



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO EN LACTANTES HIJOS DE
MADRES INFECTADAS POR SARS-CoV-2 EN EL EMBARAZO,
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN
“NEONATOLOGÍA”**

PRESENTA

JOSE FELIPE DANIEL OLMEDO CASTRO

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora Titular del curso de Especialización en Neonatología

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Asesora de Tesis

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Asesora Metodológico

CIUDAD DE MÉXICO

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

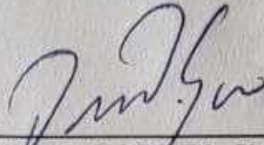
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

"EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO EN LACTANTES HIJOS DE MADRES INFECTADAS POR SARS-CoV-2 EN EL EMBARAZO, ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA".



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

DEDICATORIA

Agradezco a Dios por permitirme llegar hasta aquí con los 4 pilares que sostienen mi vida: Rosa, Felipe, Mauricio y Dana; a quienes dedico este trabajo y por quienes este proyecto se pudo realizar.

Gracias infinitas por apoyarme y creer en mí, por motivarme a continuar y por recordarme porqué inicié este camino, en los momentos en que más lo necesitaba. Todo este camino se los debo a ustedes, ya que sin su apoyo, motivación, regaños, no hubiera llegado lejos. Los amo con todo mi corazón.

A mis compañeras de rotación, quienes además ser mi equipo, se convirtieron en mi familia. Gracias por escucharme cuando necesitaba expresarme, gracias por compartir su tiempo conmigo.

A mis compañeras de guardia, con quienes pasamos noches difíciles pero nunca faltaron las risas; por enseñarme a confiar, gracias por hacerme sentir respaldado en todo momento.

A la Dra. Coronado por apoyarnos con esta tesis, ayudar a encontrar soluciones a los problemas presentados y brindarnos su tiempo para las correcciones y revisiones, muchas gracias.

A los demás médicos que forman parte de mi educación, gracias a su aporte en mis enseñanzas y aprendizaje, gracias infinitas.

Y a los pacientes, que son el tesoro de una familia, y que por ellos nos esforzamos todos los días por ser los mejores, por aprender, para que tengan los mejores médicos.

Gracias.

INDICE

DEDICATORIA	2
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
TABLAS	6
GRÁFICAS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1 Susceptibilidad, gravedad y curso clínico.	9
2.2 Adaptaciones fisiológicas del embarazo y las implicaciones en el COVID-19	9
2.3 Respuestas por sistemas	10
2.3.1 Respuesta del sistema respiratorio	10
2.3.2 Respuesta en la coagulación	10
2.3.3 Función de las células endoteliales	10
2.4 Fisiología de la placenta y la interacción viral	11
2.5 Evaluación del neurodesarrollo	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. HIPÓTESIS	16
6. OBJETIVO GENERAL	16
6.1 Objetivos específicos	16
7. METODOLOGÍA	17
8. ASPECTOS ÉTICOS	19
9. RESULTADOS	20
10. DISCUSIÓN	26
11. CONCLUSIONES	27
12. BIBLIOGRAFÍA	28

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar el neurodesarrollo en lactantes hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2 en el embarazo, atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología, entre el 1º de enero de 2021 al 30 de diciembre de 2022.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realiza un estudio observacional, transversal, descriptivo dónde se incluyeron personas recién nacidas en el Instituto Nacional de Perinatología hijos de madres con prueba de PCR SARS-CoV-2 positiva que ingresan al Instituto. Se evaluó el efecto en el neurodesarrollo por medio del cuestionario “*Test Ages and Stages Questionnaires*” donde las madres respondieron de acuerdo a la edad del sujeto de estudio por vía telefónica.

RESULTADOS: Fueron evaluados 30 pacientes, el 70% de ellos se encuentran en el grupo del área blanca de la prueba ASQ-3 y únicamente el 10% de los pacientes se encontraron en el grupo de área negra. Se observó que el 57.14% de los lactantes evaluados que se encontraban dentro del grupo blanco del test ASQ-3 fueron del sexo femenino; al igual que en el grupo negro predominó el sexo masculino. Se advirtió un predominio en los pacientes sin transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2 ya que el 70% de ellos presentaron una prueba PCR negativa a las 24 horas de vida.

Las madres que además de la infección por dicho virus presentaban una enfermedad relacionada con alteraciones en la vasculatura y el endotelio como hipertensión y preeclampsia, agregando un estado inflamatorio crónico producido por la obesidad, fueron las pacientes que tuvieron hijos con alteraciones en el neurodesarrollo situándolos en el área negra según la prueba ASQ-3.

CONCLUSIONES: Existen lactantes con antecedente de exposición perinatal a virus SARS-CoV-2 con alteraciones en el neurodesarrollo a través de la prueba ASQ-3, especialmente en hijos de madres con preeclampsia o enfermedades crónicas. Se deberá continuar con el seguimiento de esta población y realizar evaluaciones directas a estos grupos para identificar áreas de oportunidad para prevención e intervención oportuna.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluate neurodevelopment in infants born to mothers infected by SARS-CoV-2 during pregnancy, treated at the National Institute of Perinatology, between January 1st, 2021 and December 31st 2022.

MATERIALS AND METHODS: Observational, cross-sectional, descriptive study. Infants of mothers with a positive PCR SARS-CoV-2 test were included.

Neurodevelopment was evaluated by means of the Test Ages and Stages Questionnaires where the mothers answered the questionnaire according to the age of the infant by telephone.

RESULTS: According to the results obtained from the 30 patients evaluated, it can be seen that 70% of them are in the white area group of the ASQ-3 test and only 10% of the patients were in the black area group.

It was observed that 57.14% of the evaluated infants who were within the white group of the ASQ-3 test were female and in the black group, the male sex predominant.

A predominance was noted in patients without vertical transmission of SARS-CoV-2 infection, since 70% of them had a negative PCR test at 24 hours of life.

The mothers who presented a disease related to alterations in the vasculature and the endothelium such as hypertension and preeclampsia, adding a chronic inflammatory state produced by obesity plus infection by COVID-19, were the patients who had infants with neurodevelopmental alterations included in the black area according to the ASQ-3 test.

CONCLUSIONS: There is a group of infants with antecedent of SARS-CoV-2 perinatal infection with neurodevelopmental alterations according to the ASQ-3 test. Specially those whose mother also had chronic metabolic disease and/or preeclampsia. It is important to follow up this groups the identify opportunity areas for prevention and opportune intervention.

TABLAS.

Tabla 1.	Descripción de los grupos según desarrollo neurológico obtenido con puntuación del test ASQ-3	17
Tabla 2.	Descripción de patologías maternas durante el embarazo	18
Tabla 3.	Descripción del tamaño placentario en pacientes COVID-19 positivas.	18

GRÁFICAS

Gráfica 1.	Distribución de la edad gestacional en los recién nacidos evaluados.	20
Gráfica 2.	Distribución del sexo en los grupos de evaluación del test ASQ-3.	21
Gráfica 3.	Distribución de pacientes embarazadas y sus patologías agregadas.	22
Gráfica 4.	Representación del estado viral a las 24 hrs de vida en los recién nacidos expuestos a la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo.	22
Gráfica 5.	Relación del estado infeccioso y el Test ASQ-3 de los lactantes evaluados.	23
Gráfica 6.	Relación de la patología materna con el resultado de la evaluación del test ASQ-3.	24
Gráfica 7.	Revisión del tamaño placentario de pacientes COVID-19 positivo.	24
Gráfica 8.	Hallazgos histopatológicos de placentas en pacientes COVID-19 positivos.	25

1. INTRODUCCIÓN.

El 7 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud anunció la enfermedad por coronavirus (COVID-19) como una pandemia al haber superado 100,000 casos confirmados. Para el 21 de abril de 2020 se habían alcanzado 180,000 muertes en todo el mundo, de un total de más de 2 millones de casos confirmados ⁽¹⁾.

El COVID-19 llega a afectar múltiples órganos y sistemas ⁽²⁾. Primordialmente afecta el sistema respiratorio, dónde se ha reportado que llega a causar una amplia gama de síntomas que pueden presentarse como un resfriado hasta una enfermedad respiratoria grave ⁽³⁾.

Se ha visto que la enfermedad es particularmente más grave y mortal en personas mayores. Se encuentra mayor susceptibilidad en personas que tienen una comorbilidad preexistente ⁽⁴⁾. Uno de los factores que pueden contribuir a que la severidad de la enfermedad sea menor en niños es la baja prevalencia de comorbilidades que se han asociado como diabetes, enfermedad pulmonar, problemas renales y cardíacos o hipertensión arterial ⁽⁹⁾.

Según lo reportado por Zimmerman et al, los niños con SARS-CoV-2, comparados con adultos, presentan una infección más leve con menos síntomas y anormalidades radiológicas y de laboratorio ⁽⁸⁾.

El embarazo presenta efectos significativos en todos los sistemas corporales de la mujer. Se presentan cambios que permiten al sistema inmune tolerar el embarazo. Dicho sistema se encuentra en una condición regulada a la baja que genera mayor susceptibilidad a las infecciones ⁽¹⁾.

La transmisión del coronavirus ocurre principalmente a través del contacto entre humanos. Tiene capacidad de transmisión por diferentes rutas ⁽⁶⁾ y llega a afectar a niños y adultos. No ha quedado totalmente aceptado en la literatura que la enfermedad se llega a transmitir verticalmente y cuáles son las principales complicaciones de esta enfermedad en el embarazo ⁽¹⁾.

Algunos estudios que evaluaron las implicaciones de la enfermedad COVID-19 durante el embarazo, se centraron en los efectos del virus en las complicaciones obstétricas y del parto ⁽¹⁰⁾. Se ha reportado una posible relación entre la infección prenatal por SARS-CoV-2 y el parto pretérmino, restricción de crecimiento intrauterino y peso bajo al nacimiento. Dichas alteraciones se asocian a una mayor vulnerabilidad para posteriores trastornos del neurodesarrollo, considerando que los hijos nacidos de madres infectadas con SARS-CoV-2 podrían ser de mayor riesgo ⁽¹¹⁾.

En pacientes pediátricos se han identificado síntomas neurológicos como trastornos del olfato/gusto, dolor de cabeza y accidente cerebrovascular ⁽¹²⁾.

También se ha informado encefalitis en niños con síndrome inflamatorio multisistémico. Existiendo una variedad de mecanismos potenciales por los cuáles puede ocurrir la afectación del sistema nervioso central relacionado con COVID-19 ⁽¹³⁾.

Un estudio no encontró asociación entre la exposición del feto en el útero a la infección materna por SARS-CoV-2 y el resultado del desarrollo neurológico a los 6 meses de edad ⁽¹⁴⁾; y otro estudio encontró que los recién nacidos expuestos en el útero al SARS-CoV-2 tenían un desarrollo neurológico normal en los primeros meses de vida ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, la evidencia no es contundente hasta la fecha.

2. MARCO TEÓRICO

Posterior a la identificación de los primeros casos de COVID-19 causada por la infección con SARS-CoV-2 en Wuhan, China en diciembre de 2019, el virus se expandió por el mundo de manera muy rápida. A nivel mundial más de 207 millones de personas han sido infectados y se reportan más de 4 millones de fallecidos ⁽¹⁶⁾.

El grado de morbimortalidad relacionado por SARS-CoV-2 y los esfuerzos para mitigar su transmisión, han causado trastornos económicos y sociales sin precedentes ⁽¹⁶⁾. Surgieron muchas preguntas sobre los efectos del COVID-19 en el embarazo. Se ha elucubrado sobre la vulnerabilidad durante el embarazo por la infección; si las personas embarazadas tenían más probabilidad de desarrollar enfermedad grave o si la infección por SARS-CoV-2 aumentaba el riesgo de resultados adversos del embarazo y neonatales.

2.1 Susceptibilidad, gravedad y curso clínico.

La prevalencia de la infección durante labor o parto, se estimó entre 3-20%. En un estudio universal se compararon pacientes quirúrgicas que se encontraban asintomáticas y a pacientes obstétricas que se encontraban en trabajo de parto, observándose una tasa de infección de 15 veces mayor en las pacientes asintomáticas ⁽¹⁷⁾.

En un informe del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, se reportó que los casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 fueron más altos de lo esperado en las mujeres embarazadas ⁽¹⁷⁾.

Varios estudios reportan que el COVID-19 causa enfermedad más grave durante el embarazo. Las embarazadas tienen 3 veces más probabilidad de ingresar a terapia intensiva (10.5 vs 3.9 por 1000), 2.9 veces más probable de requerir ventilación invasiva (2.9 vs 1.1 por 1000 casos); 2.4 veces más probable de requerir oxigenación extracorpórea (0.7 vs 0.3 por 1000 casos) y 1.7 veces más probabilidad de morir (1.5 vs 1.2 por 1000 casos) ⁽¹⁶⁾. En México COVID-19 se volvió la primera causa de muerte materna como se puede ver en las estadísticas oficiales.

2.2 Adaptaciones fisiológicas del embarazo y las implicaciones en el COVID-19

El COVID-19 es un virus ARN monocatenario encapsulado. El sistema inmunológico en las embarazadas se debe adaptar para permitir el crecimiento de un feto semi-alogénico que resulta en una respuesta inmune alterada que predispone a infecciones durante el embarazo ⁽¹⁷⁾.

Las modulaciones del sistema inmune materno en el embarazo pueden afectar la respuesta a infecciones, específicamente a virus.

- Disminución de la actividad de Th1 puede resultar en alteración de la eliminación de células infectadas.

- Disminución de las células *natural killer* en la circulación durante el embarazo. Estas células juegan un papel importante en la respuesta innata y la eliminación viral.
- Disminución de las células dendríticas plasmacitoides circulantes. Estas células son la llave para la producción del interferón tipo 1 contra virus. Sin embargo, en las embarazadas se ha demostrado una respuesta inflamatoria atenuada.
- Incremento en los niveles de progesterona. Ya que tiene la habilidad de mejorar el reparo del daño inducido por virus. Algunos estudios reportan que hormonas como los estrógenos y andrógenos pueden contribuir a la inmunorregulación en respuesta a la infección por COVID-19 ⁽¹⁸⁾.

La inflamación que causa el SARS-CoV-2 resulta en una “tormenta de citosinas” que pueden llevar a una falla orgánica múltiple. Este proceso de inflamación excesivo se cree que puede ser la razón de la severidad del COVID-19 y su asociación a la alta morbilidad y mortalidad que presenta ⁽¹⁷⁾.

El principal órgano de infección y proliferación del COVID-19 es el tejido pulmonar, por lo que la regulación de la inmunidad innata es crítica para disminuir dicho daño producido por el efecto hiperinflamatorio de la citosinas producidas por células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos) ⁽¹⁸⁾.

La hipoxia ocurre en los sitios de inflamación, donde el factor HIF-1 alfa de transcripción es regulado a través de la concentración y disponibilidad de O₂. La expresión de su subunidad 1 alfa se elevará progresivamente en condiciones de hipoxia.

El factor HIF-1 alfa es un factor que es activado en dichas condiciones de hipoxia y tiene un componente proinflamatorio que regula las concentraciones de IFN γ que se producen en función de la concentración de citosinas como IL-6 y FNT alfa que tienen la capacidad de iniciar el proceso inflamatorio ⁽¹⁸⁾.

La fisiopatología del SARS-CoV-2 se inicia con el reconocimiento específico de la enzima convertidora de angiotensina 2 en la superficie de células alveolares tipo II y endotelio capilar; produciendo inflamación e hipoxia que inducen la actividad transcripcional del HIF-1alfa. Este puede producir una tormenta de citosinas mediante la activación de células inmunitarias provocando la producción de alta concentración de citoquinas inflamatorias, fuga capilar y destrucción de las barreras del complejo epitelio alveolar-intersticial-endotelial ⁽¹⁸⁾.

2.3 Respuestas por sistemas

2.3.1 Respuesta del sistema respiratorio.

Durante el embarazo se producen varios cambios a nivel pulmonar. Las alteraciones fisiológicas del tórax y la elevación del diafragma debido al útero grávido provocan cambios en la función respiratoria. Existe un incremento del 30-40% del volumen tidal. La reducción en la capacidad total pulmonar y la imposibilidad de manejar

secreciones pueden predisponer a las embarazadas a infecciones respiratorias graves ⁽¹⁷⁾.

2.3.2 Respuesta en la coagulación.

Se ha reportado que en la población general el COVID-19 se asocia con tasas altas de complicaciones tromboembólicas, debido a la activación de vías de coagulación y la potencial progresión a la coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis, lo que resulta en hipercoagulación en conjunto con trombocitopenia ⁽¹⁷⁾. El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad con incremento en la producción de trombina e inflamación intravascular. También existen altos niveles de factores de coagulación y fibrinolíticos como la plasmina ⁽¹⁷⁾. Lo que hace que las embarazadas con infección por SARS-CoV-2 puedan ser más susceptibles a trombosis. Las guías actuales recomiendan que toda embarazada con infección por COVID-19 debe recibir trombopprofilaxis hasta 10 días posterior al parto.

2.3.3 Función de las células endoteliales

En condiciones normales las células del endotelio están rodeadas por pericitos, limitando la inflamación al restringir la entrada de células inmunes y previniendo la activación de la vía de la coagulación. La infección por COVID-19 hace que se dañe esta barrera, llevando a edema del tejido, inflamación excesiva e hipercoagulabilidad ⁽¹⁷⁾.

2.4 Fisiología de la placenta y la interacción viral.

Normalmente la placenta es una barrera efectiva que previene las infecciones de transmisión vertical. Se han identificado características específicas en las infecciones virales durante el embarazo con respecto a la infección congénita en general:

1. La presencia del virus en la superficie de la placenta no necesariamente indica infección placentaria, ya que la transmisión vertical del virus depende de algún tipo de ruptura de la barrera placentaria.
2. La infección de las células placentarias no indica necesariamente que haya transmisión del virus al feto.
3. Si llega a producirse una infección fetal, las respuestas son heterogéneas, lo que significa que infección fetal no traduce daño fetal ⁽¹⁷⁾.

La placenta humana es hemocorial, lo que significa que la sangre materna está en contacto directo con las vellosidades coriónicas de la placenta. Está formada por células especializadas llamadas trofoblastos, que derivan del feto, de las cuáles hay tres tipos principales.

- Las células sincitiotrofoblásticas multinucleares que recubren el árbol de vellosidades y están en contacto directo con la sangre materna.
- Las células progenitoras vellosas del citotrofoblasto que subyacen al sincitiotrofoblasto.

- Las células trofoblásticas extravelosas invasivas que anclan las vellosidades coriónicas al útero y modifican su vasculatura ⁽¹⁷⁾.

Se han descrito varios mecanismos que pueden estar involucrados en la transmisión vertical de virus, los cuales incluyen:

- Daño directo al árbol velloso con rupturas en la capa protectora de sincitiotrofoblasto.
- Diseminación desde el endotelio materno infectado por el virus hasta el trofoblasto extraveloso.
- Paso de células inmunitarias maternas infectadas a través del sincitiotrofoblasto hacia los capilares fetales.
- Infección ascendente desde la vagina ⁽¹⁷⁾.

La transmisión de patógenos puede ocurrir de manera intrauterina, intraparto o post parto. Aunque algunos casos de transmisión de SARS-CoV-2 intrauterina han sido cuidadosamente documentados, parece ser una situación rara; ya que para que ésta se lleve a cabo, el patógeno necesita alcanzar y cruzar la placenta, y la infección por SARS-CoV-2 no está asociada con altos niveles de viremia ⁽¹⁷⁾.

Se observó que madres infectadas con SARS-CoV-2 que amamantaban usando mascarillas quirúrgicas, realizaban higiene de manos y limpieza de senos, pudieron practicar la lactancia sin transmitir el SARS-CoV-2; además que virus no ha sido detectado en la leche materna ⁽¹⁶⁾.

Se observó un incremento en el riesgo de transmisión en el periodo post natal, cuando los recién nacidos no son separados de sus madres infectadas. Sin embargo, la mayoría de las guías apoyan el alojamiento conjunto, particularmente cuando la madre se encuentra afebril y asintomática ⁽¹⁶⁾.

En muestras tomadas de placentas, la microscopía electrónica reveló partículas similares a virus en el citosol de las células placentarias. No se detectó expresión viral en los tejidos fetales analizados. Se observó intervellositis que podría no estar relacionada con la presencia del SARS-CoV-2 y ser secundario a etiología autoinmune, algunas otras infecciones o idiopática. En el examen microscópico, la placenta también tenía evidencia de fibrina perivelloso con infarto e intervellositis ⁽¹⁷⁾.

Varios estudios que abordaron las implicaciones de la enfermedad COVID-19 durante el embarazo se han centrado en los efectos que pueden provocar el virus en pacientes embarazadas y el parto. Se realizó una revisión ⁽²⁰⁾ en donde se indicó que puede haber una relación entre la infección prenatal por SARS-CoV-2 y el parto pretérmino, la restricción de crecimiento intrauterino y peso bajo al nacimiento.

La infección durante el embarazo se ha asociado a la aparición de marcadores tempranos de riesgo, los cuales son inespecíficos, pero que reflejan desviaciones cognitivas, emocionales y conductuales en el desarrollo del recién nacido ⁽²⁰⁾.

2.5 Evaluación del neurodesarrollo

Se realizó un estudio llamado COGESTCOV-19 (Cohort of COVID-19 pregnant women and newborns: study of biological and psychological aspects related to neurodevelopment) que centró su atención en comparar dos grupos, el grupo que estuvo expuesto de manera prenatal y el grupo que no estuvo expuesto, encontrándose que el ítem de “ternura” presentaba una puntuación más baja en aquellos lactantes cuyas madres presentaron la infección por SARS-CoV-2, sobre todo durante el tercer trimestre del embarazo ⁽²¹⁾.

En los estudios realizados se reporta que la transmisión vertical de SARS-CoV-2 de la madre al feto es rara ⁽²²⁾, sin embargo, los datos de brotes anteriores de coronavirus en humanos (SARS y síndrome respiratorio del Medio Oriente) sugieren que la infección grave que se puede desarrollar en el embarazo se puede asociar tanto a la salud materna como mayor riesgo de resultados adversos en los bebés por mecanismos relacionados con la activación inmunológica de la madre ⁽²¹⁾.

Otros estudios que revisaron la asociación entre la exposición fetal a infecciones virales maternas y el neurodesarrollo infantil atípico, han concluido que la infección materna con SARS-CoV-2 durante el embarazo podría estar asociado con retraso global del desarrollo ⁽²³⁾.

En la evaluación del test ASQ-3 a los 6 meses de edad se observó que sin importar el estado infeccioso de la madre, se obtuvieron puntajes significativamente más bajos en los subdominios de motricidad gruesa, motricidad fina y personal social ⁽²⁴⁾.

La evaluación sistemática del desarrollo infantil durante los primeros años de vida es un componente esencial en el control de salud pediátrico. El Cuestionario de Edades y Etapas, tercera edición (Ages and Stages Questionnaire; ASQ-3, por sus siglas en inglés), es la escala con más estudios de validación y recomendada por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) para verificar que el neurodesarrollo de los niños sea normal. Es una herramienta de monitoreo que evalúa las principales áreas de desarrollo, como comunicación, motricidad gruesa, fina, socioindividual y de resolución de problemas, que permite la comparación de la población local con los estándares internacionales de desarrollo ⁽⁷⁾.

Con esta prueba se puede discriminar de una manera efectiva y en un tiempo breve a niños con sospecha de problemas en el desarrollo neurológico, demostrándose que cumplía con los objetivos psicométricos necesarios para la evaluación dirigida y sistemática del desarrollo en los controles de salud con puntajes de cohorte adaptados. Por lo que se considera un método válido estandarizado para la evaluación de neurodesarrollo en la población estudiada ⁽²³⁾. El ASQ consiste en una serie de cuestionarios creados para distintos rangos de edad, valorando 5 dominios: comunicación, motricidad fina, motricidad gruesa, resolución de problemas y relaciones interpersonales.

De acuerdo con la validación original se recomienda considerar que un niño está en riesgo de déficit del DSM y debe ser derivado a una evaluación más especializada en caso de tener un resultado inferior a -2 desviaciones estándar (DS) en por lo menos una de las áreas ⁽⁵⁾.

El "Ages and Stages Questionnaire" (ASQ-3) consiste en una serie de cuestionarios creados para distintos rangos de edad, valorando ⁽²⁶⁾ las principales áreas de desarrollo: comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, socio-individual y resolución de problemas ⁽¹⁹⁾.

Dichos resultados se sitúan en tres campos para determinar el nivel en el neurodesarrollo que se espera para la edad del niño.

Los grupos son:

1. Área blanca.

El puntaje del niño/a está por encima de las expectativas, y el desarrollo del niño parece estar bien hasta ahora.

2. Área gris.

El puntaje está apenas por encima de las expectativas. Se debe proporcionar actividades adicionales para ayudar al niño/a y vigilar su progreso.

3. Área negra.

El puntaje está debajo de las expectativas. Quizás se requiera una evaluación adicional más a fondo ⁽¹⁹⁾.

Dicha evaluación cuenta con valores de especificidad altos que van desde el 78.8% hasta 96.2%, aunque la sensibilidad es baja de 27.8% a 50%, independientemente del criterio de riesgo utilizado. Se reportan riesgos de valores predictivos de 21.4 a 45.5% ⁽⁵⁾.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A tres años de haberse declarado el estado de alerta por COVID-19, múltiples estudios son los que se han reportado con hallazgos en diferentes rubros de salud y poblaciones. Entre los más estudiados se encuentran los factores que favorecen su transmisión, incluyendo la forma vertical de madre a hijo.

Sin embargo, son pocas las investigaciones que estudian el efecto que tiene el virus frente al desarrollo neurológico en los recién nacidos expuestos a la infección por SARS CoV-2, por lo que no se cuenta con datos donde se permita establecer e identificar las áreas de oportunidad en el desarrollo neurológico de los niños y trabajar en ellos para mejorar su pronóstico; por lo que se decide realizar la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo es el neurodesarrollo de hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología?

4. JUSTIFICACIÓN

Los cambios placentarios identificados en mujeres embarazadas por SARS-Cov-2 son diversos y en algunos se considera la posibilidad de compromiso vascular y endotelial que pudieran provocar alteraciones al sistema nervioso central en desarrollo. Adicionalmente derivado de los protocolos de atención hospitalaria para contención de la infección, muchas de las personas recién nacidas tuvieron tiempos de separación significativa de la madre al nacimiento. Esta separación también puede afectar el desarrollo del recién nacido.

El neurodesarrollo es determinado de manera multifactorial. Muchos de estos factores fueron afectados durante la pandemia por lo que resulta fundamental identificar de qué manera se ha visto afectado el desarrollo neurológico de lactantes que fueron expuestos a la infección por COVID-19 en el periodo perinatal.

Este trabajo es el seguimiento de la caracterización genómica de la vía del factor inducible de hipoxia 1 alfa como biomarcador de desenlace de COVID-19 en los hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo, sin embargo, con la evolución de la pandemia también se modificaron los protocolos de atención perinatal del Instituto Nacional de Perinatología. Dicho cambio no permitió desarrollar la siguiente fase del protocolo por lo que nos limitamos a la evaluación del neurodesarrollo de la población ya reclutada.

Saber de qué manera se ha visto afectado el desarrollo neurológico permitirá identificar áreas de oportunidad para la prevención, identificación e intervención oportuna en caso de ser necesario.

5. HIPÓTESIS

Los hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo presentan un desenlace desfavorable a los 18 a 24 meses de vida.

6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el neurodesarrollo en lactantes hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2 en el embarazo atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología.

6.1.- Objetivos específicos

- Describir los resultados obtenidos en el cuestionario ASQ-3 para evaluar neurodesarrollo en hijos con madres infectadas durante etapa perinatal.
- Describir las características placentarias en pacientes con infección por SARS-CoV-2
- Describir la relación de enfermedades concomitantes e infección de la madre durante la etapa perinatal y el impacto en el desarrollo neurológico.

7. METODOLOGÍA

Estudio observacional, transversal, descriptivo. Se incluyeron personas recién nacidas en el Instituto Nacional de Perinatología del primero de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2022, hijos de madres con prueba de PCR SARS-CoV-2 positiva que ingresaron al Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” aceptando participar en el protocolo de caracterización genómica de la vía del factor inducible de hipoxia 1 alfa como biomarcador de desenlace de COVID-19 en los hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2 durante el embarazo. Fueron excluidos aquellos que pacientes con expediente clínico incompleto.

Se evaluó el efecto en el neurodesarrollo por medio del Test *Ages and Stages Questionnaires* donde las madres respondieron el cuestionario de acuerdo a la edad del sujeto de estudio por vía telefónica.

Se crearon 3 grupos de pacientes en base a dicha escala:

GRUPO	DESCRIPCIÓN
Grupo blanco	Desarrollo esperado para la edad
Grupo gris	Desarrollo adecuado pero con áreas de oportunidad
Grupo negro	Desarrollo por debajo de lo esperado, con necesidad de evaluación adicional

Tabla 1. Descripción de los grupos según desarrollo neurológico obtenido con puntuación del test ASQ-3

Los pacientes que presentaron más de tres áreas en color blanco, se agregaron al primer grupo (Grupo blanco).

Los pacientes que presentaron por lo menos 1 área en color gris, se agregaron al segundo grupo (grupo gris).

Los pacientes que presentaron cualquier área en negro, se agregaron al tercer grupo (grupo negro).

Los datos de las madres fueron clasificadas en base a patologías adicionales que presentaron de la siguiente manera:

GRUPO	PATOLOGÍA
Grupo 1	Previamente sana con COVID-19
Grupo 2	COVID-19 + Sobrepeso
Grupo 3	COVID-19 + Obesidad
Grupo 4	COVID-19 + Obesidad + Diabetes Mellitus tipo 2
Grupo 5	COVID-19 + Obesidad + Diabetes gestacional
Grupo 6	COVID-19 + Obesidad + Hipertensión arterial
Grupo 7	COVID-19 + Obesidad + Preeclampsia

Tabla 2. Descripción de patologías maternas durante el embarazo

Se recolectaron los datos histopatológicos de la placenta. En cuanto al tamaño de la placenta se crearon 3 grupos.

GRUPO	TAMAÑO DE LA PLACENTA
Grupo 1	Pequeña para edad gestacional
Grupo 2	Normal
Grupo 3	Grande para edad gestacional

Tabla 3. Descripción del tamaño placentario en pacientes COVID-19 positivas.

Se decidió hacer una búsqueda intencionada de hallazgos específicos en los estudios histopatológicos que se relacionaran con COVID-19 como es la presencia de trombos, datos de mala perfusión, hipoplasia o dismadurez vellosa, presencia de microinfartos y presencia de hematomas.

Derivado del tamaño de muestra se realizó estadística descriptiva: frecuencias y porcentajes. Se utilizó la hoja electrónica Excel de Microsoft Office Professional 2016 para la organización de la base de datos y la realización de gráficos.

8. ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación fue diseñada para cumplir con lineamiento ético; y de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Artículo 17, Capítulo I, fracción 2, la investigación se cataloga como una investigación con riesgo mínimo. Se han seguido las directrices de la declaración de Helsinki. Todos los datos fueron de uso confidencial y solo para fines de la investigación. Las madres en el momento de comenzar su participación dieron su consentimiento informado por escrito autorizado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación y el Instituto Nacional de Perinatología.

9. RESULTADOS

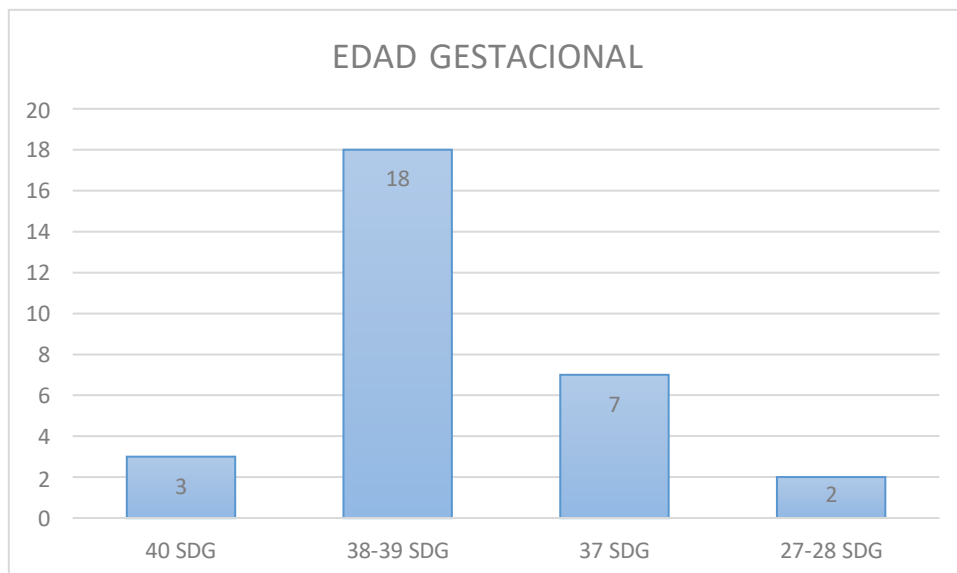
Se analizaron un total de 70 expedientes cuyas pacientes se presentaban en periodo perinatal con prueba positiva para SARS-CoV-2.

Posterior al análisis de las variables y criterios de inclusión previamente comentados, se retiraron del estudio un total de 40 casos, quedando en total 30 expedientes que fueron los que se incluyeron en el trabajo.

Se inició la búsqueda por vía telefónica de las madres, para la realización del “Ages and Stages Questionnaire” (ASQ-3) donde se evaluó el neurodesarrollo de los hijos nacidos de madres positivas para SARS-CoV-2 durante el embarazo.

La población infantil que se encontró en estos cuestionarios fueron 18 mujeres (60%) y 12 hombres (40%).

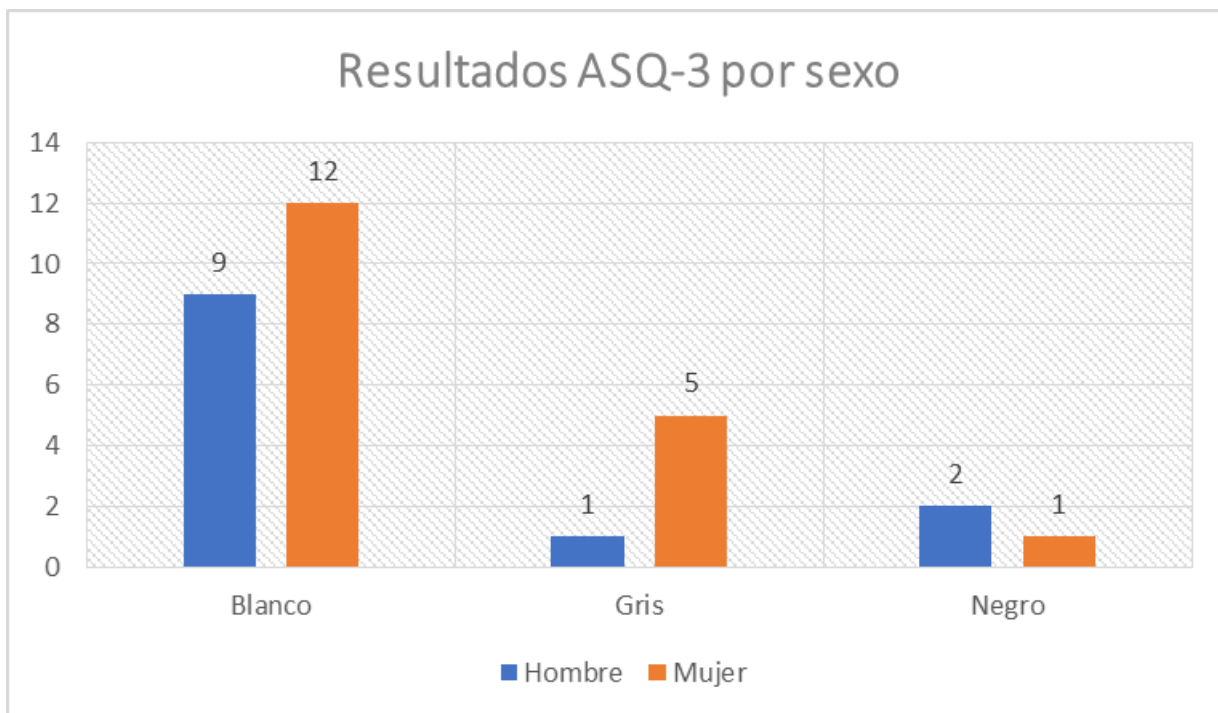
Las edades gestacionales al nacimiento se dividieron en 4 grupos: en el grupo 1 se incluyeron las personas recién nacidas con una edad gestacional de 40 SDG con un total de 3 pacientes (10%); en el grupo 2 se incluyeron los pacientes de 38 y 39 SDG dando un total de 18 pacientes (60%); en el grupo 3 se incorporaron las personas recién nacidas de 37 SDG con un total de 7 pacientes (23.33) y el grupo 4 con personas recién nacidas de 27 y 28 SDG con un total de 2 pacientes (6.66%).



Gráfica 1.
Distribución de la edad gestacional en los recién nacidos evaluados.

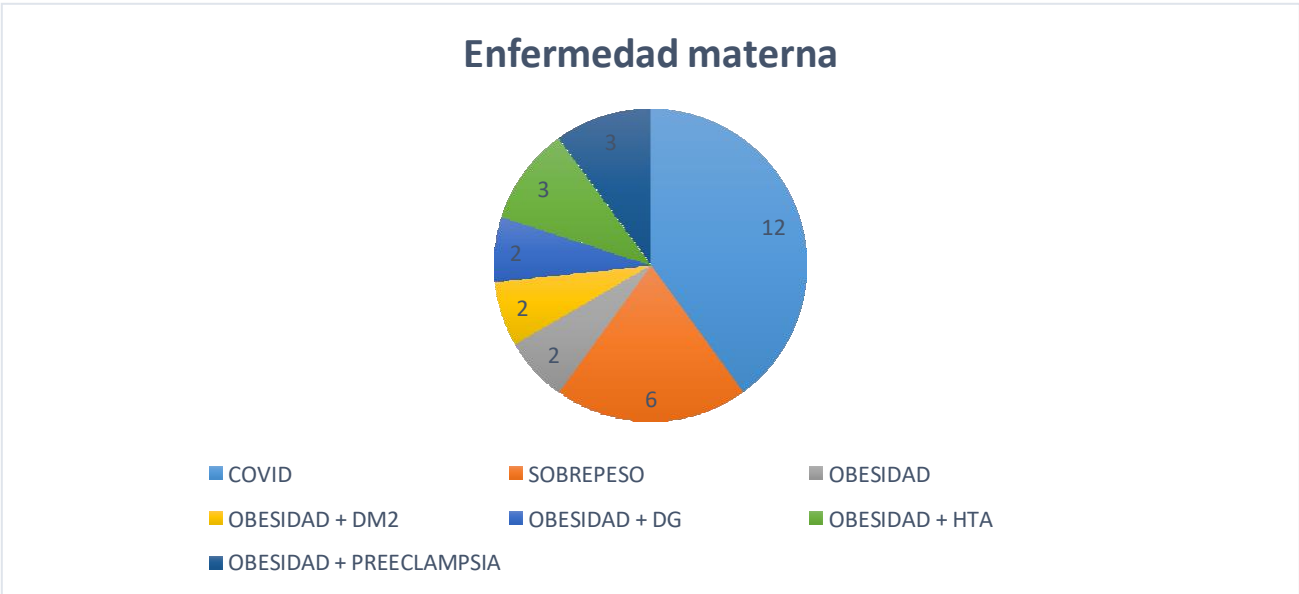
Las edades evaluadas fueron 18, 20, 22 y 24 meses de edad, de los cuáles 11 pacientes (36.66%) formaron el primer grupo; 4 pacientes (13.33%) formaron el segundo grupo; 9 pacientes (30%) formaron el tercer grupo y 6 pacientes (20%) formaron el cuarto grupo.

Fueron un total de 21 pacientes en el primer grupo (grupo blanco), siendo el (70%), de los cuáles 9 fueron hombres (42.85%) y 12 fueron mujeres (57.14%). En el segundo grupo (grupo gris) se obtuvieron un total de 6 pacientes, siendo el 20% de los pacientes evaluados; de los cuáles 1 fue hombre (16.66%) y 5 fueron mujeres (83.33%). En el tercer grupo (grupo negro) se obtuvieron 3 pacientes (10%), dos fueron hombres (66.66%) y una mujer (33.33%). (Correlacionar con tabla 1)



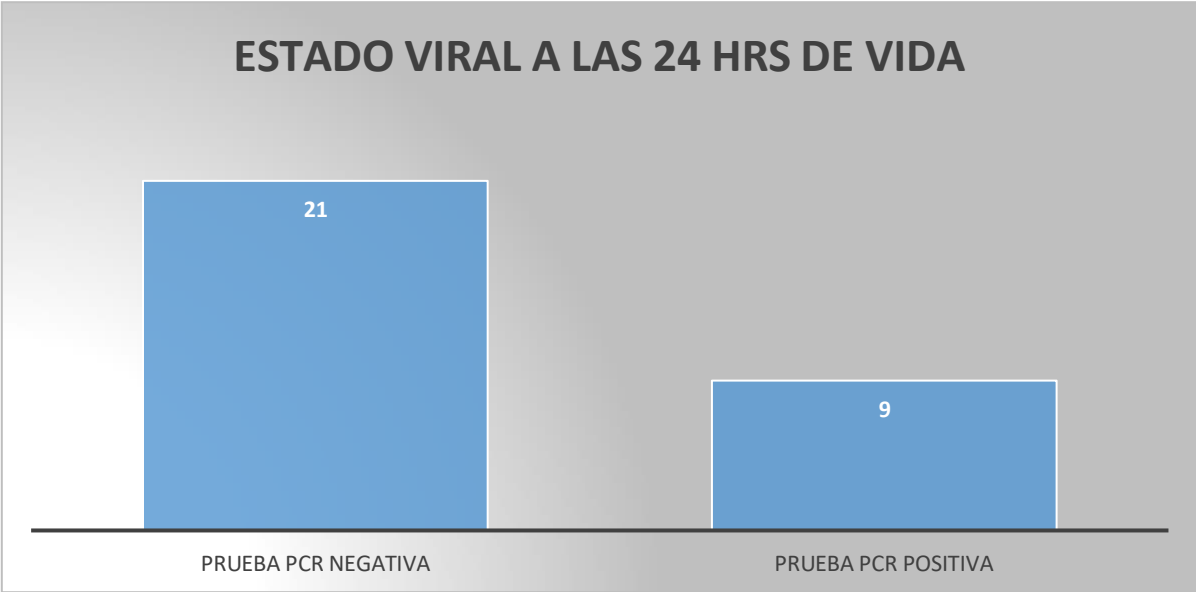
Gráfica 2. Distribución del sexo en los grupos de evaluación del test ASQ-3.

De acuerdo con los grupos estructurados, la clasificación de las madres quedó de la siguiente manera (tabla 2): en el grupo número 1 fueron 12 pacientes (40%). En el grupo número 2 se situaron a 6 pacientes (20%). En el grupo número 3, 4 y 5 se situaron 2 pacientes (6.66% en cada grupo) y en los grupos 6 y 7, se situaron 3 pacientes en cada uno (10% en cada grupo).



Gráfica 3. Distribución de pacientes embarazadas y sus patologías agregadas.

En cuanto a la transmisión vertical, al ser el 100% de las madres evaluadas positivas para infección por SARS-CoV-2 al momento del parto, se observó que 21 personas recién nacidas (70%) presentaron prueba negativa para SARS-CoV-2 a las 24 hrs de vida; y 9 personas recién nacidas (30%) presentaron prueba positiva a las 24 hrs de vida.

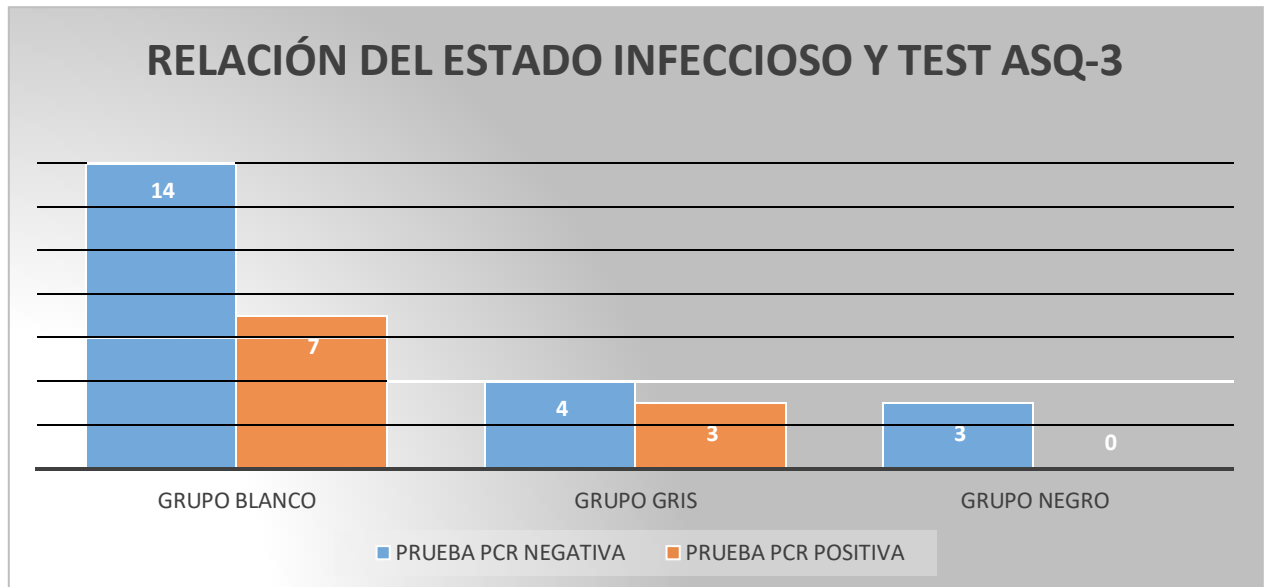


Gráfica 4. Representación del estado viral a las 24 hrs de vida en los recién nacidos expuestos a la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo.

Se correlacionó el estatus infeccioso de las personas recién nacidas encontrándose que de los pacientes con prueba negativa en las primeras 24 hrs de vida (21 pacientes), 14 de ellas (66.66%) se situaron en el grupo blanco del test ASQ-3; 4

pacientes (19.04%) se situaron en el grupo gris y 3 pacientes (14.28%) se situaron en el grupo negro del test.

En cuanto a las personas recién nacidas que tuvieron prueba positiva para SARS-Cov-2 a las 24 hrs de vida (9 pacientes), se observó que 7 de ellas (77.77%) se situaron en el grupo blanco del test ASQ-3 y 3 pacientes (33.33%) en el grupo gris de dicho test.



Gráfica 5. Relación del estado infeccioso y el Test ASQ-3 de los lactantes evaluados.

Se relacionó la patología que presentaban las pacientes durante el embarazo con el resultado del ASQ-3, reportándose que el grupo de mujeres con únicamente COVID-19 (GRUPO 1), 9 lactantes se situaron en el grupo blanco y 3 en el grupo gris.

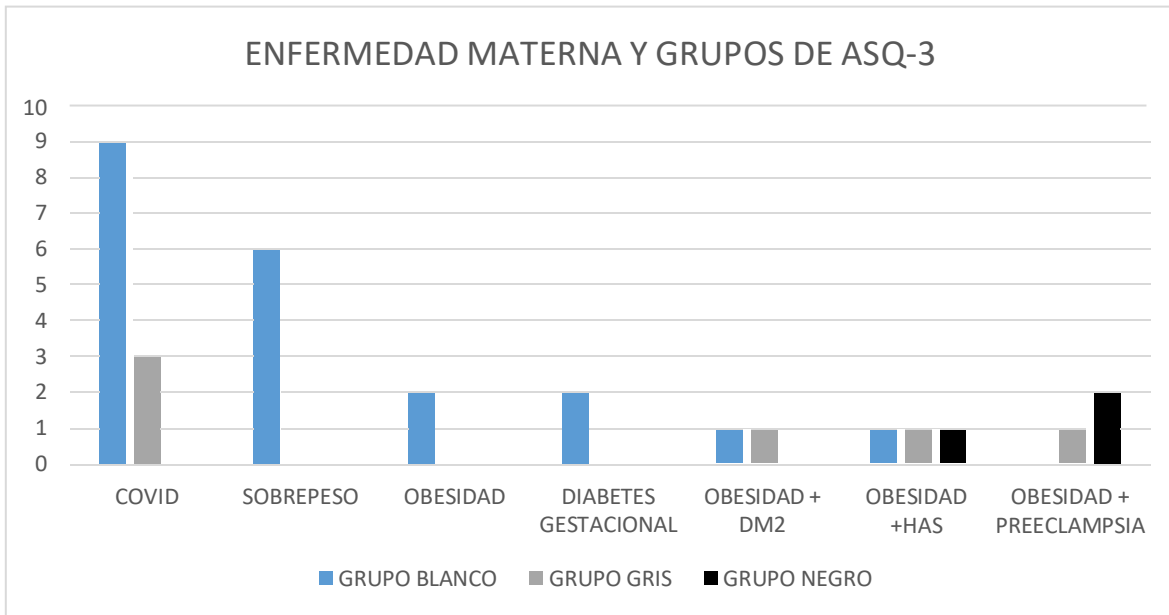
En las pacientes en el grupo con COVID-19 y sobrepeso (GRUPO 2) todos los lactantes (6) se ubicaron en el grupo blanco del ASQ-3.

En el grupo de madres con COVID-19 y obesidad (GRUPO 3), todos los lactantes se situaron en el grupo blanco, al igual que en el grupo de las pacientes con COVID-19, obesidad y diabetes gestacional (GRUPO 5).

De las dos pacientes con COVID-19 + Obesidad + Diabetes Mellitus tipo 2 (GRUPO 4), un lactante se situó en el grupo blanco y la otro en el grupo gris.

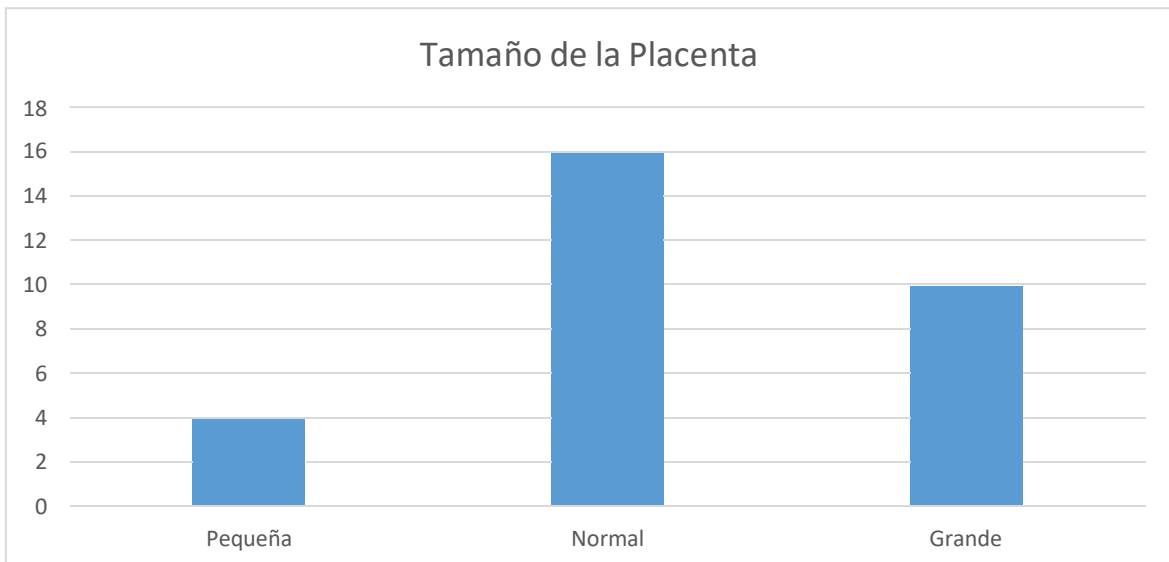
De las tres pacientes con COVID-19 + Obesidad + Hipertensión arterial (GRUPO 6); uno se situó en el grupo blanco, otro en el grupo gris y otro en el grupo negro.

Y de las 3 pacientes del grupo con COVID-19 + Obesidad + Preeclampsia (GRUPO 7), uno en el grupo gris y dos en el grupo negro.

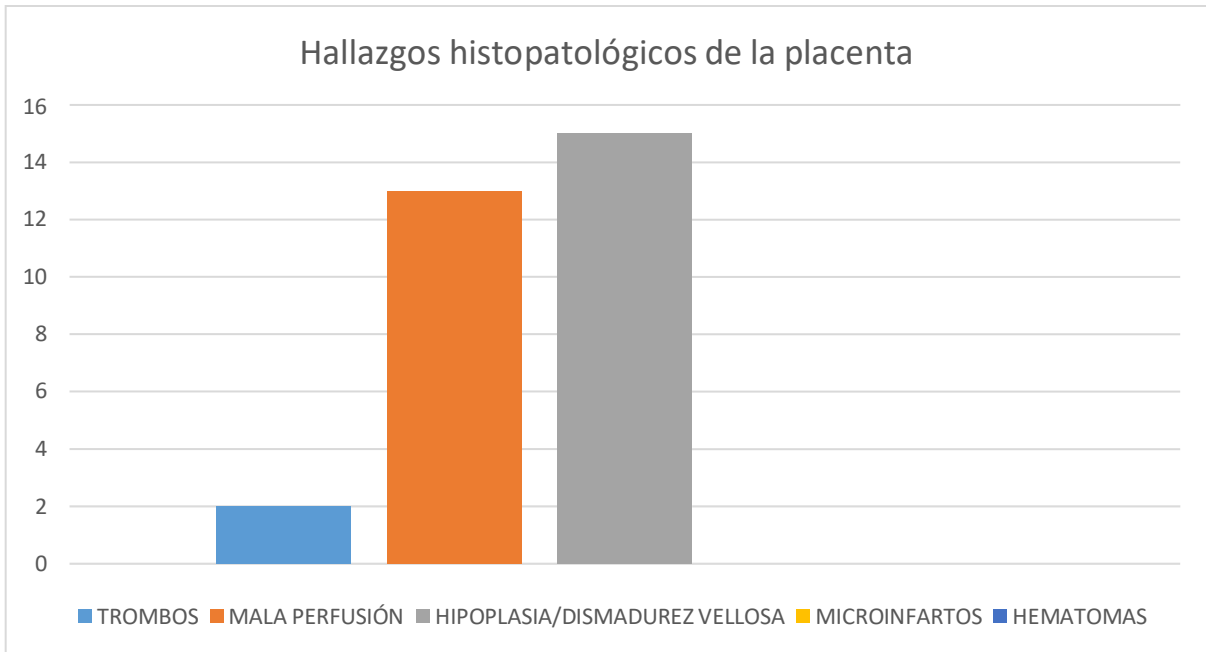


Gráfica 6. Relación de la patología materna con el resultado de la evaluación del test ASQ-3.

Por último, se revisaron los reportes histopatológicos de las placentas posterior al parto (tabla 3). Con 4 placentas en el primer grupo (13.33%), 16 placentas en el segundo grupo (53.33%) y 10 placentas en el tercer grupo (33.33%). En 2 placentas se encontraron trombos. En 13 placentas se encontraron datos de mala perfusión y en 15 placentas se encontraron datos de hipoplasia o dismadurez vellosa. No se encontró ninguna placenta con microinfartos o hematomas.



Gráfica 7. Revisión del tamaño placentario de pacientes COVID-19 positivo.



Gráfica 8. Hallazgos histopatológicos de placentas en pacientes COVID-19 positivos.

10. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos de los 30 pacientes evaluados se puede observar que el 70% de ellos se encuentran en el grupo del área blanca del test ASQ-3 y únicamente el 10% de los pacientes se encontraron en el grupo de área negra. De acuerdo con la literatura una prueba positiva para SARS-CoV-2 durante el embarazo se asoció con un mayor número de riesgo de diagnóstico de desarrollo neurológico a los 12 meses entre los niños, pero no entre las niñas coincidiendo con los resultados de este trabajo donde se observó que el 57.14% de los lactantes evaluados que se encontraban dentro del grupo blanco de la prueba ASQ-3 fueron del sexo femenino mientras que en el grupo negro predominó el sexo masculino.

Según los resultados de este trabajo se advirtió un predominio en los pacientes sin transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2 ya que el 70% de ellos presentaron una prueba PCR negativa a las 24 horas de vida.

En cuanto a la patología materna, el 40% de las pacientes estudiadas se encontraban únicamente con infección por SARS-CoV-2, el 75% de ellas tuvieron hijos con un adecuado desarrollo neurológico para la edad y 25% de ellas tuvieron hijos en el grupo gris de la prueba AQS-3. En los lactantes que presentaron prueba PCR positiva para SARS-CoV-2 a las 24 horas posterior al nacimiento el 77.77% se situaron en el grupo blanco de la prueba AQS-3.

Las madres que además de la infección por dicho virus presentaban una enfermedad relacionada con alteraciones en la vasculatura y el endotelio como hipertensión y/o preeclamsia, agregando un estado inflamatorio crónico producido por la obesidad, tuvieron hijos con alteraciones en el neurodesarrollo situándolos en el área negra según la prueba ASQ-3.

Este estudio no permite demostrar una asociación directa de la infección de COVID-19 en periodo perinatal con alteraciones en el neurodesarrollo. Sin embargo, es evidente que existe un grupo de lactantes con dicho antecedente que presentan anomalías en el neurodesarrollo que son significativas y por tanto ameritan una evaluación más a profundidad. Es por ello que a las madres de los lactantes que hayan presentado resultados ubicados en grupo gris o negro se les hará una invitación para tener una evaluación presencial e identificar la posible necesidad de intervención temprana.

En la literatura se reportan alteraciones en la vasculatura de las placentas, por lo que se esperaba encontrar alteraciones en el tamaño; sin embargo, al revisar los reportes histopatológicos se encontró que el 53.33% de las placentas se reportaron con peso normal para la edad gestacional ⁽¹⁷⁾.

Otros hallazgos en los reportes histopatológicos fueron presencia de trombos, datos de mala perfusión e hipoplasia/dismurez vellosa, siendo esta última la más común en nuestro estudio (50% de las muestras) y el 43.33% presentó datos de mala perfusión. De hallazgos comentados en la literatura como presencia de

microinfartos o hematomas no se encontraron en las muestras estudiadas en este trabajo.

11. CONCLUSIONES.

Existen lactantes con antecedente de exposición perinatal a virus SARS-CoV-2 con alteraciones en el neurodesarrollo a través del test ASQ-3, especialmente en hijos de madres con preeclampsia o enfermedades crónicas.

Se deberá continuar con el seguimiento de esta población y realizar evaluaciones directas a estos grupos para identificar áreas de oportunidad para prevención e intervención oportuna.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Mona Mirbeyk, Amene Saghazadeh, Nima Rezaei. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2021) 304:5–38
2. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, Abrotan S, Shojaie L, Sedighi S, Shamshirian D, Rezaei N. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2020
3. Lotf M, Rezaei N (2020) *Med Virol* 92(10):1864–1874
4. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: friend or foe?. (2020). *Life Sci* 256:117900
5. Schonhaut B.L, et al. Validez del Ages & Stages questionnaires para predecir el desempeño cognitivo en los primeros años de educación escolar. *Rev Chil Pediatr.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.08.008>
6. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. (2020). *Ultrasound Obstet Gynecol* 55(4):435–437
7. Dra. Ana M. Romero Otalvaroa,b,c, Dra. Nora Grañanaa,b, Dra. Nadia Gaettoa , Lic. María de los Á. Torresa , Lic. María N. Zambleraa , Lic. María A. Vasconeza,d, Dra. Claudia Misentaa , Dra. María E. Rouviera y Dra. Jane Squirese. ASQ-3: validación del Cuestionario de Edades y Etapas para la detección de trastornos del neurodesarrollo en niños argentinos ASQ-3: Validation of the Ages and Stages Questionnaire for the detection of neurodevelopmental disorders in Argentine children. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(1):7-13 / 7
8. COVID-19 in Children and Neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volumen 39, Number 6, June 2020
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020
10. De Medeiros, K. S. et al. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021.
11. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Jarjour, I. T. Pediatr Neurol* 52, 143-152. 2015
12. Alcamo AM, McGuire JL, Kanthimathinathan HK, Roa JD, Fink EL. Worldwide epidemiology of neuro-coronavirus disease in children: lessons for the next pandemic. *Curr Opin Pediatr.* 33: 580-590. 2021
13. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, et al. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: A review. *Neurocrit Care* 2021; 34: 1062-1071.
14. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle MH, et al. Association of birth during the COVID-19 pandemic with neurodevelopmental status at 6 month in infants with and without in utero exposure to maternal SARS-CoV-2 infection. *JAMA Pediatr* 2022: e215563

15. Xiao T, Xia S, Zeng L, et al. A multicentre observational study on neonates wxposed to SARS-CoV-2 in China: the Neo-SARS-CoV-2 Study protocol. *BMJ Open* 2020; 10: e038004
16. Denise J. Jamieson, MD; Sonja A. Rasmussen, MD. An update on COVID 19 and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. February 2022
17. Wastnedge, E. A., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. (2020). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*
18. Mozghan Jahani, Sadat Dokaneheifard and Kamran Mansouri. Jahani et al. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. *Journal of Inflammation* (2020) 17:33
19. Ages and stages Questionnaires in Spanish, Third Edition ASQ-3 Spanish; Squires and Bricker 2009 Pual H. Brookes Publishing Co.
20. Cavalcante, M. B., Cavalcante, C., Sarno, M., Barini, R. & Kwak-Kim, J. Maternal immune responses and obstetrical outcomes of pregnant women with COVID-19 and possible health risks of ofspring. *J. Reprod. Immunol.* 143, 103250.
21. RosaAyesa-Arriola, Águeda Castro Quintas, Víctor Ortiz-García de la Foz, Margarita Miguel Corredera, Nerea San MartínGonzález, Nancy Murillo-García, Karl Neergaard, Lourdes Fañanás Saura & Isabel de las Cuevas-Terán. Exploring the impact of COVID-19 on newborn neurodevelopment: a pilot study. *Scientific Reports* (2023) 13:2983 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29680-z>
22. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al.. Resultados de recién nacidos de madres con infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo en un gran centro médico en la ciudad de Nueva York . *JAMA Pediatría* . 2021; 175 (2): 157-167. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4298 [PMCID: PMC7551222] [PubMed: 33044493] [CrossRef: 10.1001/jamapediatrics.2020.4298]
23. Martins-Filho PR, Tanajura DM, Santos HP Jr, Santos VS. COVID-19 durante el embarazo: ¿riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en los recién nacidos? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2020; 250 :255-256. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.015 [PMCID: PMC7211568] [PubMed: 32448635] [CrossRef: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.015]
24. Lauren C. Shuffrey , Morgan R. Firestein , Margaret H. Kyle , et al. Asociación del nacimiento durante la pandemia de COVID-19 con el estado del desarrollo neurológico a los 6 meses en bebés con y sin exposición en el útero a la infección materna por SARS-CoV-2. *JAMA Pediatría*. 2022 junio; 176(6): e215563.