y en la madre tiene una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

Cuadro 10: Tabla cruzada IgG positivo pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical e IgG positivo en madre

		IgG positivo en madre		
		Si	No	Total
IgG positivo en líquido amniótico y cordón umbilical	Si	8	0	8
	No	3	1	4
Total		11	1	12

8 pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical positivas a COVID-19 por IgG concordaron con IgG positivo en la madre; mientras que 1 prueba en líquido amniótico y cordón umbilical negativa concordó con negatividad por IgG en la madre.

Cuadro 11: Pruebas de chi cuadrado

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.182 ^a	1	.140		
Corrección de continuidad ^b	.136	1	.712		
Razón de verosimilitud	2.385	1	.122		
Prueba exacta de Fisher				.333	.333
Asociación lineal por lineal	2.000	1	.157		

La positividad de IgG en el líquido amniótico y cordón umbilical, y en la madre no mostró una asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

ro 12: Tabla cruzada IgG e IgM positivo en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical e IgG e IgM positivo en madre

IgM e IgG positivo en madre				
		Si	No	Total
IgM e IgG positivo en líquido amniótico y cordón umbilical	Si	2	0	2
	No	2	8	10
Total		4	8	12

2 pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical positivas a COVID-19 por IgM y por IgG concordaron con positividad en la madre; mientras que 8 pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical negativas concordaron con negatividad en la madre.

Cuadro 13: Pruebas de chi cuadrado

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.800 ^a	1	.028		
Corrección de continuidad ^b	1.875	1	.171		
Razón de verosimilitud	5.268	1	.022		
Prueba exacta de Fisher				.091	.091
Asociación lineal por lineal	4.400	1	.036		

La positividad de IgM y de IgG en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical y en la madre mostró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Cuadro 14: Correlaciones de Ig en recién nacido * Ig en madre

		IgM positivo en madre	IgG positivo en madre	IgM - IgG positivo en madre
IgM positivo en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical	Coeficiente de correlación	.845**	-.302	.707*
	Sig. (bilateral)	.001	.341	.010
IgG positivo en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical	Coeficiente de correlación	-.478	.426	-.250
	Sig. (bilateral)	.116	.167	.433
IgM - IgG positivo en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical	Coeficiente de correlación	.529	.135	.632*
	Sig. (bilateral)	.077	.676	.027

El IgM positivo en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical se correlacionó significativamente y fuertemente con IgM positivo en la madre ($r=0.845$, $p=0.001$); en menor grado con IgM e IgG positivo en la madre ($r=0.707$, $p=0.10$).

IgM e IgG positivo en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical se correlacionó con IgM e IgG positivo en la madre ($r=0.632$, $p=0.027$).

Fuente: Hospital de la mujer, Puebla, periodo de octubre 2020 a marzo 2021.

11.- DISCUSIÓN

Se encontró que tanto para gestantes como en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical fue más prevalente la positividad para IgG (91.7% para gestantes y 66.7% en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical); seguido de positividad para IgM (41.7% para gestantes y 50% para neonatos); mientras que por último se presentó la positividad para IgG e IgM (33.3% de gestantes y 16.7% para neonatos). Resultado que es completamente concordante con Gao et al. donde se reportó que entre los 24 bebés nacidos de mujeres con COVID-19, 15 (62.5%) tenían IgG detectable y 6 (25.0%) tenían IgM detectable.³¹

En una revisión sistemática realizada por Bwire et al, de los 33 estudios incluidos, sólo seis estudios (18.8%) informaron sobre IgG / IgM contra el SARS-CoV-2 entre los bebés nacidos de madres positivas al virus COVID-19. Los anticuerpos se cuantificaron en 11 lactantes, donde 10 de 11 lactantes (90.9%; IC del 95%: 73.9% -107.9%) tenían IgG / IgM Contra el SARS-CoV-2. Entre 10 lactantes con anticuerpos detectados contra el SARS-CoV-2, solo un lactante (10%; -8.6% a 28.6%) dio positivo al virus COVID-19. Además, un bebé cuyos anticuerpos contra el SARS-CoV-2 no se detectaron dio positivo por COVID-19.³²

Al correlacionar los niveles positivos de inmunoglobulinas, el IgM positivo en la prueba en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical se correlacionó significativamente y fuertemente con IgM positivo en la madre ($r=0.845$, $p=0.001$); en menor grado con IgM e IgG positivo en la madre ($r=0.707$, $p=0.10$). IgM e IgG positivo en recién nacido se correlacionó con IgM e IgG positivo en la madre ($r=0.632$, $p=0.027$).

Este hallazgo se encuentra respaldado por los reportes de Cavaliere et al. quien encontró que, con respecto a los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en neonatos nacidos de mujeres infectadas, hasta ahora solo se han reportado unos pocos casos en la literatura. Dong et al. y Zeng et al. describieron un total de seis recién nacidos por cesárea y aislados de los otros, de los cuales tres mostraron títulos positivos de IgG e IgM y tres de IgG positivos, todos con hisopos nasofaríngeos

negativos. La detección de IgM inmediatamente después del nacimiento está a favor de la hipótesis del paso intra-trauterino del virus, a pesar de otra posible explicación, postulada por Zeng, que especula el paso de IgM materna a través de una placenta dañada. Aunque los anticuerpos IgG pueden atravesar la placenta y, por lo tanto, pueden reflejar inmunidad pasiva neonatal, las IgM generalmente no se transfieren a través de la placenta debido a una estructura macromolecular más grande. ⁽³³⁾

De manera similar, Dong et al. describió el caso de un recién nacido de una madre con COVID-19 tenía niveles elevados de anticuerpos y resultados anormales en las pruebas de citocinas 2 horas después del nacimiento. El nivel elevado de anticuerpos IgM sugiere que el recién nacido se infectó en el útero. ⁽³⁴⁾

Se ha hipotetizado, en un estudio de madres con SARS, las placentas de 2 mujeres que estaban convalecientes de la infección por SARS-CoV en el tercer trimestre del embarazo tenían pesos y patología anormales. Esto generala hipótesis que, alternativamente, el bebé podría haber producido IgM si el virus cruzó la placenta. ⁽³⁵⁾

13.- CONCLUSIONES

La edad más frecuente fue de 21 a 25 años con 4 casos (36.4%). El peso más sobresaliente de los recién nacidos fue de 2500 a 2999 con 6 casos (50.0%). Los valores de Apgar al minuto fueron de 8 en 11 pacientes (91.7%)

Los valores de Apgar a los 5 minutos fueron de 9 en el total de recién nacidos (100%). En cuanto a las semanas de gestación predominó 37.1 a 38 semanas en 5 casos (41.7%). 7 gestantes dieron positivo para COVID-19 por IgG (63.6%) 4 pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical dieron positivo para COVID-19 por IgG (33.3%). 3 gestantes dieron positivo para COVID-19 por IgM (27.3%) 6 pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical dieron positivo para COVID-19 por IgG (50.0%). La positividad de IgM en pruebas en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical y en la madre tiene una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). La positividad de IgM y de IgG en pruebas en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical y en la madre mostró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El IgM positivo en pruebas en líquido amniótico y sangre de cordón umbilical se correlacionó significativamente y fuertemente con IgM positivo en la madre ($r = 0.845$, $p = 0.001$); en menor grado con IgM e IgG positivo en la madre ($r = 0.707$, $p = 0.10$). IgM e IgG positivo en pruebas en líquido amniótico y cordón umbilical se correlacionó con IgM e IgG positivo en la madre ($r = 0.632$, $p = 0.027$).

13.- BIBLIOGRAFÍA

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5:536–544
2. Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en 10 sitios en los Estados Unidos, del 23 de marzo al 12 de mayo de 2020. *JAMA Intern Med* 2020:1-1
3. Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell* 2020; 181(4):894-904
4. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10(2):102-108
5. Martínez RJ, Torres J, Gurrola R, et al. Guía Mexicana SARS-CoV-2 Y Embarazo. *OSF* 2020; 10.17605/OSF.IO/GDV98
6. Herrera M, Arenas J. Guía Provisional de la FIMFF para la Embarazada e Infección por Coronavirus (COVID-19), control prenatal, precauciones para unidades de diagnóstico prenatal, parto, puerperio y lactancia. Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal. Update Abril. 2020
7. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmisión del SARS-CoV-2: una revisión de los factores virales, del huésped y ambientales. *Ann Intern Med* 2021; 174(1):69-79
8. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
9. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224(1):35-53.e3
10. Orán DP, Topol EJ. Prevalencia de la infección asintomática por SARS-CoV-2: una revisión narrativa. *Ann Intern Med* 2020; 173: 362.
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.

12. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759
13. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966
14. Caliendo AM, Hanson KE, Hirsch MS, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Diagnosis. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>
15. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m3320.
16. Martínez RJ, Torres J, Gurrola R, et al. Guía Mexicana SARS-CoV-2 Y Embarazo. *OSF* 2020; 10.17605/OSF.IO/GDV98
17. Berghella V, Hughes BL, Lockwood CJ, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Prenatal issues and care. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care/print?search=undefined&source=covid19_landing&usage_type=main_section
18. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, et al. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 565.
19. Gao J, Hu X. Possible intrauterine SARS-CoV-2 infection: Positive nucleic acid testing results and consecutive positive SARS-CoV-2-specific antibody levels within 50 days after birth. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 99:272–275
20. Rajewska A, Mikołajek W, et al. COVID-19 and pregnancy – where are we now? A review. *J Perinat Med* 2020; 48(5):428–434
21. Beharier O, Mayo R, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest* 2021; 131(13):e150319

22. Fabre M, Ruiz S, et al. SARS-CoV-2 immunochromatographic IgM/IgG rapid test in pregnancy: A false friend? *Annals of Clinical Biochemistry* 2021; 58(2):149–152
23. Malshe N, Patnaik S, et al. Perinatal transmission of SARS-CoV-2 and transfer of maternal IgG/neutralizing anti-SARS-CoV-2 antibodies from mothers with asymptomatic infection during pregnancy. *Infection* 2021; 10.1007/s15010-021-01650-5
24. Zullo F, Mascio D, et al. Coronavirus disease 2019 antibody testing in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2(3):100142
25. Wakui M, Uwamino Y, et al. Assessment of humoral responses in COVID-19 using various quantitative antibody tests. *Annals of Clinical Biochemistry* 2021; 58(4):368–376
26. Ismail A. Serological tests for COVID-19 antibodies: Limitations must be recognized. *Annals of Clinical Biochemistry* 2020; 57(4):274–276
27. Flannery D, Gouma S, et al. Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(6):594-600
28. Zhang C, Chu H, et al. Laboratory Effects of COVID-19 Infection in Pregnant Women and Their Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Glob. Womens Health* 2021; 2:647072
29. Bwire G, Njiru B, et al. Possible vertical transmission and antibodies against SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19: A living systematic review. *J Med Virol.* 2021; 93:1361–1369
30. Rottenstreich A, Zarbiv G, et al. Efficient maternofetal transplacental transfer of anti- SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination. *Clin Infect Dis* 2021; ciab266
31. Gao J, Li W, et al. Disappearance of SARS-CoV-2 Antibodies in Infants Born to Women with COVID-19, Wuhan, China. *Emerging Infectious Diseases* 2020; 26(10):2491-2494

32. Bwire G, Njiro B, et al. Possible vertical transmission and antibodies against SARS-CoV 2 among infants born to mothers with COVID-19: A living systematic review. *J Med Virol.* 2021; 93:1361–1369
33. Cavaliere A, Marchi L, et al. Passive immunity in newborn from SARS-CoV-2-infected mother. *J Med Virol* 2021; 93:1810–1813
34. Dong L, Tian J, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020; 323(18):1846-1848
35. Zeng H, Xu C, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020; 323(18):1848-1849

14.- ANEXOS

Definición de variables:

SARS-CoV-2:

Es un virus de la gran familia de los coronavirus, un tipo de virus que infecta a seres humanos y algunos animales.

COVID-19:

La COVID-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2.

Anticuerpos IgG:

Es el tipo de anticuerpo que más abunda en el cuerpo. Se encuentra en la sangre y en otros fluidos, y brinda protección contra las infecciones bacterianas y víricas. La IgG puede tardar un tiempo en formarse después de una infección o vacunación.

Anticuerpos IgM

Tipo de anticuerpos que se encuentra principalmente en la sangre y en el líquido linfático; este es el primer anticuerpo que fabrica el cuerpo para combatir una nueva infección.

Edad materna:

Tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Edad gestacional:

La edad gestacional es el término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzado está éste. Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual.

Peso:

El peso del cuerpo humano se refiere a la masa corporal se mide en kilogramos.