



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO EN INFANTES
NACIDOS DE MADRES INFECTADAS POR EL VIRUS
SARS-COV-2 EN DOS HOSPITALES DE LIMA, PERÚ

EVALUATION OF NEURODEVELOPMENT IN INFANTS
BORN FROM MOTHERS INFECTED BY THE SARS-COV-2
VIRUS IN TWO HOSPITALS IN LIMA, PERU

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

Paolo Giancarlo Asencios Aquino

Carlos Andrés Ruiz Sánchez

ASESORA

Dra. Judith Raquel Vila Paucarcaja

LIMA - PERÚ

2022

JURADO

Presidente: Dr. Rosendo Daniel Guillen Pinto
Vocal: Dr. Martin Arturo Tipismana Barbaran
Secretario: Dr. Iván Orlando Espinoza Quinteros

Fecha de Sustentación: 16 de setiembre de 2022

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESORA

Dra. Judith Raquel Vila Paucarcaja

Departamento Académico de Neuropediatría

ORCID: 0000-0002-9702-7239

DEDICATORIA

Para todas las personas involucradas en esta investigación.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirnos llegar a este momento.

A nuestros padres que nos brindaron el apoyo para concretar nuestros sueños.

A nuestra asesora, la Dra. Judith Vila Paucarcaja por su apoyo incondicional, su tiempo, su paciencia y la fe en el proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este proyecto fue autofinanciado por los investigadores.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	2
III. MATERIALES Y MÉTODOS	3
IV. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	5
V. ASPECTOS ÉTICOS	7
VI. RESULTADOS	7
VII. DISCUSIÓN	8
VIII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	13
IX. CONCLUSIONES	14
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14
XI. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	20
ANEXOS	

RESUMEN

Las infecciones intrauterinas tienen un impacto en el neurodesarrollo del feto. Se considera al virus SARS-CoV-2 como un agente capaz de desencadenar una infección intrauterina, mas no un síndrome congénito. Además, se desconoce el compromiso en el neurodesarrollo que este virus pueda tener sobre los niños.

Objetivo: Describir el neurodesarrollo de niños menores de 6 meses hijos de madres con infección por el virus SARS-CoV-2. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio secundario de tipo descriptivo, transversal utilizando la base ZIKAlliance (SIDISI 203249). Se tuvo acceso solamente a los datos de peso, talla, perímetro cefálico, puntajes del Cuestionario de Edades y Etapas Tercera Edición (ASQ-3) y resultados de ecografías cerebrales. Se clasificaron en 3 grupos: Grupo A (0 a 2 meses), Grupo B (2 a 4 meses) y Grupo C (4 a 6 meses). **Resultados:** Fueron seleccionados 90 niños de los cuales 78 nacieron a término, 10 pretérmino y 2 postérmino. 54% (49/90) fueron mujeres. El 11.1% (8/72) fue microcéfalo y 5.6% (4/72) macrocéfalo. Los puntajes para las esferas de comunicación, motor grueso, motor fino, resolución de problemas y socio-individual para el grupo A fueron 45.7, 50.9, 47.4, 44.0 y 47.3; para el grupo B 50.2, 50.2, 50.2, 48.8 y 48.6, y para el grupo C 55.4, 51.8, 53.9, 56.4 y 53.9, respectivamente. El 25.3% (18/71) tuvo un hallazgo anormal en la ecografía cerebral siendo el más frecuente (9/18) el espacio subaracnoideo amplio. **Conclusiones:** La vigilancia del neurodesarrollo en niños menores de 6 meses de edad con ASQ-3 post exposición perinatal a SARS-CoV 2 no mostró retrasos del desarrollo en ninguna esfera.

Palabras clave: Neurodesarrollo, SARS-CoV-2, infección congénita

ABSTRACT

Intrauterine infections have an impact on the neurodevelopment of the fetus. The SARS-CoV-2 virus is considered to be an agent capable of triggering an intrauterine infection, but not a congenital syndrome. In addition, the compromise in neurodevelopment that this virus may have on children is unknown. **Objective:** To describe the neurodevelopment of children under 6 months of age born to mothers with SARS-CoV-2 virus infection. **Materials and methods:** A descriptive, cross-sectional secondary study was carried out using the ZIKAlliance database (SIDISI 203249). Data on weight, height, head circumference, scores from the Ages and Stages Questionnaire Third Edition (ASQ-3) and brain ultrasound results were accessed. They were classified into 3 groups: Group A (0 to 2 months), Group B (2 to 4 months) and Group C (4 to 6 months). **Results:** 90 children were selected, of which 78 were born at term, 10 preterm and 2 post-term. 54% (49/90) were women. 11.1% (8/72) were microcephalic and 5.6% (4/72) macrocephalic. The scores for the domains of communication, gross motor, fine motor, problem solving and socio-individual for group A were 45.7, 50.9, 47.4, 44.0 and 47.3; for group B 50.2, 50.2, 50.2, 48.8 and 48.6, and for group C 55.4, 51.8, 53.9, 56.4 and 53.9, respectively. 25.3% (18/71) had an abnormal finding on brain ultrasound, the most frequent (9/18) being the wide subarachnoid space. **Conclusions:** Neurodevelopmental surveillance in children younger than 6 months of age with ASQ-3 post perinatal exposure to SARS-CoV 2 did not show developmental delays in any domain.

Keywords: Neurodevelopment, SARS-CoV-2, congenital infection

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones intrauterinas tienen un impacto en el neurodesarrollo y representan una de las causas principales de discapacidad permanente en los niños a nivel mundial. El nivel de compromiso del neurodesarrollo dependerá del agente infeccioso, el trimestre de la gestación en que sucede la infección, la genética, entre otros factores. Se ha descrito la asociación de estos agentes infecciosos con anomalías cerebrales que se manifiestan como parálisis cerebral, epilepsia, discapacidad intelectual y trastornos del neurodesarrollo (1).

La infección por el virus SARS-CoV-2 fue notificada a finales del año 2019. En ese entonces, no se había estudiado cómo este agente podría afectar al embarazo. Actualmente, se considera al virus SARS-CoV-2 como un agente capaz de desencadenar una infección intrauterina, mas no un síndrome congénito (2, 3) y se desconoce por qué los niños, particularmente los neonatos, presentan síntomas menos severos que los adultos, incluyendo a las manifestaciones neurológicas, a pesar de ello, no se debe subestimar el impacto que este virus puede tener sobre el neurodesarrollo (4).

Según el Manual para la Vigilancia del Desarrollo Infantil (0 - 6 años) en el Contexto de AIEPI (2da Edición) existen dos signos de alerta en la evaluación del niño: las alteraciones fenotípicas y las alteraciones del perímetro cefálico (5). Además, el estado nutricional es otro factor asociado al desarrollo infantil. Se conoce que la desnutrición en los menores de 2 años puede afectar alguna etapa del desarrollo del cerebro de forma permanente (6).

Para Medina et al, el neurodesarrollo es un proceso dinámico entre el niño y el medio ambiente para conseguir la maduración del sistema nervioso y así desarrollar funciones cerebrales (7). Contamos con múltiples herramientas de monitoreo para valorar el desarrollo del niño, siendo la escala Bayley la recomendada a nivel mundial (8). A nivel nacional, el Test Peruano de Evaluación del Desarrollo del Niño cuenta con una alta sensibilidad (88%) y baja especificidad (70%). Sin embargo, estas herramientas requieren entrenamiento previo, presencialidad y un tiempo estimado mayor o igual a 30 minutos para poder aplicarlas. Por su parte, el ASQ-3 es una herramienta útil por su capacidad para aplicarse por vía remota y por su corta duración de 15 minutos (9,10).

Debido a la información limitada a nivel global acerca del neurodesarrollo en niños nacidos de madres infectadas por el virus SARS-CoV-2, consideramos relevante realizar el presente estudio.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general:

Describir el neurodesarrollo de niños menores de 6 meses hijos de madres con infección por el virus SARS-CoV-2.

2.2. Objetivos específicos:

- Describir el neurodesarrollo a partir de las esferas motora fina, motora gruesa, comunicación, resolución de problemas y socio individual a través del ASQ-3 en niños menores de 6 meses hijos de madres con infección por el virus SARS-CoV-2.

- Describir el crecimiento craneal a través de la medición del perímetro cefálico en niños menores de 6 meses hijos de madres con infección por el virus SARS-CoV-2.
- Describir los hallazgos de ecografías cerebrales en niños menores de 6 meses hijos de madres con infección por el virus SARS-CoV-2.
- Describir el estado nutricional a través de los datos de peso, talla y edad en niños menores de 6 meses hijos de madres con infección por el virus SARS-CoV-2.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño de estudio

Estudio secundario descriptivo, transversal tipo serie de casos realizado a partir de la base ZIKAlliance (SIDISI 203249).

3.2. Población de estudio

Se trabajó con los datos del proyecto ZIKAlliance cuyo objetivo principal fue identificar, describir y cuantificar el espectro de anomalías de infantes nacidos de mujeres infectadas por el virus SARS-CoV-2. Dicho estudio fue financiado por el consorcio multinacional ZIKAlliance dirigido por el instituto nacional de salud de Francia. Incluyó a niños nacidos de madre infectada por el SARS-CoV-2 (infección confirmada por PCR o por anticuerpos) y ellas debían ser mayores de 18 años con capacidad de otorgar consentimiento informado. Su criterio de exclusión fue ser gestante menor de 18 años. El enrolamiento empezó desde el 1 de octubre del 2020

hasta el 11 de agosto del 2021 y se desarrolló en la población urbano marginal asignada al Hospital Cayetano Heredia y al Hospital de Apoyo de Carabayllo.

3.3. Criterios de inclusión

- Niño menor de 6 meses de edad.
- Niño con primera evaluación neuropediátrica registrada.
- Niño que tenga datos completos del ASQ-3.

3.4. Criterios de exclusión:

- Niño con otra infección intrauterina confirmada.

3.5. Muestra:

Este estudio no contó con un cálculo muestral porque se analizaron todos los datos de niños menores de 6 meses de la base local de ZIKAlliance.

3.6. Variables:

Se desarrolló en una tabla de operacionalización de variables (Anexo 1) y otra de definición estandarizada de variables (Anexo 2).

3.7. Herramienta:

Cuestionario de Edades y Etapas Tercera Edición (ASQ-3): El ASQ-3 es una herramienta de monitoreo que nos permite evaluar 5 esferas del desarrollo infantil: comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina,

resolución de problemas y socio-individual. En total consta de 30 preguntas con 3 posibles respuestas. Cuando la respuesta sea Sí se otorga 10 puntos, si la respuesta es A veces se otorga 5 puntos y de ser la respuesta No se otorga 0 puntos. El puntaje mínimo para cada área es de 0 y el puntaje máximo para cada área es de 60. El cuestionario puede ser aplicado por un evaluador sin entrenamiento o ser autoreportado por los padres y no necesita examen físico presencial del infante. Se aplica entre las edades de 1 mes y 66 meses. Se tienen 2 puntos de corte (2 DE para el punto inferior y 1 DE para el superior) que dividen 3 zonas donde se puede clasificar al niño evaluado: zona de riesgo, zona de monitoreo y zona sin alteración. En la zona de riesgo se ubican los puntajes menores al punto de corte inferior y los niños presentan dificultades que requieren derivación a un especialista lo más pronto posible. Estar entre los 2 puntos de corte corresponde a la zona de monitoreo donde se deberían proporcionar pautas de estimulación y una atención oportuna para prevenir el retraso en el desarrollo. Estar por encima del punto de corte superior significa ubicarse en la zona sin alteración, es decir, estar dentro de las expectativas. (Anexo 3)

IV. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

4.1. Escenario de estudio:

El investigador principal del proyecto ZIKAlliance nos otorgó el acceso a la base de datos que se encuentra almacenada en REDcap. Sus datos fueron recolectados por médicos de campo del proyecto de manera presencial o

remota (telefónica). Realizaron una evaluación neuropediátrica, seguida de una ecografía cerebral y la aplicación del ASQ-3.

4.2. Plan de análisis:

Se realizó una exploración de la base ZIKAlliance donde solamente se tuvo acceso a los datos de edad gestacional al nacimiento, sexo, peso, talla, perímetro cefálico, puntajes del ASQ-3 y resultados de ecografías cerebrales. Se identificaron los datos incompletos y no plausibles. Se aplicó un sistema de doble digitación sobre los datos completos con el fin de crear una nueva base y así culminó la limpieza de datos. Se clasificaron los datos en 3 grupos: Grupo A (0 a 2 meses), Grupo B (2 a 4 meses) y Grupo C (4 a 6 meses). Los puntajes del ASQ-3 fueron comparados con los puntos de corte validados para nuestra población. El perímetro cefálico fue descrito como microcefalia, normocefalia y macrocefalia. Los hallazgos ecográficos fueron descritos como normales o anormales. El estado nutricional fue descrito como desnutrición aguda (P/T), desnutrición crónica (T/E) y desnutrición global (P/E). Finalmente, se utilizó el programa STATA v17.0 para el análisis descriptivo de los datos.

4.3. Análisis descriptivo:

Las variables cuantitativas (edad gestacional al nacimiento, perímetro cefálico, peso, talla) fueron categorizadas y expresadas en porcentajes. Se analizó la variable cuantitativa del ASQ-3 mediante una medida de tendencia central como la media. Las variables cualitativas (sexo y

ecografía cerebral) se reportaron como porcentajes. Se utilizaron tablas de doble entrada para describir los resultados.

V. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación con seres humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. La medida que se aplicó para asegurar la confidencialidad de la información fue la anonimización, quiere decir que se trabajó únicamente con códigos y se eliminó los identificadores.

VI. RESULTADOS

Los datos analizados corresponden a 90 niños quienes fueron clasificados en 3 grupos: Grupo A (n=57), Grupo B (n=19) y Grupo C (n=14).

La edad promedio para el grupo A fue de 1 mes con 8 días (\pm 9 días), para el grupo B fue de 3 meses con 7 días (\pm 22 días) y para el grupo C fue de 5 meses con 4 días (\pm 23 días). El 46% (41/90) de los participantes fueron del sexo masculino y el 54% (49/90) del sexo femenino. El 11.1% (10/90) fueron pretérminos, el 86.7% (78/90) a términos y el 2.2% (2/90) post términos. Todos los prematuros fueron pretérminos tardíos. (Tabla 1)

Los puntajes para las esferas de comunicación, motor grueso, motor fino, resolución de problemas y socio-individual para el grupo A fueron 45.7, 50.9, 47.4, 44.0 y 47.3; para el grupo B 50.2, 50.2, 50.2, 48.8 y 48.69, y para el grupo C 55.4, 51.8, 53.9, 56.4 y 53.9, respectivamente. (Tabla 2).

El 83.3% (60/72) fueron normocéfalos, el 11.1% (8/72) microcéfalos y el 5.6% (4/72) macrocéfalos. De los 8 participantes con microcefalia, 5 se encontraron en el grupo A (2 con microcefalia identificada al nacer y 3 con desnutrición al momento de la evaluación), 1 se encontró en el grupo B (con desnutrición al momento de la evaluación) y 2 se encontraron en el grupo C (1 de ellos con desnutrición al momento de la evaluación, y el otro fue eutrófico y normocéfalo al nacimiento). De los 4 participantes con macrocefalia, 3 pertenecieron al grupo A y 1 al grupo B. (Tabla 1)

Fueron registradas 71 ecografías cerebrales, de las cuales 18 presentaron hallazgos anormales siendo el espacio subaracnoideo amplio el más frecuente (9/18), seguido de la vasculopatía lenticuloestriada (6/18), el quiste de plexo coroideo (2/18) y la hipoplasia del cuerpo calloso (1/18). (Tabla 3)

Con respecto al P/T se encontró que un 8.54% (7/82) estaba en desnutrición aguda y otro 8.54% (7/82) en sobrepeso. Acerca de la T/E se encontró que el 9.52% (8/85) estaba en rangos de desnutrición crónica. En el P/E se encontró que el 13.09% (11/84) estaba en rangos de desnutrición global. (Tabla 4)

VII. DISCUSIÓN

El neurodesarrollo es un proceso esencial en la vida del niño, la vida intrauterina y los primeros 12 meses de vida son etapas críticas para el desarrollo normal del cerebro. Existen diversos factores de riesgo prenatales que pueden influir negativamente en el neurodesarrollo, como la edad materna temprana o tardía, controles prenatales insuficientes, infecciones intrauterinas, diabetes, abuso de sustancias, enfermedad tiroidea, nivel socioeconómico bajo, ruptura prematura

de membranas, entre otros. Mientras que los factores de riesgo perinatales incluyen prematuridad, bajo peso al nacer, desnutrición, microcefalia, distrés respiratorio, sepsis, hipoglicemia, lactancia materna inadecuada, entre otros (7,11). Demestre et al. encontraron que la prematuridad tardía es una variable asociada significativamente al riesgo de déficit motor (OR 3.68 IC del 95%, $p=0.03$) comparado con los recién nacidos a término. Nosotros describimos prematuros tardíos sin déficit motor (12).

El ASQ-3 es una herramienta universalmente aplicada en distintos estudios por su practicidad. Carlos-Oliva et al. aplicaron el ASQ-3 en una población con un promedio de edad de 18 meses encontrando que el 45% (188/415) no se encontraba dentro de las expectativas para su edad, por ello se aplicaron intervenciones oportunas con evaluaciones neurológicas, pautas de estimulación, entre otras, reportando una proporción del 7% con afectación del neurodesarrollo en una segunda evaluación con el ASQ-3 realizada a los 12 meses (9). Esto nos indica que la detección temprana usando el ASQ-3 permite la intervención precoz para recuperar el desarrollo de los niños. Shuffrey et al. quienes reportaron en su cohorte que no existían retrasos en el neurodesarrollo en los 255 niños expuestos a SARS-CoV-2 durante la gestación a los que se les aplicó el ASQ-3 a los 6 meses, así también al comparar el grupo control que no había estado expuesto al virus durante pandemia con una cohorte histórica previa a la pandemia, notaron disminuciones en los promedios de los puntajes para las esferas motriz gruesa (-5.6, 95% IC, $p<0.005$), motriz fina (-6.6, 95% IC, $p<0.005$) y socio personal (-3.7, 95% IC, $p<0.05$) en el grupo que fue criado durante la pandemia. Esto sugirió que el nacimiento durante la pandemia, sin la

necesidad de estar expuestos al virus, estaba asociado a un incremento del riesgo de retraso del desarrollo infantil posiblemente por la limitación de estímulos (13). De igual manera, Imboden et al. recomendaron dar una mayor atención en los procesos de tamizaje de comunicación y promoción de habilidades de lenguaje a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses aplicando el ASQ-3 en aquellos niños que nacieron y fueron criados durante la pandemia del SARS-CoV-2 debido al potencial que esta pudo tener sobre el neurodesarrollo infantil a través de la limitación de estímulos durante el periodo de confinamiento (14). Ayed et al. realizaron una cohorte prospectiva de 298 niños nacidos de madres infectadas por el virus SARS-Cov-2 reportando que el 10% tuvieron retraso en el desarrollo aplicando el ASQ-3 a los 12 meses (15). A diferencia de ellos, nuestros datos indicaron que los promedios de los puntajes estaban por encima del punto de corte superior indicando que todos los grupos se encontraban en la zona sin alteración, es decir, dentro de las expectativas para las cinco esferas evaluadas, lo cual podría deberse a varios factores como el nivel educativo del padre, madre o cuidador, la posibilidad de evaluar niños sin exposición real a SARS-CoV-2, el tamaño muestral pequeño, las limitaciones propias de la comunicación telefónica al momento de dar respuesta a las preguntas realizadas por el entrevistador o quizás porque el riesgo de retraso en el desarrollo en infantes nacidos de madres infectadas por SARS-CoV-2 no es diferente al de la población sin exposición a dicho virus.

El perímetro cefálico (PC), el cual es una representación del crecimiento cerebral, fue un factor importante a considerar al momento de evaluar el neurodesarrollo. Sicard et al. señalaron que existe una correlación entre

microcefalia al nacimiento y un subóptimo neurodesarrollo en los siguientes 2 años para pacientes prematuros cuyo OR fue de 1.7 (95% CI 1.4-2) (16). Tuvimos 12 participantes con PC en rangos anormales siendo 8 los que tenían microcefalia y 4 macrocefalia. Santos et al. reportaron un 2.5% de microcefalia al nacimiento en la región de Lima durante el periodo del 2005 al 2013, mientras que nosotros encontramos un 11.1% en menores de 6 meses (17). Al respecto, no se ha descrito asociación de microcefalia en neonatos expuestos a SARS-Cov-2 a diferencia de la exposición al virus Zika. Esta observación podría explicarse debido a que de los 8 microcéfalos, 4 se encontraban desnutridos al momento de la evaluación dando a entender que el aporte nutricional tiene repercusiones en el neurodesarrollo de los niños, 3 tuvieron microcefalia desde el nacimiento lo cual se pudo deber a un retraso en el crecimiento intrauterino cuya etiología no fue analizada por falta de acceso a los datos prenatales y 1 presentó las dos alteraciones previamente mencionadas. Por otro lado, los niños con macrocefalia fueron normocéfalos al nacimiento y no tuvieron datos ecográficos que señalen hidrocefalia.

La ecografía cerebral es una herramienta para el diagnóstico y seguimiento de patologías del neonato. Este método de apoyo al diagnóstico es menos invasivo y se considera la primera opción para evaluar a corto y mediano plazo alguna complicación que pueda presentar un recién nacido prematuro (18). Encontramos que la principal anomalía fue el incremento del espacio subaracnoideo, éste se puede considerar como benigno o como un estado potencialmente patológico siendo una causa de macrocefalia el cual clínicamente se expresa como un retraso del desarrollo de lenguaje y motor (19). Por otro lado,

la vasculopatía lenticuloestriada (VLE) fue otra anomalía que se encontró en 6 pacientes (8.4%). Diversos estudios se publicaron a lo largo de estos años para esclarecer si la VLE es un hallazgo normal o potencialmente patológico. Se ha descrito que esta condición es un hallazgo común durante la ecografía cerebral de rutina en la evaluación del recién nacido (20). Mientras que para Robinson et al. en su revisión sistemática sobre el neurodesarrollo en prematuros con VLE obtuvieron resultados inconsistentes (21). En tercer lugar, los quistes de plexo coroideo (QPC) fueron encontrados en 2 pacientes (2.8%). El QPC es considerado una anomalía congénita común del plexo coroideo que se ubica en el cuerpo del plexo y que en ocasiones puede protruir a la cavidad ventricular. DiPietro et al. reportaron que los QPC encontrados en la ecografía prenatal no suponían una amenaza para el crecimiento y desarrollo de aquellos fetos (22). Por último, la hipoplasia del cuerpo caloso (HCC) se encontró en 1 participante (1.7%). Esta condición se define como la presencia del cuerpo caloso, pero con un grosor disminuido lo que limita su correcta funcionalidad. D'Ambrosio et al. reportaron que de 48 participantes el 33% de los pacientes con HCC tuvieron un desarrollo neurológico normal, sin embargo, hizo énfasis en realizar estudios subsecuentes sobre el tema (23, 24).

Por último, la evaluación del estado nutricional fue un factor importante para valorar el neurodesarrollo, sobre todo durante los primeros 2 años de vida (7). Gómez et al. señalaron que para una población de 7513 niños entre 2 a 5 meses de edad, el 0.8% estuvo con desnutrición aguda, el 2.2% con desnutrición crónica y el 0.3% con desnutrición global para la región de Lima en el año 2012 (25), mientras que el presente estudio obtuvo porcentajes mayores. Sin embargo,

se necesita un estudio prospectivo con un tamaño muestral mayor para calcular la prevalencia de desnutrición e identificar las causas de esta. Una explicación para nuestros resultados puede ser la inadecuada técnica de lactancia no corregida con actividades educativas por el personal de salud posiblemente relacionado al seguimiento inadecuado de los neonatos y lactantes menores. Por otra parte, no contamos con los datos de información nutricional prenatal lo cual supone un posible factor confusor. Mamani et al. realizaron un estudio de prevalencia de desnutrición en menores de 6 meses de edad durante el periodo del 2017 donde reportaron una proporción de desnutrición aguda, crónica y global del 8.5%, 8.8% y 9.2% respectivamente, similares a nuestros resultados (26). Para McCarthy et al. los países en vías de desarrollo presentan tasas de desnutrición más elevadas que los países de primer mundo debido a los determinantes de la salud (27). En el caso de este estudio se debe considerar que se realizó a partir de los datos de establecimientos de salud con poblaciones urbano marginales asignadas cuyos ingresos económicos son reducidos y ello podría explicar la proporción de desnutrición que encontramos. Por ello, se debe hacer énfasis en la lactancia materna exclusiva, considerada como factor protector para disminuir el riesgo de retraso en el desarrollo, desnutrición y obesidad infantil, como principal fuente de aporte calórico proteico para el desarrollo integral del niño durante los primeros 6 meses de vida.

VIII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Entre las limitaciones de nuestro estudio tenemos a su naturaleza descriptiva que no permite plantear asociaciones entre las variables. Por otra parte, se emplearon

pruebas de anticuerpos para determinar la infección por SARS-CoV-2, cuya sensibilidad y especificidad son menores, debido a la poca accesibilidad a las pruebas moleculares en el momento en que fueron enroladas las gestantes al proyecto ZIKAlliance (28).

En contraste, la fortaleza de este estudio fue su realización en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 a pesar del acceso restringido a la atención médica presencial especializada en nuestro país.

Como recomendación proponemos el uso del ASQ-3 como herramienta de monitoreo para la evaluación del desarrollo del niño en la consulta pediátrica debido a su fácil aplicación presencial o remota. Así mismo proponemos realizar estudios de seguimiento con controles cada 6 meses hasta los 2 años de edad con la finalidad de analizar asociaciones entre el virus SARS-CoV-2 y el neurodesarrollo.

IX. CONCLUSIONES

La vigilancia del neurodesarrollo antes de los 6 meses de edad con ASQ-3 post exposición perinatal a SARS-CoV 2 no mostró retrasos del desarrollo en ninguna esfera.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ostrander B, Bale JF. Chapter 6 - Congenital and perinatal infections. In: de Vries LS, Glass HC, editors. Handbook of Clinical Neurology: Elsevier; 2019; 133-153.

2. Fernandes GM, Motta F, Sasaki LMP, Silva ÂD, Miranda AM, Carvalho AO, et al. Pregnancy Outcomes and Child Development Effects of SARS-CoV-2 Infection (PROUDEST Trial): Protocol for a Multicenter, Prospective Cohort Study. *JMIR Res Protoc* 2021; 10(4):e26477.
3. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol* 2020; 39(3):246-250.
4. Stafstrom CE, Jantzie LL. COVID-19: Neurological Considerations in Neonates and Children. *Children (Basel)* 2020; 7(9):133.
5. Figueiras AC, Neves De Souza, Isabel Cristina, Ríos VG, Benguigui Y. MANUAL PARA LA VIGILANCIA DEL DESARROLLO INFANTIL (0-6 AÑOS) EN EL CONTEXTO DE AIEPI [Internet] Segunda edición Washington: OPS; 2011 [citado 7 de julio 2022] 57 p.
6. Luna Hernández JA, Hernández Arteaga I, Rojas Zapata AF, Cadena Chala MC. Estado nutricional y neurodesarrollo en la primera infancia. *Revista Cubana de Salud Pública* 2018; 44(4):169-185.
7. Medina Alva M, Kahn IC, Muñoz Huerta P, Leyva Sánchez J, Moreno Calixto J, Vega Sánchez SM. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 2015; 32(3):565-573.
8. Del Rosario C, Slevin M, Molloy EJ, Quigley J, Nixon E. How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2021; 106(2):108-112.

9. Carlos-Oliva D, Vitale MP, Grañana N, Rouvier ME, Zeltman C. Neurodevelopmental development with the use of the Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3) in monitoring children's health. *Revista de neurología* 2020; 70(1):12-18.
10. Gudiel-Hermoza A, Gudiel-Hermoza J, Guillén-Pinto D. Adaptación, validación y puntos de corte del Cuestionario de edades y etapas-3ra edición (ASQ-3) en español, en una zona urbana de Lima-Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatría* 2021; 84(2):83-93.
11. Harmony T. Early diagnosis and treatment of infants with prenatal and perinatal risk factors for brain damage at the neurodevelopmental research unit in Mexico. *Neuroimage* 2021; 235:117984.
12. Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C, Raspall F, et al. Development deficit risks in the late premature newborn: Evaluation at 48 months using the Ages & Stages Questionnaires®. *Anales de Pediatría (English Edition)* 2016;84(1):39-45.
13. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle MH, Fields A, Alcántara C, Amso D, et al. Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatr* 2022; 176(6):e215563.
14. Imboden A, Sobczak BK, Griffin V. The impact of the COVID-19 pandemic on infant and toddler development. *J Am Assoc Nurse Pract* 2021; 34(3):509-519.

15. Ayed M, Embaireeg A, Kartam M, More K, Alqallaf M, AlNafisi A, et al. Neurodevelopmental outcomes of infants born to mothers with SARS-CoV-2 infections during pregnancy: a national prospective study in Kuwait. *BMC pediatrics* 2022;22(1):319.
16. Sicard M, Nusinovici S, Hanf M, Muller JB, Guellec I, Ancel PY, et al. Fetal and Postnatal Head Circumference Growth: Synergetic Factors for Neurodevelopmental Outcome at 2 Years of Age for Preterm Infants. *Neonatology* 2017; 112(2):122-129.
17. Santos-Antonio G, Canchihuamán F, Huamán-Espino L, Aparco JP, Pillaca J, Guillén-Pinto D, et al. Microcefalia en recién nacidos en establecimientos de salud de nivel II y III del Ministerio de Salud de Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 2019; 36(2):222-230.
18. Llorens-Salvador R, Moreno-Flores A. El ABC de la ecografía transfontanelar y más. *Radiología* 2016; 58:129-141.
19. Yum SK, Im SA, Seo YM, Sung IK. Enlarged subarachnoid space on cranial ultrasound in preterm infants: Neurodevelopmental implication. *Sci Rep* 2019; 9(1):19072.
20. Heljić S, Terzić S, Maksić H. Lenticulostriate vasculopathy in routine brain ultrasonography in infants: next step? *Med Glas (Zenica)* 2022; 19(1):1-5.
21. Robinson A, Flibotte J, Kaplan SL, DeMauro SB. Lenticulostriate Vasculopathy and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants: A Systematic Review. *Am J Perinatol* 2017; 34(8):780-786.

22. DiPietro JA, Costigan KA, Cristofalo EA, Lu Y, Bird CW, McShane CA, et al. Choroid plexus cysts do not affect fetal neurodevelopment. *J Perinatol* 2006; 26(10):622-627.
23. Andronikou S, Pillay T, Gabuza L, Mahomed N, Naidoo J, Hlabangana LT, et al. Corpus callosum thickness in children: an MR pattern-recognition approach on the midsagittal image. *Pediatr Radiol* 2015; 45(2):258-272.
24. D'Ambrosio V, Boccherini C, Manganaro L, Panici PB, Cellitti R, Vena F, et al. Hypoplasia of the Corpus Callosum: A Single Center Experience and a Concise Literature Review. *Fetal Pediatr Pathol* 2021; 40(6):626-637.
25. Gómez-Guizado G, Munares-García O. Anemia y estado nutricional en lactantes de dos a cinco meses atendidos en establecimientos del Ministerio de Salud del Perú, 2012. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 2014; 31(3):487-493.
26. Mamani-Urrutia V, Gonzales Saravia C, Durán-Galdo R, Campos Antero F, Bustamante López A. Estado nutricional de niños menores de 6 meses de edad en un centro hospitalario pediátrico de Perú: prevalencia y factores asociados. *Nutr Clín Diet Hosp* 2021;41(2).
27. McCarthy A, Delvin E, Marcil V, Belanger V, Marchand V, Boctor D, et al. Prevalence of malnutrition in pediatric hospitals in developed and in-transition countries: The impact of hospital practices. *Nutrients* [Internet]. MDPI AG; 2019 [cited 2022 Sep 10];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6412458/>
28. Instituto Nacional de Salud. Precisión diagnóstica de pruebas rápidas de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2. Elaborado por Adolfo

Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Marzo de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 01-2020.

29. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76-85.

XI. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1 - Características sociodemográficas

Características sociodemográficas	Grupo A (n=57)	Grupo B (n=19)	Grupo C (n=14)	Total
Edad promedio (DE)	1 mes y 8 días (\pm 9 días)	3 meses y 7 días (\pm 22 días)	5 meses y 4 días (\pm 23 días)	2 meses y 11 días (\pm 52 días)
Sexo - N (%)				
Masculino	27 (47.4)	7 (36.8)	7 (50)	41 (46)
Femenino	30 (52.6)	12 (63.2)	7 (50)	49 (54)
Edad gestacional - N (%)				
Pretérmino	4 (7)	1 (5.3)	5 (35.7)	10 (11.1)
A término	52 (91.2)	17 (89.5)	9 (64.3)	78 (86.7)
Post término	1 (1.8)	1 (5.3)	0 (0)	2 (2.2)
Perímetro cefálico – N (%)				
Microcefalia	5 (10.2)	1 (6.67)	2 (25)	8 (11.1)
Normal	41 (83.67)	13 (86.67)	6 (75)	60 (83.3)
Macrocefalia	3 (6.12)	1 (6.67)	0 (0)	4 (5.6)

Tabla 2 - Resultados del cuestionario ASQ-3

ASQ-3	2 meses	4 meses	6 meses			
Esfera del desarrollo	Punto de corte superior *	Promedio Grupo A (n=57)	Punto de corte superior *	Promedio Grupo B (n=19)	Punto de corte superior *	Promedio Grupo C (n=14)
Comunicación	43.1	45.7	48.5	50.2	44.7	55.4
Motor grueso	48.8	50.9	44	50.2	27.6	51.8
Motor fino	43.3	47.4	45	50.2	50.6	53.9
Resolución de problemas	36.0	44.0	46.5	48.8	43.5	56.4
Socio-individual	42.9	47.3	46.6	48.6	43.2	53.9

*Equivalente a 1 DE validado para la población urbana de Lima, Perú 2021 (10)

Tabla 3 - Hallazgos ecográficos

Hallazgo ecográfico	A (n=35)	B (n=25)	C (n=11)
Ecografía normal	26 (74.3%)	20 (80%)	7 (63.6%)
Ecografía anormal			
Vasculopatía lenticuloestriada	5 (14.3%)	1 (4%)	-
Incremento espacio subaracnoideo	1 (2.85%)	4 (16%)	4 (36.4%)
Quiste plexo coroideo	2 (5.7%)	-	-
Hipoplasia del cuerpo calloso	1 (2.85%)	-	-

Tabla 4 - Clasificación según el estado nutricional

Grupo	A	B	C
	n (%)	n (%)	n (%)
Peso para la talla*			
Obesidad	0 (0)	1 (6.25)	0 (0)
Sobrepeso	4 (7.55)	0 (0)	2 (15.38)
Normal	42 (79.25)	15 (93.75)	11 (84.62)
Desnutrición aguda	7 (13.2)	0 (0)	0 (0)
Talla para la edad*			
Talla alta	5 (9.09)	2 (12.5)	0 (0)
Normal	45 (81.82)	13 (81.25)	11 (84.62)
Desnutrición crónica	5 (9.09)	1 (6.25)	2 (15.38)
Peso para la edad*			
Sobrepeso/obesidad	1 (1.89)	1 (5.56)	0 (0)
Normal	44 (83.02)	15 (83.33)	12 (92.31)
Desnutrición global	8 (15.09)	2 (11.12)	1 (7.69)

*Clasificación según las curvas de la OMS 2006 (29).

ANEXOS

Anexo 1 – Cuadro de operacionalización de variable

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores posibles	Fuente
Edad del recién nacido	Edad en meses al momento del primer control neuropediátrico	Cuantitativa continua	Numérica (meses)	Números racionales	Base de datos Zikalliance
Edad gestacional	Edad gestacional en semanas del recién nacido tomando en cuenta fecha de última regla y/o ecografía del primer trimestre	Cuantitativa continua	Numérica (semanas)	Números racionales	Base de datos Zikalliance
Sexo	Sexo biológico caracterizado al nacimiento	Cualitativa dicotómica	-	Masculino Femenino	Base de datos Zikalliance
Perímetro cefálico	Medida tomada de la glabella hasta el occipucio en consultorio de neuropediatria	Cuantitativa continua	Numérica (centímetros)	Números racionales	Base de datos Zikalliance
Peso	Medida tomada en una báscula calibrada del consultorio de neuropediatria	Cuantitativa continua	Numérica (kilogramos)	Números racionales	Base de datos Zikalliance
Talla	Medida tomada con el tallímetro del consultorio de neuropediatria	Cuantitativa continua	Numérica (centímetros)	Números racionales	Base de datos Zikalliance
Hitos del neurodesarrollo	Evaluación del neurodesarrollo a través de la aplicación del	Cuantitativa discreta	Cuestionario ASQ-3 en su versión en español	Puntaje del cuestionario ASQ-3	Base de datos Zikalliance

	questionario ASQ-3				
Ecografía cerebral	Ecografía transfontanelar realizada por un neuropediatra	Cualitativa nominal	-	Normal Hallazgos ecográficos	Base de datos Zikalliance

Anexo 2 - Definición de variables

Variable	Definición
Madre infectada por SARS-CoV-2	Madre cuya prueba de anticuerpos (IgM e IgG) haya sido positiva*
Microcefalia**	PC menor a -2DE
Macrocefalia**	PC mayor a +2DE
Desnutrición aguda**	P/T menor a -2DE
Desnutrición crónica**	T/E menor a -2DE
Desnutrición global**	P/E menor a -2DE
Sobrepeso**	P/T entre +2DE y +3DE P/E mayor a +2DE
Obesidad**	P/T mayor a +3DE
Normal**	PC entre -2DE y +2DE P/T entre -2DE y +2DE T/E entre -2DE y +2DE P/E entre -2DE y +2DE

* Prueba con sensibilidad 86% y especificidad 90.6% según el INS (28).

**Clasificación de acuerdo a la OMS 2006 (29).

Anexo 3- Cuestionario de edades y etapas tercera edición ASQ-3 puntos de corte validados para Perú y otros países

ASQ-3		2 meses	4 meses	6 meses
Área de evaluación	Lugar de validación	Intervalos de corte entre 1 - 2 Desviaciones estándar*		
Comunicación	Perú	43.1 - 33.8	48.5 - 42.3	44.7 - 37.4
	EEUU	35.1 - 22.8	43.4 - 34.6	39.1 - 29.7
	Argentina	39.0 - 30.0	40.0 - 29.0	44.0 - 36.0
Motor grueso	Perú	48.8 - 42.4	44.0 - 35.1	27.6 - 14.7
	EEUU	48.4 - 41.8	46.4 - 38.4	33.9 - 22.3
	Argentina	37.0 - 23.0	43.0 - 35.0	34.0 - 22.0
Motor fino	Perú	43.3 - 35.0	45.0 - 36.6	40.6 - 29.9
	EEUU	39.7 - 30.2	40.4 - 29.6	37.0 - 25.1
	Argentina	43.0 - 35.0	34.0 - 21.0	40.0 - 30.0
Resolución de problemas	Perú	36.0 - 24.9	46.5 - 38.5	43.5 - 34.1
	EEUU	36.4 - 24.6	44.2 - 35.0	39.1 - 27.7
	Argentina	30.0 - 15.0	37.0 - 26.0	46.0 - 38.0
Socio-individual	Perú	42.9 - 34.5	46.6 - 39.3	43.2 - 33.8
	EEUU	42.1 - 33.7	42.4 - 33.2	36.7 - 25.3
	Argentina	39.0 - 31.0	40.0 - 30.0	40.0 - 31.0

*Puntos de corte extraídos de la validación hecha por Gudiel et al. 2021 (10).