



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**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”**

**TESIS**

**Para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. YESENIA GUADALUPE PAVÓN OCHOA**

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**

Asesora de tesis

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**

Asesora metodológica





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 PERINATOLOGÍA".



---

**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"

# Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>5</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>6</b>
<b>Marco teórico .....</b>	<b>7</b>
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>12</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>13</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>14</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>14</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>14</b>
<b>Aspectos éticos .....</b>	<b>16</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>17</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusión .....</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>26</b>

## **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.

*Material y métodos:* 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, se evaluó el efecto en el neurodesarrollo por medio del Test ASQ-3.

*Resultados:* La edad más frecuente fue 18 meses de edad hasta en un 36.6%. Fueron un total de 21 pacientes en el grupo blanco (sin alteraciones), ocupando el 70%, de los cuáles nueve eran hombres (42.85%) y doce mujeres que representaban un 57.14%, en el grupo gris se encontró el 20% de los lactantes, de ellos uno era hombre con un porcentaje del 16.66% y cinco mujeres (83.33%). En cuanto al grupo negro (anormal), se encontraron tres pacientes (10%), dos eran hombres correspondiendo el 66.66% y una mujer, 33.33%. Observamos que la enfermedad por COVID-19 por si sola no afectó el desarrollo neurológico debido a que la mayoría se encontraron en el rubro del grupo blanco del test ASQ-3. Las madres que presentaban enfermedades crónicas asociadas a COVID-19, como fue el caso de hipertensión y preeclampsia, tuvieron hijos con pobres resultados en el test ASQ-3 colocándose en el área negra.

*Conclusión:* Existen distintas escalas para la evaluación del DSM, algunas deben ser aplicadas por un profesional capacitado, con el consiguiente inconveniente del consumo de tiempo del especialista y de la exposición del niño a una «situación extraña», mientras que otras son completadas por los padres o cuidadores principales en el ambiente natural del niño.

*Palabras clave:* SARS-CoV-2, neurodesarrollo, placenta, ASQ-3.

**Abstract**

*Objective:* To evaluate neurodevelopment in infants born to mothers infected by SARS-CoV-2 during pregnancy attended at the National Institute of Perinatology.

*Material and methods:* Observational, cross-sectional, descriptive study. Newborns at the National Institute of Perinatology are included from January 1, 2021 to December 31, 2022, children of mothers with a positive SARS-CoV-2 PCR test, the effect on neurodevelopment was evaluated by means of the ASQ Test -3.

*Results:* The most frequent age was 18 months of age up to 36.6%. There were a total of 21 patients in the white group (without alterations), occupying 70%, of the good nine were men (42.85%) and twelve women representing 57.14%, in the gray group the 20% of the infants, one of them was a man with a percentage of 16.66% and five women (83.33%). Regarding the black group (abnormal), three patients were found (10%), two were men corresponding to 66.66% and one woman, 33.33%. We observed that COVID-19 disease alone did not affect neurodevelopment since most were in the ASQ-3 target group category. Mothers who presented chronic diseases associated with COVID-19, such as hypertension and preeclampsia.

*Conclusion:* There are different scales for the evaluation of the DSM, some must be applied by a trained professional, with the consequent inconvenience of the specialist's time consumption and the exposure of the child to a "strange situation", while others are completed by the parents or primary caregivers in the child's natural environment.

*Keywords:* SARS-CoV-2, neurodevelopment, placenta, ASQ-3.

## **Introducción**

En diciembre de 2019 se detectó un nuevo coronavirus. Inicialmente llamado 2019 (2019-nCoV), luego denominado SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave 2) en la ciudad de Wuhan, en la provincia China de Hubei. Provocó una nueva enfermedad, coronavirus 2019 (COVID-19). Debido a la rápida propagación de esta enfermedad a nivel mundial, a fines de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró emergencia de salud pública internacional y el 11 de marzo de 2020, la misma OMS la declaró una pandemia con graves consecuencias medicas, sociales y económicas.<sup>1</sup>

El embarazo tiene un impacto significativo en todos los sistemas del cuerpo de una mujer. Se realizan cambios para que su sistema inmunitario pueda tolerar el embarazo, creando un estado debilitado del sistema inmunitario que la hace más susceptible a las infecciones.

La transmisión del coronavirus ocurre principalmente mediante del contacto de persona a persona. Se ha demostrado que se transmite de diferentes maneras y puede afectar a niños y adultos. Sin embargo, no está claro si la enfermedad se transmite verticalmente y cuáles son las principales complicaciones de esta enfermedad durante el embarazo.

Publicaciones han evaluado el impacto de la COVID-19 en el embarazo, centrándose en el impacto del virus en las complicaciones obstétricas y del parto.

Se ha informado una posible asociación entre la infección prenatal por SARS-CoV-2 en el útero y el parto prematuro, el retraso en el crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer. Estos cambios se asocian con una mayor susceptibilidad a trastornos del neurodesarrollo, por lo que se cree que los recién nacidos de madres infectadas con SARS-CoV-2 pueden considerarse mas vulnerables a este tipo de cambios.

Existen pocos estudios publicados sobre este tema y pueden existir áreas de oportunidad para la prevención e intervenciones rápida, por lo que se considera crítica la evaluación del neurodesarrollo en poblaciones vulnerables a la COVID-19 en el periodo perinatal.<sup>2</sup>

### **Marco teórico**

La infección por COVID-19 tiene el potencial de dañar a los recién nacidos de varias maneras. Algunas de ellas pueden estar relacionada con el rasgo inmunológico en esta etapa de la vida, que se caracteriza por la inmadurez. En los recién nacidos, existen tres posibles mecanismos de transmisión de madre a hijo del SARS CoV-2:

1. Transmisión intrauterina a través de la diseminación hematológica transplacentaria o partículas virales en el líquido amniótico que son ingeridas o inhaladas por el feto.
2. Transmisión intraparto después de la exposición a secreciones o heces maternas infectadas alrededor del momento del nacimiento.
3. Transmisión posparto de una madre infectada, familiar o profesional de la salud infectados. La transmisión de una madre infectada es más probable por las secreciones respiratorias y no se ha demostrado transmisión a través de la leche materna.

El diagnóstico requiere la detección de secuencias virales homólogas de SAR-CoV-2 mediante RT-PCR en el tracto respiratorio superior (hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo), vías respiratorias inferiores (esputo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar) o en sangre (suero).<sup>3</sup>

La característica fisiopatológica subyacente es la hipoxia, que es la principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave y está asociada con todas las etapas de la enfermedad. Los determinantes patogénicos de la hipoxia pueden

actuar a todos los niveles sistémicos, orgánicos, celulares y los factores desencadenantes de la hipoxia pueden tener efectos acumulativos entre sí.

A nivel celular, cuando las células se infectan con el SARS-CoV, un coronavirus que comparte un 79,5 % de identidad con el SARS-CoV-2, puede producirse una acumulación del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) debido al aumento de la expresión y al proteosoma inhibido.<sup>4</sup>

El factor inducible de hipoxia 1 $\alpha$  es un heterodímero con dos subunidades HIF-1 $\alpha$  de 120 kDa sensible al oxígeno y HIF- $\beta$ 1 también conocido como Translocador Nuclear de Receptor de Aril Hidrocarburos (ARNT) de 91-94 kDa se expresa de manera constitutiva e independiente de la presencia de oxígeno y es estable en condiciones de normoxia. Se conocen tres isoformas de HIF  $\alpha$  conocidas: HIF-1  $\alpha$ , HIF 2  $\alpha$  y HIF-3  $\alpha$ . Las subunidades  $\alpha$  son proteínas que tienen una estructura de helix loop-helix (bHLH), característica de varias familias de factores de transcripción cuya actividad está regulada por la dimerización de sus subunidades, siendo en este caso necesarias para su interacción con HIF-1  $\beta$ . El HIF-1  $\alpha$  a baja concentraciones de oxígeno y de hierro intracelular impide que la propil-4-hidroxilasas (PDH4) y la FTH1 oxiden los residuos de prolina de HIF-1  $\alpha$  e impide que este sea señalado por la E ligasa Von Hippel-Lindau (pVHL) para ser ubiquitinado por la ubiquinasa E2 y sea degradado en el proteosoma. HIF-1  $\alpha$  contiene dos dominios de transactivación en los terminales amino y carboxilo así también un dominio de degradación dependiente de oxígeno.<sup>5</sup>

El HIF se aisló por primera vez en 1993 y sus componentes proteicos se identificaron en 1995, desde entonces, se ha logrado un progreso significativo en la comprensión del funcionamiento de este sistema y en el rol que cumple tanto en fisiología como en patología.

Los dos factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 y HIF-2 son mediadores clave de la adaptación celular a la hipoxia y están altamente expresados tanto en la hipoxia local como global, como es el caso de los pacientes con COVID 19.<sup>6</sup>

Epidemiológicamente la Organización Panamericana de la Salud estimó que datos de 24 países indican que más de 270 000 mujeres embarazadas había enfermado de COVID19 en las Américas hasta el año 2021.<sup>7</sup>

A nivel placentario se ha observado depósito difuso de fibrina perivillosa con infarto e intervillositis aguda y crónica.<sup>8</sup>

Ante estos datos es importante conocer el impacto de SARS CoV-2 en la descendencia de madres con COVID 19, ya que el desarrollo y el crecimiento embrionario en el ambiente intrauterino adecuado es fundamental para la formación y la maduración adecuada de tejidos y órganos del feto. Cualquier estímulo, positivo o negativo en el ambiente intrauterino durante el embarazo, moldea el control fisiológico de tejidos y órganos, que se manifiestan en una variedad de fenotipos ; y puede tener consecuencias a largo plazo para la salud o enfermedad, incluidos los trastornos del desarrollo.

El término «trastorno del desarrollo» se refiere a un grupo de cambios o problemas que interfieren con el crecimiento y el funcionamiento normales y que están presentes desde el nacimiento o, con mayor frecuencia durante la niñez. Estas alteraciones indican dificultades con el desarrollo y el funcionamiento del cerebro, que no siempre se manifiestan en cambios estructurales. Algunas hipótesis sugieren una probable deficiencia en la maduración de las fibras que altere la capacidad de conectarse y, por lo tanto, integrarse adecuadamente con la comunicación neuronal. Por lo general, estas alteraciones pueden expresarse en retrasos motores, de lenguaje, de aprendizaje o conductuales, así como en la interacción social. Los trastornos del neurodesarrollo se caracterizan por una alteración o variación en el crecimiento y desarrollo del cerebro, asociadas a una disfunción cognitiva, neurológica o psiquiátrica. Entre ellos: discapacidad intelectual, autismo, TDAH, esquizofrenia, trastorno bipolar, dislexia, etc.<sup>9</sup>

Han comenzado a surgir estudios directos del diagnósticos del neurodesarrollo en descendientes expuestos al SARS-CoV-2. Un metanálisis reciente de 691 descendientes expuestos al SARS-CoV-2, se evaluó prospectivamente entre los 3 y los 12 meses de edad, esto no mostró un aumento significativo en las puntuaciones totales del deterioro del desarrollo neurológico en los hijos expuestos al SARS-CoV-2 pero sí mostró un aumento significativo en el deterioro motor fino en comparación con la descendencia sin exposición al SARS-CoV-2 en el útero.<sup>10</sup>

Andrea G. Edlow, M. Sc., del *Massachusetts General Hospital* y la *Harvard Medical School* en Boston, Estados Unidos, y sus colaboradores examinaron datos de 18.355 nacimientos entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de mayo de 2021 en 8 hospitales de dos sistemas de salud en Massachusetts, Estados Unidos.

De estos nacimientos, 883 (4,8%) fueron de personas con resultados positivos en la prueba del SARS-CoV-2 durante el embarazo.

Entre los niños expuestos al SARS-CoV-2 en el útero, 26 (3%) recibieron al año de edad un diagnóstico del neurodesarrollo, incluidos los trastornos de la función motora, el habla y el lenguaje, y el desarrollo psicológico. En el grupo no expuesto al virus 1,8% recibió dicho diagnóstico.

Después de ajustar factores como la raza, el seguro, la edad materna y el parto prematuro, el grupo de la Dra. Edlow descubrió que dar positivo para SARS-CoV-2 durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de alteraciones del desarrollo neurológico a los 12 meses entre los niños, pero no entre las niñas.<sup>11</sup>

Shuffrey et al, encontraron que la exposición en el útero a la infección materna por SARS-CoV-2 no se asoció con diferencias significativas en ningún subdominio ASQ-3, independientemente del momento o la gravedad de la infección.<sup>12</sup>

La identificación de las dificultades del desarrollo psicomotor (DSM) es una dirección clave del control de la salud, ya que permite la derivación oportuna de los niños a la intervención. Considerando que la impresión clínica es poco precisa, especialmente cuando se evalúa a niños sin factores de riesgo, la Academia Americana de Pediatría recomienda el tamizaje del DSM mediante pruebas estandarizadas a los 9, 18 y 30 meses.

Existen diferentes escalas para la evaluación del DSM, algunas deben ser utilizadas por un profesional capacitado, con el consiguiente inconveniente del consumo de tiempo del especialista y de la exposición del niño a una «situación extraña», mientras que otras deben ser completadas por los padres o cuidador principal en el entorno natural del niño.

Una de las escalas de reporte es el *Ages and Stages questionnaires (ASQ)*, que fue desarrollada en la Universidad de Oregón en los años 80, y posteriormente actualizada y validada en varios países. En Estados Unidos ha ganado amplia popularidad en la última década. El ASQ consiste en una serie de cuestionarios apropiados para distintos rangos etarios, que valora 5 dominios: comunicación, motricidad fina, motricidad gruesa, resolución de problemas y relaciones interpersonales.<sup>13</sup>

El ASQ tiene baja sensibilidad pero excelente especificidad para predecir un menor rendimiento cognitivo durante los primeros años de educación escolar, siendo una buena alternativa para monitorizar el desarrollo psicomotor de niños.

La evidencia muestra que el ASQ es un instrumento preciso, rentable y fácil de usar para los padres para la detección y el seguimiento de los niños en edad preescolar. Además, el Comité Conjunto de Detección y Diagnóstico del Autismo lo recomienda para la detección temprana del autismo, así como para el seguimiento general del desarrollo y la detección y vigilancia del desarrollo en entornos de oficina. Además, la investigación muestra que el ASQ se ha utilizado con éxito para

el seguimiento y la evaluación de bebés y niños prematuros y en riesgo en la salud pública, y seguimiento de los bebés nacidos después de las tecnologías de reproducción asistida. El ASQ también se puede utilizar para enseñar a los estudiantes de medicina en la educación superior y la investigación sobre la intervención temprana. En 2006, la AAP utilizó el ASQ para evaluar el algoritmo de detección y vigilancia del desarrollo. Además, el ASQ se utilizó para determinar la prevalencia de la aparición tardía del lenguaje y para investigar el estado predictivo de las variables maternas, familiares e infantiles. Finalmente, los ASQ se han traducido y utilizado con éxito en diferentes culturas.<sup>14</sup>

Para su interpretación el ASQ-3 tiene tres áreas (blanca, gris y negra) y menciona los siguientes puntos:

- 1.- Si el puntaje total se encuentra dentro del área blanca, el puntaje del niño/a está por encima de las expectativas, y el desarrollo del niño/a parece estar bien hasta ahora.
- 2.- Si el puntaje total está dentro del área gris, el puntaje está apenas por encima de las expectativas. Proporcione actividades adicionales para ayudarle al niño/a y vigile su progreso.
- 3.- Si el puntaje total está dentro del área negra, el puntaje está debajo de las expectativas. Quizás se requiera una evaluación adicional más a fondo.<sup>15</sup>

### **Planteamiento del problema**

La infección por COVID-19 ha creado impacto a nivel mundial, 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 poblacionales.

Entre los más estudiados se encuentran los factores que favorecen su transmisión, incluyendo la forma vertical de madre a hijo y el efecto que presenta el virus en el desarrollo del recién nacido.

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 me permito hacer 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?*

### **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 neurodesarrollo.

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 neurodesarrollo de lactantes que fueron expuestos a la infección por COVID-19 en el periodo perinatal. Hasta el momento de la terminación de esta tesis en el INPer se han atendido un total de 953 mujeres embarazadas tamizadas de manera universal de las cuales 953 fueron positivas, aproximadamente una tercera parte de los hijos de estas mujeres fueron también positivos en sus primeras 24 horas de vida.

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 neurodesarrollo permitirá identificar áreas de oportunidad para la prevención, identificación e intervención oportuna en caso de ser necesario.

### **Hipótesis**

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

### **Objetivos**

#### **Objetivos generales**

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

#### **Objetivos específicos**

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

### **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” y aceptaron 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 la escala:

- 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

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:

- 1.- Previamente sana con COVID-19
- 2.- COVID-19 /Sobrepeso
- 3.- COVID-19 / Obesidad
- 4.- COVID-19 / Obesidad / Diabetes Mellitus tipo 2
- 5.- COVID-19 / Obesidad / Diabetes gestacional

6.- COVID-19 /Obesidad / Hipertensión arterial

7.- COVID-19 / Obesidad/ Preeclampsia

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

1. Pequeña para edad gestacional
2. Normal
3. Grande para edad gestacional

Se decidió hacer una búsqueda intencionada de hallazgos específicos en los estudios patológicos 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.

### **Aspectos éticos**

La presente investigación fue diseñada para cumplir con los lineamientos éticos de acuerdo al 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 Etica en Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación y el Instituto Nacional de Perinatología.

Se guardará confidencialidad en relación a los datos personales de manera que la información generada no sea vinculante a identidad.

## **Resultados**

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

De los 70 expedientes se excluyeron 40 por no contar con datos suficientes para cumplir los criterios de inclusión.

De los pacientes que se incluyeron en el estudio se obtuvo una muestra total de 30 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión.

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

La población de lactantes que se encontró en los cuestionarios fueron 18, de los cuales 12 (40%) eran hombres y 6 (60%) mujeres.

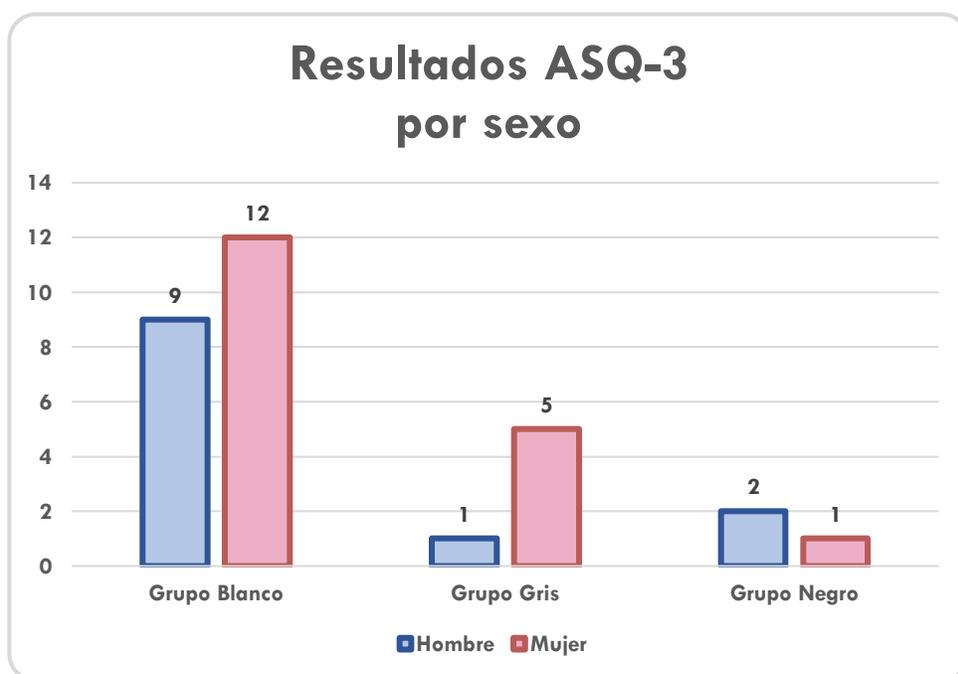
Para este estudio las edades gestacionales al nacimiento se dividieron en 4 grupos, el grupo 1 (38-39 SDG) con un total de 18 pacientes, en el grupo 2 se encontraron los pacientes de 37 SDG con un total de 7 pacientes, en el grupo 3, se incluyeron pacientes de 40 semanas de gestación con un número de 3 pacientes, finalmente en el grupo 4 se encontraron 2 pacientes de 27 y 28 SDG.

En cuanto a la edad más frecuente encontramos que los lactantes de 18 meses de edad abarcaban el grupo más grande hasta en un 36.6% ubicándose en el primer grupo.

Los pacientes evaluados fueron clasificados de acuerdo a sus resultados, en grupo blanco, gris y negro.

Fueron un total de 21 pacientes en el primer grupo (blanco), siendo el 70%. Nueve eran hombres (42.85%) y doce mujeres que representaban un 57.14%. En el grupo gris se encontró un total de seis lactantes que correspondían al 20%, de ellos uno era hombre con un porcentaje del 16.66% y cinco mujeres (83.33%). En cuanto al grupo negro se encontraron tres pacientes (10%), dos eran hombres correspondiendo el 66.66% y una mujer, 33.33% (Gráfica 1).

Gráfica 1. Distribución de resultados de ASQ-3 por sexo.



Se clasificó a las madres en grupos de acuerdo a sus comorbilidades, dando como resultado la siguiente estructura (Gráfica 2):

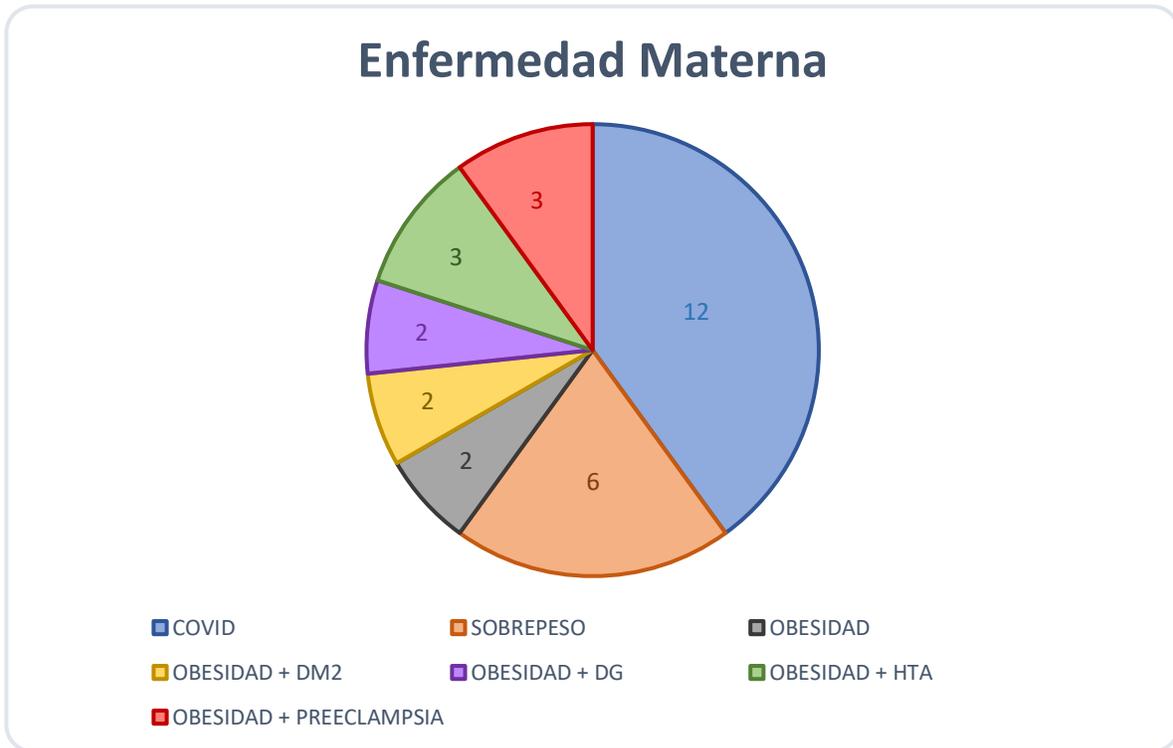
Grupo 1: Doce pacientes (40%)

Grupo 2: Seis pacientes (20%)

Grupo 3, 4 y 5: Dos pacientes que representaban el 6.66% en cada grupo.

Grupo 6 y 7: Tres pacientes en cada uno (10% en cada grupo).

Gráfica 2. Distribución por grupos por comorbilidad materna.



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

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.

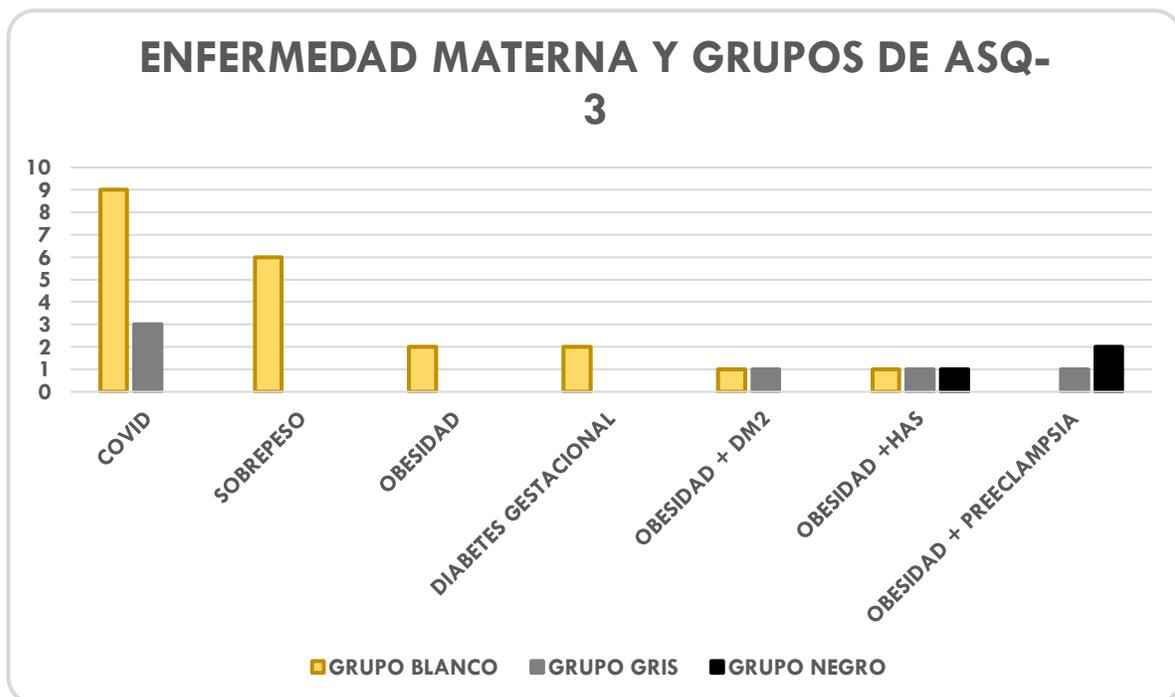
En el grupo de madres con COVID-19 y obesidad (GRUPO 3), todos los lactantes se situaron en el grupo blanco, al igual que en el grupo de las pacientes con COVID-19, obesidad y Diabetes gestacional (GRUPO 5).

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.

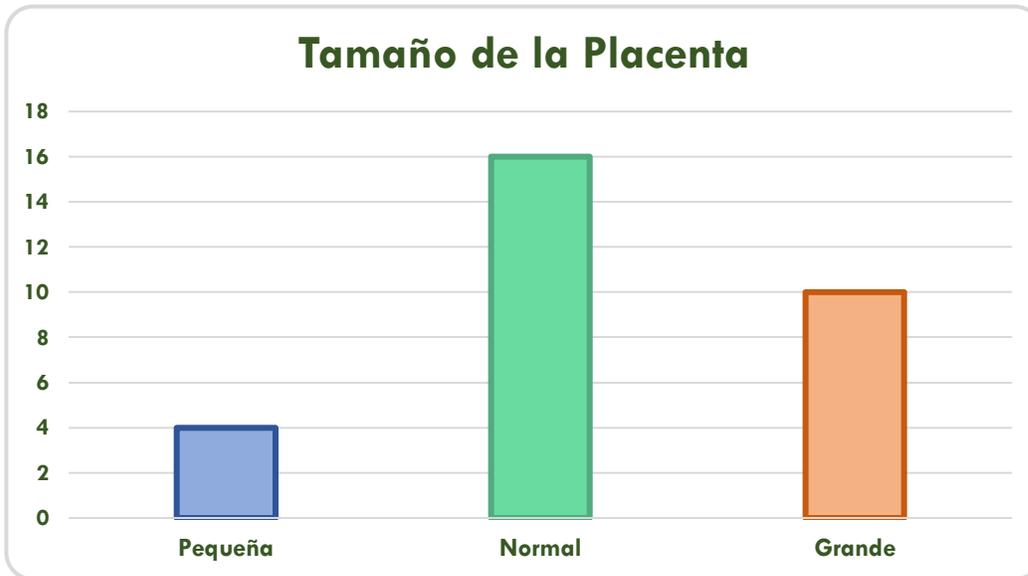
Y de las 3 pacientes del grupo con COVID-19 + Obesidad + Preeclampsia (GRUPO 7), uno en el grupo gris y dos en el grupo negro.

Gráfica 3. Relación de comorbilidad materna y resultados del ASQ-3.



En cuanto a las placentas se analizaron variantes en tamaño y morfología encontrando que 16 tenían un tamaño normal representando el 53.33% y un porcentaje del 13.33% eran placentas pequeñas (Gráfica 4).

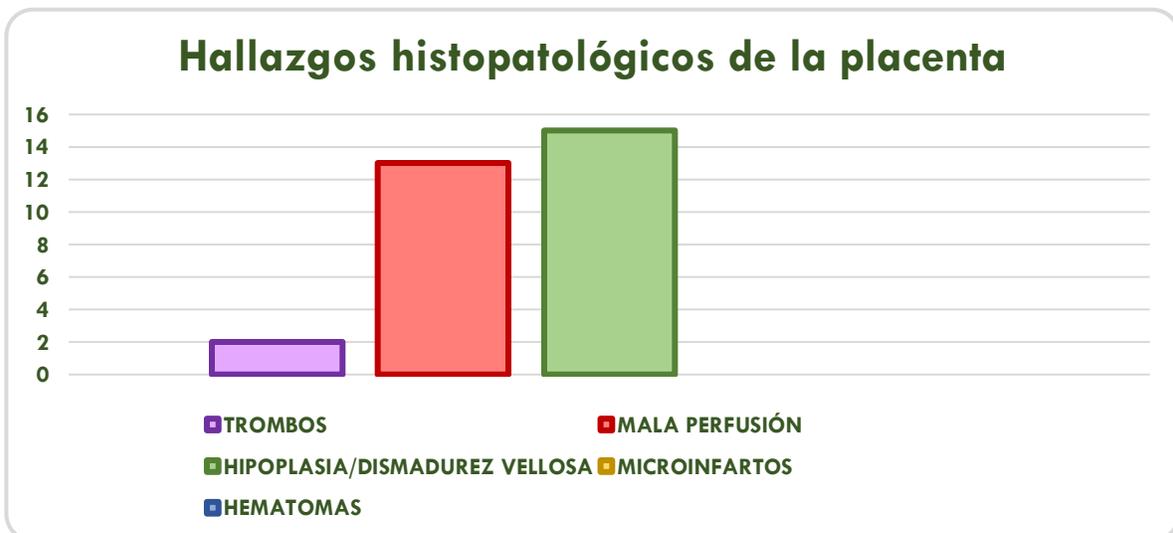
Gráfica 4. Tamaño placentario en el grupo estudiado.



En cuanto a la variedad histológica 15 presentaban hipoplasia vellosa (dismadurez vellosa), cabe mencionar que en 2 placentas se encontraron trombos y en 13 placentas se encontraron datos de mala perfusión (Gráfica 5).

Se evaluaron también microinfartos y hematomas sin embargo no se encontraron estos hallazgos en nuestros resultados.

Gráfica 5. Variedad histopatológica en la placenta de las mujeres estudiadas.



Finalmente se detectó que de nuestra población estudiada, hijos de madres con prueba SARS-CoV-2 positiva, 21 lactantes tuvieron prueba negativa, los cuales

se encontraron en los siguientes grupos de acuerdo al resultado del ASQ-3 (Gráfica 6 y 7) :

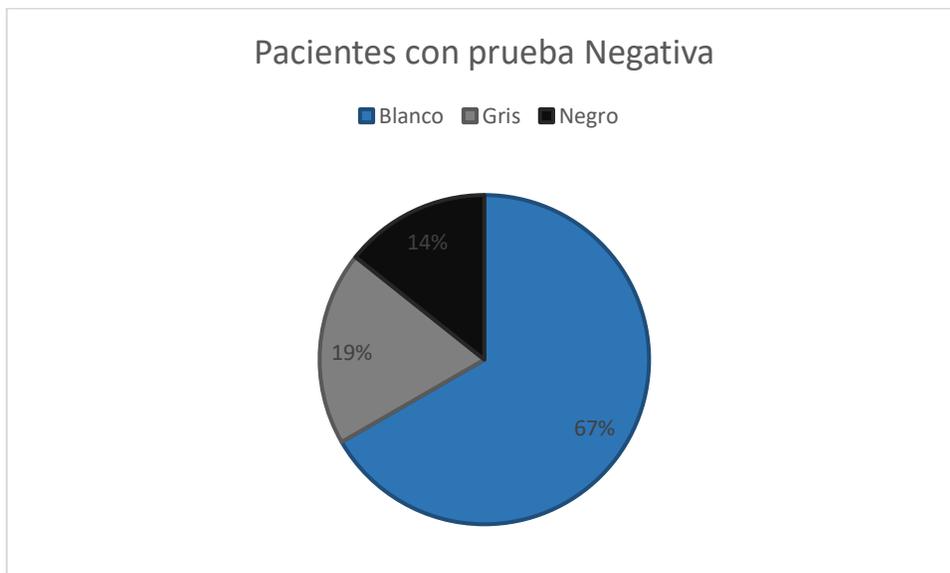
Grupo blanco: 14 (66.6%)

Grupo gris: 4 (19%)

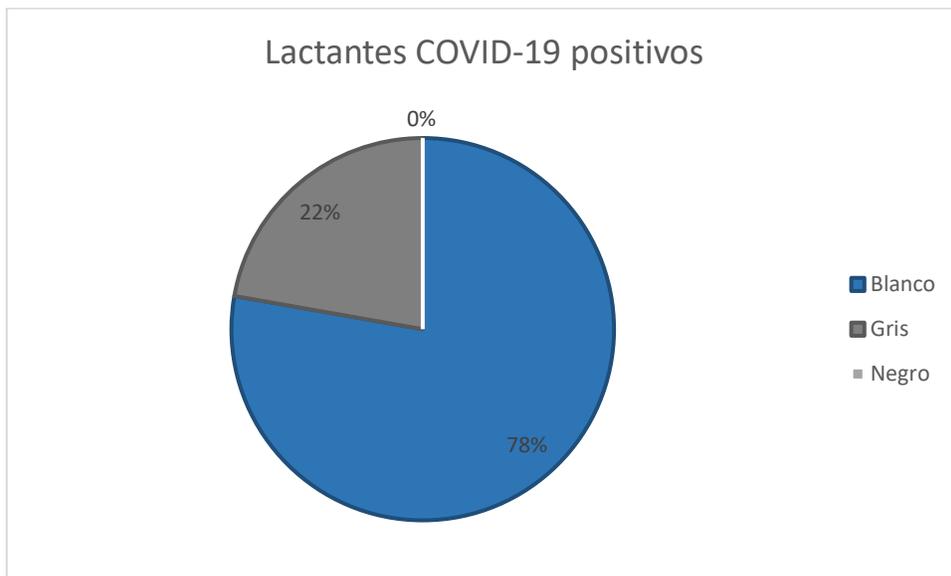
Grupo negro: 3 (14%)

De los lactantes con prueba positiva se encontraron 9 pacientes de los cuales 7 (77.7%) entraron en el grupo blanco y 2 (22.2%) en el grupo gris.

Gráfica 8. Resultados de ASQ-3 en lactantes con prueba negativa para COVID.



Gráfica 9. Resultados de ASQ-3 en lactantes con prueba positiva para COVID.



## Discusión

Durante la elaboración de esta tesis se obtuvo una muestra total de 70 pacientes de los cuales se excluyeron 40 por no contar con los criterios de inclusión. Del total de sujetos de estudios que se incluyeron en este trabajo encontramos que la población prevaleciente en nuestro instituto fue de sexo femenino, siendo el 60% mujeres y el 40% masculino. La edad gestacional predominante al nacimiento en nuestro estudio fue 38-39 semanas de gestación representada por un 67% de los participantes.

De acuerdo a la literatura una prueba positiva para SARS-CoV-2 durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de diagnóstico neurológico desfavorable a los 12 meses entre los niños, pero no entre las niñas<sup>11</sup>, lo cual coincide con nuestros resultados al encontrar en el grupo blanco de acuerdo al test ASQ-3 mayor población mujer (12 pacientes) comparado con 9 hombres.

Sin embargo en el grupo gris donde apenas el puntaje se encuentra arriba de las expectativas predominó el sexo femenino, Solo un 10% se ubicó en el área negra. El tamaño de muestra es pequeño para poder evaluar estadísticamente nuestra información pero el encontrar lactantes en el grupo gris o negro implica que probablemente existe un grupo expuesto a COVID-19 en el periodo perinatal que podría requerir alguna intervención y un seguimiento más estrecho.

En el caso de las madres que presentaban enfermedades crónicas asociadas a COVID-19, como fue el caso de hipertensión y preeclampsia que cursan con alteraciones en la vasculatura y el endotelio, así como alteraciones metabólicas en donde incluimos la obesidad, las pacientes tuvieron hijos con pobres resultados en el test ASQ-3 colocándose en el área negra. No podemos inferir que la relación de SARS-CoV-2 con enfermedades del endotelio produzcan alteraciones en el neurodesarrollo a partir de este estudio pero el hecho de encontrar alteraciones con el cuestionario en esta población genera una alerta sobre la necesidad de dar seguimiento más cercano a lactantes expuestos a SARS-CoV-2 en el periodo perinatal y enfermedades asociadas como las estudiadas en este proyecto. Se buscará la forma de invitar a las mujeres con estos resultados a presentarse a una evaluación clínica más dirigida y determinar la necesidad de intervenciones en el grupo.

En cuanto a las características placentarias se encontró con mayor frecuencia hipoplasia vellosa o dismadurez vellosa en la mitad de las placentas analizadas, la literatura menciona alteraciones placentarias con depósito difuso de fibrina perivellosa con infarto e intervelloritis aguda y crónica<sup>8</sup>, sin embargo nuestros resultados resultan difíciles de contextualizar a partir de la información obtenida.

## **Conclusión**

Existen posibles alteraciones en el neurodesarrollo de lactantes expuestos a SARS-CoV-2 en el periodo perinatal de acuerdo al cuestionario ASQ-3, especialmente en los hijos de madres con enfermedades crónicas y/o preeclampsia asociadas en el mismo periodo. Es importante dar un seguimiento más estrecho a fin de identificar posibles alteraciones que requieran intervenciones para permitir a estos seres humanos desarrollar todo su potencial.

## Bibliografía

1. García H. COVID-19 en recién nacidos. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. 2020 [citado el 17 de junio de 2023];87(4):123–5.
2. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2022;35(8):1619–22.
3. Macías-Avilés HA. Manejo del neonato sospechoso e infectado en la UCIN. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2020 [citado el 17 de junio de 2023];41(S1):101–8.
4. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska TV, Tumanovska LV, Xi L. Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2020 [citado el 17 de junio de 2023];41(12):1539–46.
5. Wagner Grau P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno: Rol del hierro intracelular. *Acta médica peru* [Internet]. 2011 [citado el 17 de junio de 2023];28(3):163–8.
6. Wagner Grau P. Factor HIF-1 inducido por hipoxia y sensibilidad al oxígeno. Papel del hierro intracelular. *Acta Med Perú* [Internet]. 28 de septiembre de 2011 [citado el 17 de junio de 2023];28(3):163-8.
7. Covid-19, la principal causa de muerte materna en México este año: OPS [Internet]. *Forbes México*. 2021 [citado el 17 de junio de 2023]
8. Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol* [Internet]. 2021;16(1):88.
9. Hamilton J. COVID during pregnancy may alter brain development in boys. *NPR* [Internet]. el 18 de abril de 2023 [citado el 17 de junio de 2023]
10. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Haneuse S, Kaimal AJ, Perlis RH. Sex-specific neurodevelopmental Outcomes among offspring of mothers with SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023 [citado el 17 de junio de 2023];6(3):e234415.

11. Remaly J. COVID-19 en el embarazo puede afectar el neurodesarrollo de los niños [Internet]. Medscape. 2023 [citado el 17 de junio de 2023].
12. 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 [Internet]. Org.ar. [citado el 17 de junio de 2023].
13. Schonhaut B L, Pérez R M, Castilla F AM, Castro M S, Salinas A P, Armijo R I. Predictive value of Ages & Stages Questionnaires for cognitive performance at early years of schooling. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2017 [citado el 17 de junio de 2023];88(1):28–34.
14. Singh A, Yeh CJ, Boone Blanchard S. Ages and Stages Questionnaire: a global screening scale. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2017 [citado el 17 de junio de 2023];74(1):5–12.
15. Squires J, Bricker D. Ages & stages questionnaires®, third edition. PsycTESTS Dataset. American Psychological Association (APA); 2012.