



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL
MATERNIDAD CONCEPCION PALACIOS

COVID-19 Y GESTACIÓN: NEUROSONOGRAFÍA POSNATAL

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Medicina Materno Fetal

Albani Del Valle Aular Barrios

Caracas, abril 2024



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL
MATERNIDAD CONCEPCION PALACIOS

COVID-19 Y GESTACIÓN: NEUROSONOGRAFÍA POSNATAL

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Medicina Materno Fetal

Tutor: Alexandra Rivero Fraute

Albani Del Valle Aular Barrios

ÍNDICE DE CONTENIDO INFORME FINAL

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
MÉTODOS	19
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	23
AGRADECIMIENTOS	27
REFERENCIAS	28
ANEXOS	30



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **ALBANI DEL VALLE AULAR BARRIOS, C.I. V 22.599.015**, bajo el título **"COVID-19 Y GESTACIÓN: NEUROSONOGRAFÍA POSNATAL"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL – MCP**, dejan constancia de lo siguiente:

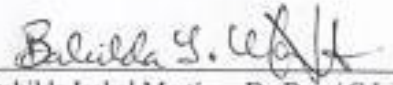
1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 24 de abril de 2024 a las 08:00 AM, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en el Salón de Usos Múltiples del Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios, Municipio Libertador, Distrito Capital, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió aprobarlo, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad, siendo un aporte significativo para el desarrollo y actualización de la especialidad de Medicina Materno Fetal en Venezuela con elevado valor científico y académico.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 24 días del mes de abril del año 2024, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Alexandra Rivero Fraute.


Jeiv Vicente Gómez Marín / C.I. N° 17.658.707
Maternidad Concepción Palacios


Bahilda Isabel Martínez De Dao / C.I. N°
5.541.184
Hospital Universitario de Caracas


Alexandra Rivero Fraute / C.I. N° 15.972.807
Maternidad Concepción Palacios
Tutora



AA/aa/24-04-2024

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Alexandra Rivero Fraute, portador de la Cédula de identidad N° 15.972.807, tutor del trabajo: COVID-19 y gestación: neurosonografía posnatal realizado por el estudiante Albani Del Valle Aular Barrios. Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.


Firma del profesor

En Caracas a los 24 días del mes de abril de 2024

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

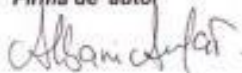
AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y
TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, **Albani Del Valle Aular Barrios**, autor del trabajo: **COVID-19 Y GESTACIÓN: NEUROSONOGRAFÍA POSNATAL**, Presentado para optar por el título de **Especialista en Medicina Materno Fetal**.

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

☒	Si autorizo
☐	Autorizo después de 1 año
☐	No autorizo
☐	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma de autor



C.I. N° 22.599.015

e-mail: dra.albaniacular@gmail.com

En Caracas a los 24 días del mes de abril del 2024



Alexandra Rivero Fraute

CI: V- 15 972 807 E-mail: doctora_rivero@hotmail.com

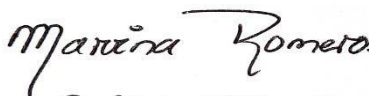
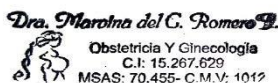
Tutora



Alexandra Rivero Fraute

CI: V- 15 972 807 E-mail: doctora_rivero@hotmail.com

Directora del Programa

Dra. Marvina del C. Romero Izaguirre
Obstetricia Y Ginecologia
C.I: 15.267.629
MSAS: 70.455- C.M.V: 1012

Marvina Romero Izaguirre

CI: V- 12 267 629 E-mail: m.romerommf@gmail.com

Coordinadora del Programa

DEDICATORIA

A Dios, por ser fuente de inspiración y guía en todo momento, por su infinita bondad para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mis padres, quienes me acompañan siempre en cada una de mis metas brindándome su ayuda, por su esfuerzo, su amor, compromiso. Son mi fortaleza e inspiración, gracias a ustedes he logrado construir mis sueños y convertirme en lo que soy. Gracias por su paciencia y esfuerzo, por inculcarme los valores del respeto, disciplina, amor y responsabilidad.

A mi hermano, por estar siempre presente, acompañándome, por el apoyo, el amor y el orgullo que siempre demuestra hacia mí.

A mis amigos, quienes han estado siempre para mí, acompañándome en cada una de las etapas de mi vida.

Albani.

COVID-19 Y GESTACIÓN: NEUROSONOGRAFÍA POSTNATAL

Albani Del Valle Aular Barrios, C.I. V-22599015. Sexo: Femenino, E-mail: dra.albaniaular@gmail.com, Teléfono: 0412-2442395. Dirección: Maternidad Concepción Palacios. Especialización en Medicina Materno Fetal.

Tutor: **Alexandra Rivero Fraute**, C.I.V-15972807. Sexo: Femenino, E-mail: doctora_rivero@hotmail.com. Teléfono: 04142161837. Dirección: Maternidad Concepción Palacios. Especialista en Perinatología.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los hallazgos en la neurosonografía posnatal en hijos de madres con diagnóstico de COVID-19 que acudieron al servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios entre diciembre 2022 y diciembre 2023. **Métodos:** Estudio observacional, prospectivo, descriptivo, de cohortes. Se incluyó una muestra intencional de 60 recién nacidos y lactantes hasta 24 meses a quienes, previo consentimiento informado de la madre, se les realizó la neurosonografía, relacionando los hallazgos con la presencia de COVID-19, la edad gestacional de transmisión, el sexo del niño y la gravedad de la enfermedad materna. **Resultados:** Veintisiete (90 %) hijos de madres sanas tuvieron hallazgos normales al ultrasonido y 3 (10 %) presentaron hemorragia intraventricular grado I. Entre los hijos de madres con COVID-19, 19 (63,3 %) presentaron un ultrasonido normal, hubo 7 (23,3 %) casos de hemorragia intraventricular grado I y 4 (13,3 %) con hemorragia intraventricular grado II ($p = 0,030$), Odds Ratio: 5,21; IC 95 % = 1,27 - 21,23. No hubo relación entre los hallazgos neurosonográficos y el trimestre en que ocurrió la infección ($p = 0,906$). Ninguna madre presentó COVID-19 grave o crítico. La gravedad materna no está relacionada al grado de afectación neonatal. **Conclusión:** Los hijos de madres con COVID-19 durante la gestación tienen 5 veces más riesgo de lesión del sistema nervioso central que los hijos de madres sin la infección. Las lesiones son independientes del sexo del recién nacido, de la edad gestacional de la infección y de la gravedad de la misma.

Palabras clave: COVID-19, Transmisión vertical, Neurosonografía fetal, Sistema nervioso y COVID-19.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the findings of postnatal neurosonography in children of mothers diagnosed with COVID-19 who attended the Maternal Fetal Medicine service of the Concepción Palacios Maternity Hospital between December 2022 and December 2023. **Methods:** Observational, prospective, descriptive, cohort study. A purposive sample of 60 newborns and infants up to 24 months of age was included whom, with the mother's informed consent, underwent neurosonography, relating the findings to the presence of COVID-19, gestational age of transmission, sex of the child, and severity of maternal illness. **Results:** Twenty-seven (90%) children of healthy mothers had normal ultrasound findings and three (10%) had grade I intraventricular hemorrhage. Among the children of mothers with COVID-19, 19 (63.3%) had a normal ultrasound, there were seven (23.3%) cases of grade I intraventricular hemorrhage and 4 (13.3%) with grade II intraventricular hemorrhage ($p = 0.030$), Odds Ratio: 5.21; 95% CI = 1.27 - 21.23. There was no relationship between neurosonographic findings and the quarter in which infection occurred ($p = 0.906$). None of the mothers had severe or critical COVID-19. Maternal

severity is not related to the degree of neonatal involvement. **Conclusion:** Children of mothers with COVID-19 during pregnancy have 5 times more risk of central nervous system injury than children of mothers without the infection. The lesions are independent of the sex of the newborn, the gestational age of the infection, and the severity of the infection.

Keywords: COVID-19, Vertical transmission, Fetal neurosonography, Nervous system and COVID-19

INTRODUCCIÓN

La ecografía craneal neonatal ocupa un lugar importante en la atención de rutina del recién nacido, debido a su bajo costo, fácil acceso, ausencia de radiaciones ionizantes y ausencia de sedación o anestesia. ⁽¹⁾ El avance de la tecnología ha permitido su mayor demanda en la implementación del estudio ya que evalúa la condición neurológica actual y futura del neonato. La corteza cerebral se forma en un 99 % durante la vida intrauterina, por lo que la evaluación antenatal y posnatal brinda adecuada información sobre la función del sistema nervioso central (SNC) del individuo. ⁽²⁾

La neurosonografía requiere experiencia y equipos de ultrasonido sofisticado, este tipo de evaluación puede ser complementado con ultrasonido tridimensional indicado en embarazos con mayor riesgo de anomalías del SNC. ⁽³⁾

Las malformaciones del SNC son una de las malformaciones congénitas más frecuentes y la segunda causa de discapacidad en la infancia, siendo el origen de lesiones graves y permanentes, sin la posibilidad de plantear opciones terapéuticas en la mayoría de los casos. A pesar de que la incidencia de las anomalías intracraneales es incierta, se estima que podrían presentarse en alrededor de 1 de cada 100 recién nacidos (RN). ⁽⁴⁾

Dentro de las complicaciones a nivel neurológico que pueden afectar el SNC en pacientes pediátricos expuestos a COVID-19, se incluye la cefalea, convulsiones, deterioro del estado de conciencia, anosmia, parestesia; a pesar de que estos síntomas suelen ser menos graves y frecuentes que en los adultos, está demostrado que existe afectación sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso. ⁽⁵⁾

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por el Coronavirus 2019 (COVID-19), las infecciones por el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) han tenido gran impacto en la salud pública, afectando a un número creciente de embarazadas y así mismo, sus fetos y RN, quienes son vulnerables a las consecuencias dañinas de la infección adquirida de manera congénita o perinatal. ⁽⁶⁾

La presente investigación se diseñó para evaluar los hallazgos en la neurosonografía posnatal asociados al diagnóstico de COVID-19 durante la gestación.

Planteamiento y delimitación del problema

La neurosonografía constituye una herramienta importante en la evaluación cerebral neonatal principalmente en aquellos fetos afectados de manera intrauterina, siendo el instrumento más utilizado para el diagnóstico y cribado de anomalías en el cerebro del neonato. ⁽⁷⁾

Las evidencias sobre transmisión intrauterina de la infección por SARS-CoV-2 carecen de consenso, destacando además que no se ha abordado con exactitud su efecto potencial en el SNC fetal y neonatal, sin embargo, a pesar de ser escasa la transmisión vertical, se ha establecido en algunos RN. ⁽⁶⁾ Los pacientes pediátricos con COVID-19 presentan una enfermedad más leve, mientras que los menores de 1 año presentan síntomas graves de enfermedad que ameritan atención oportuna. La identificación de SARS-CoV2 en neonatos es poco frecuente a pesar de proceder de una madre con COVID, la literatura presenta evidencia no concluyente sobre cómo se comporta la infección por COVID-19 en la etapa perinatal y su evolución posterior. ⁽⁸⁾

La pandemia por COVID-19 ha venido afectando a millones de personas, población adulta, anciana, infantil y gestantes, ocasionando una alta incidencia de morbimortalidad a nivel global. Genera grandes alarmas por su fácil transmisión de persona a persona, persona- animales y/o por vía intrauterina por transmisión vertical, por ello, se han creado programas de atención materno-infantil para abarcar una mayor cobertura y acceso a estas gestantes infectadas quienes son población prioritaria. En la Maternidad Concepción Palacios se recibieron durante la pandemia, gestantes con diagnóstico de SARS-CoV-2 positivos; debido a que es un virus que tiene tropismo hacia la placenta después del segundo trimestre de edad gestacional (EG) genera vasculopatía trombotica fetal extensa y áreas de vellosidades coriónicas avasculares; estos hallazgos se interpretan como signo de mala perfusión vascular fetal; también se ha descrito afectación al SNC fetal por sus capacidades neuroinvasivas.

A pesar de ello los hallazgos a nivel ecográfico en la neurosonografía neonatal son poco concluyentes y no se han estudiado de manera establecida. En vista de lo anteriormente expuesto se diseñó este estudio para evaluar cuáles hallazgos a nivel de la neurosonografía neonatal están presentes en hijos de madres que presentaron COVID-19 durante la gestación. Es por ello que se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles serán los hallazgos en la neurosonografía posnatal en hijos de madres con COVID-19 que acudan al servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios, en el lapso entre diciembre 2022 y diciembre 2023?

Justificación e importancia

El COVID-19 es responsable de una alta incidencia de morbilidad materna y neonatal, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo; se ha establecido transmisión intrauterina y afectación neurológica neonatal en madres que cursaron con COVID-19 durante la gestación, sin embargo, existe poca evidencia sobre dichos hallazgos. La afectación neonatal se evidencia a través de la neurosonografía neonatal complementando el estudio ecográfico con la técnica de *doppler* color, siendo de gran beneficio para todos los neonatos cuyas madres cursaron con COVID-19 durante la gestación. La neurosonografía es una herramienta de cribado y diagnóstica beneficiosa para evidenciar de manera temprana y oportuna hallazgos patológicos observados. En Venezuela no existe estandarización de la afectación neurológica neonatal, debido a la ausencia de datos nacionales, de ahí la importancia de realizar el presente estudio conveniente para la comunidad de especialistas en el área de medicina materno fetal y perinatología y para las gestantes que padezcan la enfermedad, porque proporcionará información teórica que puede llenar un vacío actual sobre el tema, información que además puede tener gran relevancia social y con implicaciones prácticas, al ayudar en la evaluación, el diagnóstico y la atención de estos fetos; siempre orientados en evidenciar cuales son los hallazgos que se presentan a nivel neurológico neonatal posterior a la transmisión de COVID-19 materna.

Antecedentes

López-Azorín *et al.*, ⁽⁷⁾ en 2012, describieron el empleo de la ultrasonografía cerebral y la técnica *doppler* con imagen de flujo en color como la técnica más utilizada para el diagnóstico y cribado de anomalías en el cerebro del neonato y lactante; así mismo, describen que las lesiones cerebrales que, en general, se acompañan de déficits motores espásticos, con o sin alteraciones intelectuales, son la leucomalacia periventricular y el infarto hemorrágico periventricular, este último asociado en general a la hemorragia de matriz germinal/intraventricular grave.

Riedesel *et al.*, ⁽⁹⁾ en 2018, aseguraron que la neurosonografía es una buena herramienta de detección primaria, ideal para la patología intracraneal en los recién nacidos prematuros y a término. La adición de técnicas avanzadas en la imagenología con transductores lineales de alta frecuencia, ventanas acústicas adicionales y *doppler* pueden mejorar la calidad de la imagen y el diagnóstico más preciso de patologías como: hemorragia intraventricular, lesión hipóxica-isquémica, lesión cerebelosa, ventriculomegalia, meningitis neonatal y hemorragia subdural.

En 2020, Parra *et al.*,⁽¹⁰⁾ realizaron una revisión sistemática de estudios epidemiológicos donde incluyeron casos de embarazadas de todas las edades gestacionales con diagnóstico confirmado de COVID-19, asintomáticas o sintomáticas. Reportaron transmisión vertical por RT-PCR en muestras de orofaringe, nasofaríngeo, sangre, líquido amniótico, cordón umbilical, orina, leche materna y secreciones vaginales; y anticuerpos (AC) inmunoglobulinas (Ig) M y G de SARS-CoV-2.

Pacora *et al.*,⁽¹¹⁾ en 2020, evidenciaron que el SARS-CoV-2 no se ha detectado en la sangre del cordón umbilical, pero sí en el líquido amniótico y en las células del sincitiotrofoblasto de la placenta, el perfil de expresión de ARN de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del SARSCoV-2 que se une como receptor celular es bajo en trofoblastos entre las semanas 6 y 14, lo que indica que la transmisión de madre a feto puede ser poco probable durante este tiempo.

Morales-Chacón *et al.*,⁽⁶⁾ en 2020, extrapolaron los hallazgos de modelos animales y plantearon que se pueden encontrar consecuencias similares de la infección por SARS-CoV-2 en el SNC, los hallazgos en la neuroimagen fueron: trastornos del desarrollo cortical, como lisencefalia (paquigiria/agiria), disminución del volumen cerebral, hidrocefalia y ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales (periventriculares, tallo cerebral, cerebelo), hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa/del tallo cerebral, retraso en la mielinización.

Lukiw *et al.*,⁽¹²⁾ en 2020, describieron que a nivel del ARNm, el ACE2 se expresa ampliamente en diferentes tipos de células y tejidos humanos, evidenciando patrón de alta expresión de ACE2 tanto en corazón como en pulmón del adulto y el feto. En el cerebro hubo una expresión constante de AE2 en la corteza cerebral, y la expresión más alta se encontró en la protuberancia y el bulbo raquídeo.

Vivanti *et al.*,⁽¹³⁾ en 2020, presentaron un caso comprobado de transmisión placentaria de SARS-CoV-2 de una embarazada afectada por COVID-19 durante el tercer trimestre del embarazo: la placenta mostró signos de inflamación intervellosa aguda y crónica consistente con el estado inflamatorio materno desencadenado por la infección, comprobando la infección por una RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en el tejido placentario. En este caso, las neuroimágenes indicaron lesión en la sustancia blanca, sintomatología neurológica y hallazgos inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Dávila-Aliaga *et al.*,⁽⁸⁾ en 2021, encontraron que la detección de infección por COVID-19 en RN

fue infrecuente (2,3 %). Los RN, en su mayoría, no presentaron morbilidad (73,5 %). Reportaron además que los hijos de madres infectadas presentan un mayor riesgo de parto prematuro. La mayoría de neonatos infectados son asintomáticos y los resultados perinatales dependen sobre todo de las morbilidades asociadas a su condición, como prematuridad, malformaciones e infecciones perinatales.

Arinkan *et al.*,⁽¹⁴⁾ en 2021 realizaron un estudio observacional prospectivo con 116 embarazos únicos; 46 con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y 70 embarazadas sanas. Entre los embarazos que tuvieron una infección en el tercer trimestre, 71,4 % tuvieron parto en 14 días después del diagnóstico y 17,4 % de sus recién nacidos fueron seguidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales. En general, solo un recién nacido tuvo un resultado positivo en la prueba de hisopo para SARS-CoV-2. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a su semana de parto ($37,02 \pm 5,85$ vs $38,5 \pm 2,33$). Del mismo modo, no hubo diferencia significativa entre los grupos, en cuanto a la edad media, la paridad y el peso al nacer ($p = 0,707$; $p = 0,092$; $p = 0,334$; $p < 0,05$). Además, la diferencia entre los embarazos infectados por SARS-CoV-2 que fueron seguidos como pacientes hospitalizados o ambulatorios con respecto a la semana del parto y el peso al nacer no fue significativa ($p > 0,05$). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la semana del parto, el peso al nacer y las puntuaciones de APGAR. Se encontró que el grupo de pacientes hospitalizados tenía puntuaciones APGAR 5 más bajas.

Las anomalías congénitas asociadas a la transmisión de COVID-19 son objeto de investigación, Heidarzadeh *et al.*,⁽¹⁵⁾ en 2022, determinaron que la prevalencia de anomalías congénitas fue mayor durante COVID-19 que antes del COVID-19. Los subtipos de anomalías del SNC fueron: anencefalia, encefalocele, microcefalia, hidrocefalia, Arnold Chiari, espina bífida, mielomeningocele, holoprosencefalia, Dandy Walker. Aquellas pacientes que pasaron su primer trimestre de embarazo con COVID-19 tenían más posibilidades de tener un hijo con alguna anomalía congénita.

La infección por SARS-CoV-2 en el embarazo puede ocasionar secuelas neonatales indirectas, Lucignani *et al.*,⁽¹⁸⁾ en el 2022 evidencian que el SARS-CoV-2 puede infectar a la placenta y comprometer su función, lo que lleva, en casos raros, a sufrimiento fetal, partos prematuros, asfixia perinatal, hemorragias intraventriculares y parenquimatosas hasta lesiones anóxicas graves. El

estado protrombótico puede inducir el desarrollo de trombosis de las venas cerebrales incluso sin transmisión placentaria.

Marco teórico

El enfoque de la ecografía craneal neonatal implica el conocimiento de la anatomía del desarrollo normal del parénquima cerebral para una correcta interpretación utilizando la técnica adecuada, aprovechando las múltiples ventanas ecográficas y las frecuencias variables de las sondas de ultrasonido, permitiendo un examen detallado y completo del parénquima cerebral. La ecografía representa una modalidad de imagen ideal en los RN, debido a su portabilidad, menor costo y ausencia de radiaciones ionizantes. ⁽¹⁾ La técnica con *doppler* color permite además complementar la neurosonografía neonatal. ⁽⁷⁾

La neurosonografía neonatal se ha convertido en una parte esencial en la atención de rutina de los RN a término y pretérmino de alto riesgo, convirtiéndose en la herramienta de detección de diagnóstico primario para la patología intracraneal, puede ser repetido tantas veces como sea necesario para obtener las imágenes cerebrales neonatal, pudiéndose realizar en cualquier momento del período neonatal. No hay contraindicaciones para la ecografía craneal neonatal. ⁽⁹⁾

Existen numerosas indicaciones para la ecografía craneal neonatal, sin embargo, parece ser más útil para la detección y seguimiento de la hemorragia intracraneal, hidrocefalia y leucomalacia periventricular, ⁽¹⁾ indicado además en las anomalías del parénquima cerebral, lesiones hipóxico-isquémicas y sospecha de ventriculomegalia. ⁽⁹⁾ Además permite un seguimiento preciso de entidades que fueron diagnosticadas prenatalmente como malformaciones, infecciones y lesiones del SNC. ⁽¹⁾

En neonatos pretérmino (< 32 semanas de gestación) y lactantes de peso extremadamente bajo al nacer (< 1500 g) la neurosonografía de detección se sugiere en los primeros 4-5 días de vida, repitiendo la neurosonografía a los 10-14 días. Cuando se realiza de esta manera, el ultrasonido craneal tiene una sensibilidad del 100 % para la detección de hemorragia intraventricular grave y lesión grave de la sustancia blanca. ⁽⁹⁾

A pesar de que la resonancia magnética (RNM) se prefiere sobre la ecografía craneal en anomalías importantes, la ecografía ofrece imágenes en modo B, el *doppler* color y espectral del flujo sanguíneo, siendo de valiosa información en la evaluación de lesiones quísticas, incluidas las

lesiones vasculares, colecciones extraaxiales y para diferenciar las estructuras vasculares normales de los coágulos. ⁽¹⁾

Si la ecografía de detección inicial es normal, se sugiere una evaluación de seguimiento entre las 36-40 semanas de edad gestacional (EG), es decir, al término, para detectar evidencia de lesiones graves en la sustancia blanca. Los resultados de los hallazgos ecográficos se pueden utilizar para predecir los resultados del desarrollo neurológico neonatal. ⁽⁹⁾

Las imágenes de alta resolución del cráneo requieren transductores de alta frecuencia (5- 7,5 MHz) los cuales proporcionan un campo de visión más amplio; los transductores lineales de frecuencia más alta (7- 12 MHz) son especialmente útiles para la evaluación de colecciones extraaxiales, trombosis del seno sagital superior, edema cerebral y la anatomía sulcar–giral en sospecha de anomalías de migración, son útiles para evaluar a través de la fontanela posterior, la fontanela mastoidea y para el abordaje del *foramen magnum*. ⁽¹⁾

La neurosonografía se debe realizar de manera completa y sistemática. ⁽⁷⁾

- Valoración de las diferentes estructuras anatómicas.
- Evaluar la maduración–surcación cerebral de acuerdo a la EG.
- Evaluar la diferenciación de la corteza y la sustancia blanca.
- Valorar la ecogenicidad de la sustancia blanca periventricular y subcortical.
- Valorar la ecogenicidad del tálamo y los núcleos de la base.
- Tamaño y morfología del sistema ventricular.
- Valoración del espacio subaracnoideo.
- Valoración de la línea media.

A pesar de que la enfermedad COVID-19 es poco frecuente en la población neonatal, se evidencia una enfermedad más leve a nivel pediátrico, mientras que a nivel neonatal (<1 año) se reportan síntomas graves. La pandemia por el virus SARS-CoV-2 se ha convertido en la emergencia de salud pública más grave del mundo, la enfermedad por el COVID-19 es una infección por un emergente perteneciente al grupo de virus ARN, específicamente un β coronavirus que es genéticamente similar al virus del SARS. La OMS la declaró como pandemia a partir del 11 de

marzo de 2020, afectando actualmente en 213 naciones. ⁽⁸⁾

El SARS-CoV-2 es un virus que pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*, es causante del síndrome respiratorio agudo grave o COVID-19, los síntomas varían dependiendo de si se trata de una forma leve, moderada o grave de la enfermedad. En los síntomas leves se incluye: alzas térmicas, tos seca, malestar general, mialgias, anosmia y ageusia, síntomas gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Los casos graves se producen sobre todo en pacientes con enfermedad crónica de base como: patología cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y obesidad entre otros; aunque también se han reportado en pacientes sin comorbilidad de cualquier edad. Llegando a tener complicaciones graves como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con disnea e hipoxemia, linfopenia, también pueden existir trastornos del sistema nervioso central o periférico, falla renal, insuficiencia cardíaca, falla hepática, coagulopatías y shock. ⁽¹⁶⁾

Al ser una enfermedad altamente infecciosa se ha documentado casos crecientes en la población gestante, se han descrito principalmente desenlaces clínicos de la madre secundario a la infección por COVID 19, como aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, siendo importante además el compromiso fetal debido a la posibilidad de transmisión vertical y de secuelas clínicas graves a corto y largo plazo. ⁽¹⁰⁾

La prevalencia de COVID-19 en embarazadas es del 14 % - 15 %, y la mayoría de las mujeres (50 % - 90 %) son asintomáticas. Solo un pequeño porcentaje muestra síntomas graves sobre todo durante el tercer trimestre de embarazo. Sin embargo, la mayoría son asintomáticas y tienen una baja prevalencia de complicaciones perinatales. ⁽¹⁷⁾ Se ha documentado reporte de transmisión vertical con diagnóstico confirmado de infección por COVID-19 y/o SARS-CoV-2 por reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) (muestra de oro: faringe, nasofaríngea, sangre, líquido amniótico, cordón umbilical, orina, leche materna y secreciones vaginales) y Ac IgM e IgG SARS-CoV-2. ⁽¹⁰⁾

La transmisión transplacentaria es posible durante las últimas semanas del embarazo ocasionando inflamación placentaria y viremia neonatal, también se pueden asociar síntomas neurológicos por vasculitis cerebral. Cabe señalar que la carga viral es mucho mayor en el tejido de la placenta que en el líquido amniótico o la sangre materna, esto sugiere la presencia del virus en las células de la placenta, lo que es consistente con los hallazgos de inflamación observados en el examen

histológico. Si existe viremia materna, el virus invade las células placentarias ocasionando una reacción inflamatoria y produciendo viremia neonatal posterior a la infección placentaria. ⁽¹³⁾

A pesar de que los síntomas en niños suelen ser aparentemente menos graves y frecuentes, existe preocupación por los efectos sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso, documentándose síntomas como cefaleas, convulsiones, deterioro del estado de conciencia, anosmia y parestesia. ⁽⁵⁾ Además, se ha evidenciado que durante el embarazo puede presentarse riesgo de anomalías congénitas, principalmente genitourinarias y del SNC, siendo los subtipos de anomalías del SNC: anencefalia, encefalocele, microcefalia, hidrocefalia, Arnold Chiari, espina bífida, mielomeningocele, holoprosencefalia, Dandy Walker; y del sistema genitourinario: agenesia renal, hidronefrosis, criptorquídea, epispadias, hipospadias, ectopia renal, genitales ambiguos, riñón poliquístico y extrofia vesical. Estos hallazgos son más frecuentes en madres que presentaron COVID-19 en el primer trimestre de gestación. ⁽¹⁵⁾

A pesar de que existen estudios que avalan la transmisión vertical por SARS-CoV-2, esta información sigue siendo controvertida debido a que algunos estudios excluyen dicha posibilidad. Por otro lado, incluso sin la transmisión vertical, la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo puede ocasionar secuelas neonatales indirectas. El SARS-CoV-2 puede infectar a la placenta y comprometer su función, lo que lleva, en casos raros, a sufrimiento fetal, partos prematuros, asfixia perinatal, hemorragias intraventriculares y parenquimatosas hasta lesiones anóxicas graves. El estado protrombótico puede inducir el desarrollo de trombosis de las venas cerebrales incluso sin transmisión placentaria. ⁽¹⁸⁾

Con respecto a la patogenicidad, las proteínas S son esenciales para la entrada del virus a las células del huésped, el SARV-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), un receptor transmembrana tipo 1 de un solo paso, con su dominio enzimáticamente activo expuesto a la superficie de varios tipos de células, como las células alveolares tipo II del sistema respiratorio, enterocitos y células epiteliales intestinales, células endoteliales, células epiteliales del tejido conjuntival, células renales y del tejido conjuntival, así como determinadas células el SNC, incluidas corteza y tronco encefálico. Se detectó la expresión del ACE2 en múltiples regiones del cerebro, lo que explica que el SARV-CoV-2 tenga una capacidad inusualmente fuerte para alterar la respiración, presentando además manifestaciones pulmonares como disnea y dificultad respiratoria grave. ⁽¹²⁾

Sin embargo, no está claro si las secuelas de los eventos neurológicos dependen de la infección directa del tejido neural, o como consecuencia de la inflamación y activación de la cascada de coagulación inducida por el virus. Se ha demostrado la presencia de viriones intactos y ARN subgenómico del SARS-CoV-2 (un sustituto de la replicación viral activa) en la mucosa olfativa de la minoría de muestras autópticas, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede acceder al SNC en la interfaz neural-mucosa olfativa a través del transporte axonal. ⁽¹⁹⁾

Diversos autores afirman que la infección por SARS-CoV-2 debería estar incluida en la definición de infección por TORCH debido a que incluye una colección heteróloga de infecciones que pueden causar enfermedad neonatal luego de la adquisición por vía transplacentaria o perinatal. ^(18, 20) Es probable que el SARS-CoV-2 se transmita al feto prenatalmente o al recién nacido después del nacimiento. Las vías no congénitas de transmisión perinatal podrían incluir la transmisión de aerosoles y gotitas en la sala de partos, o la transmisión en el canal de parto. Otra posible vía importante de transmisión postnatal podría ser a través de la lactancia materna. Aunque se necesitan más conocimientos, el virus SARS-CoV-2 es, en algunos casos, transmitido de madre a feto, y este virus debería incluirse en la lista de trabajo de infecciones por TORCH. Los modelos animales demuestran la transmisión vertical de coronavirus, y se ha informado evidencia de transmisión vertical en mujeres parturientas con enfermedad COVID-19. ⁽²⁰⁾

El estudio de neuroimagen es una herramienta importante y fundamental para evaluar los hallazgos neurológicos en fetos y neonatos y así poder evidenciar si se presentan alteraciones o no en aquellos neonatos cuyas madres estuvieron infectadas durante el embarazo por COVID-19.

Objetivo general

Evaluar los hallazgos en la neurosonografía posnatal en hijos de madres con diagnóstico de COVID-19 que acudan al servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios entre diciembre 2022 y diciembre 2023.

Objetivos específicos

1. Describir los hallazgos ecográficos en la neurosonografía posnatal.
2. Asociar los resultados neurosonográficos con la edad gestacional en que ocurrió la infección por SARS-CoV-2.
3. Identificar los hallazgos neurosonográficos en hijos de madre COVID 19 según el sexo.

4. Relacionar los hallazgos neurosonográficos con la gravedad de la enfermedad en la madre.
5. Comparar los resultados de los hallazgos neurosonográficos en hijos de madres COVID 19 y en hijos de madres sanas.

Aspectos bioéticos

Tomando en cuenta que el trabajo especial de grado se llevó a cabo en la Maternidad Concepción Palacios y dada la necesaria interacción con las pacientes para el adecuado desarrollo del trabajo, se garantizó el respeto de los cuatro principios fundamentales de la bioética. El principio de autonomía, aplicado obteniendo el consentimiento informado de parte de la madre de cada uno de los pacientes que formaron parte del estudio. Las madres que aceptaron incluir a sus hijos en el estudio autorizaron y firmaron el documento (anexo 1) para su inclusión en la investigación, previamente, se les informó debidamente los objetivos, beneficios, implicaciones e importancia de la investigación, recalcando el deseo voluntario de participar, libre de coacción de ninguna clase o especie, con la posibilidad de retirar a su hijo en cualquier momento del estudio, si así fuera su elección.

Este trabajo pretendía demostrar los hallazgos ecográficos en la neurosonografía neonatal en hijos de madre con COVID-19, con relación a la edad gestacional de infección, sexo del niño, gravedad de la enfermedad materna y los resultados obtenidos a la evaluación. Esta información permite identificar los hallazgos ecográficos, detectando de manera temprana alteraciones con respecto al desarrollo neuronal neonatal y así establecer el pronóstico neonatal e indicar conductas terapéuticas en aquellas patologías susceptibles, así como preparar los cuidados y estrategias de tratamiento neonatal y disminuir la morbilidad; de esta manera, la investigación cumplió con el principio de beneficencia. Así mismo, el estudio ecográfico no implicó ningún riesgo para el niño por lo que se respetó igualmente el principio de no maleficencia.

En este estudio fueron incluidos todos los neonatos y lactantes hasta 24 meses de edad, que fueron captados en la consulta de ecografía, teniendo en cuenta solamente los criterios de inclusión, por lo que se aplicó además el principio de justicia. Además, la información recabada será de utilidad para todas las gestantes y para la comunidad de obstetras, neonatólogos y pediatras que los atiendan. En el caso de que se detectara alguna alteración en el estudio ecográfico, las pacientes fueron orientadas con relación a su significado y referidas a los servicios pertinentes para su resolución.

En todo momento se garantizó el respeto a la confidencialidad de la información recabada.

MÉTODOS

Tipo de investigación

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo, de cohortes.

Población y muestra

La población de estudio estuvo conformada por todos los neonatos y lactantes de madres que estuvieron expuestos; aquellas que estuvieron expuestas presentaban el antecedente de estar positivas para COVID-19, por pruebas moleculares (PCR-RT) y/o por prueba de antígeno, durante la gestación; se incluyó una muestra intencional e incidental de 60 recién nacidos y lactantes de hasta 24 meses, quienes fueron evaluados en la unidad de ecografía del Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios, en el lapso entre diciembre de 2022 y diciembre de 2023. Se consideraron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Recién nacido y lactante producto de embarazo simple.
2. Diagnóstico de COVID-19 durante el embarazo confirmado por pruebas moleculares (PCR-RT) y/o por prueba de antígeno.
3. Recién nacidos de madres sanas, sin antecedente de diagnóstico de COVID-19.
4. Edad: hasta los 24 meses de edad.

Criterios de exclusión

1. Recién nacido o lactante en quien no se pueda realizar la neurosonografía.

Procedimiento

A las pacientes que llenaron los criterios establecidos se les explicó en qué consistía la investigación, sus objetivos y la importancia de su participación. Las que aceptaron a formar parte de la investigación lo expresaron en forma voluntaria, mediante la firma de un formulario de consentimiento informado (anexo 1). Posteriormente, se procedió a llenar el formulario o ficha de registro, diseñada *ad hoc* (anexo 2), que incluye datos de identificación, edad gestacional calculada por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre y los datos obtenidos en la evaluación

neurosonográfica.

Se les realizó la evaluación neurosonográfica a los neonatos utilizando imágenes en escala de grises posicionando el transductor sectorial a través de la fontanela anterior. La fontanela anterior ubicada en el vértice calvarial en la unión de las suturas coronal y sagital; al ser la fontanela más grande proporciona una ventana ecográfica óptima para una visión global del cerebro neonatal. Con una frecuencia de sonido baja (8-5 MHz) del transductor sectorial, permite la visualización de las estructuras intracraneales que están relativamente profundas a la fontanela anterior, como el tronco encefálico y el cerebelo. Se evaluaron imágenes en el plano coronal, obteniéndolas de anterior a posterior, comenzando en los lóbulos frontales, justo por delante de las astas frontales de los ventrículos laterales, hasta los lóbulos occipitales, posteriores a los ventrículos laterales. Las imágenes en el plano sagital comienzan con una vista sagital de la línea media que incluye el cuerpo calloso, tercer y cuarto ventrículo, tronco encefálico y vermis cerebeloso. Posteriormente, se obtuvieron imágenes secuenciales a través de los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, recorriendo los ventrículos laterales, sustancia blanca periventricular, corteza periférica hasta la cisura de Silvio.

Tratamiento estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión de los datos (Media y desviación estándar), para aquellas variables continuas; mientras que las variables categóricas se utilizó el número y porcentaje. Adicionalmente, se realizó un análisis de comparación de medias a través de la prueba T de Student para 2 grupos independientes, así como la prueba ANOVA de 1 vía, en los casos de 3 o más grupos. Los resultados de las variables categóricas se dispusieron en tablas de dos y tres entradas. Los contrastes entre 2 variables nominales se realizaron con la prueba de independencia: Chi cuadrado de Pearson (X^2). A partir de las asociaciones obtenidas, se calculan los odds ratio (OR), que midieron la asociación entre la variable dependiente y cada variable explicativa.

En todos los casos se consideró un valor de contraste estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron procesados y tabulados el paquete estadístico para ciencias sociales SPSS® en su versión 26.

RESULTADOS

Se evaluaron 60 pacientes, 30 niños producto de madres con diagnóstico confirmado de COVID-19 (93 % por PCR y 7 % por prueba de antígeno), y 30 niños producto de madres consideradas sanas, que no tuvieron antecedente de COVID-19 durante la gestación actual.

La tabla 1, presenta las características generales de los pacientes por cada grupo evaluado. La edad gestacional promedio al momento del parto fue $37,4 \pm 2,3$ semanas en los hijos de madres con COVID-19 y $36,5 \pm 1,9$ semanas en hijos de madres sin COVID-19 ($p = 0,084$). Tampoco se observó diferencia significativa en el peso al nacer ($p = 0,890$) ni en el sexo de los pacientes ($p = 0,598$); en ambos grupos predominó ligeramente el sexo masculino.

La tabla 2, presenta la distribución porcentual de los pacientes según los hallazgos a la neurosonografía posnatal. Se observa que 27 (90 %) hijos de madres sanas tuvieron hallazgos normales al ultrasonido y en 3 casos (10 %) hubo hemorragia intraventricular (HIV) grado I. Entre los hijos de madres con COVID-19, 19 (63,3 %) presentaron un US normal, hubo 7 (23,3 %) casos de HIV grado I y 4 (13,3 %) con HIV grado II ($p = 0,030$). Se realizó un análisis de Odds Ratio (OR), y se obtuvo que los hijos de madres con COVID-19, presentan 5 veces más posibilidades de presentar algún grado de HIV que sus pares sin COVID-19 ($OR = 5,21$; $IC\ 95\ \% = 1,27 - 21,23$).

Dadas estas diferencias, resultó de interés analizar con mayor detalle al grupo de hijos de madres que presentan COVID-19. La edad gestacional media en la que se presentó la infección fue $27,1 \pm 11,5$ semanas; la de los que tuvieron HIV grado I fue $25,6 \pm 9,6$ semanas y a de los que tuvieron HIV grado II fue $26,0 \pm 13,6$ semanas ($p = 0,952$).

La tabla 3 muestra la asociación entre los hallazgos neurosonográficos con la edad gestacional en semanas, en la que ocurrió la infección por SARS-CoV-2. Entre los 19 casos normales, hubo 10 (52,6 %) en el tercer trimestre, 6 (31,6 %) en el segundo y 3 (15,8 %) en el primero ($p = 0,448$). Entre los casos anormales, en dos (18,2 %) la infección ocurrió en el primer trimestre, en tres (27,3 %) fue en el segundo y en 6 (54,5 %) ocurrió en el tercero.

La tabla 4 muestra que en el primer trimestre ocurrieron una (50 %) HIV grado I y una (50 %) grado II; en el segundo trimestre hubo 2 (66,7 %) HIV grado I y 1 (33,3 %) grado II y, finalmente, en el tercer trimestre se presentaron 4 (66,7 %) HIV grado I y 2 (33,3 %) grado II ($p = 0,906$).

Los resultados de la tabla 5 indican que 3 (27,3 %) recién nacidos cuyo ultrasonido resultó anormal

eran del sexo femenino y 8 (72,7 %) eran masculinos; así mismo, 8 (42,1 %) con estudio normal eran femeninos y 11 (57,9 %) masculinos ($p = 0,952$). El análisis más detallado de los hallazgos del US se presenta en la tabla 6; entre los recién nacidos femeninos con US anormal, los 3 (100 %) tuvieron HIV grado I. Entre los masculinos, 4 (50 %) tuvieron HIV grado I y 4 (50,0 %) tuvieron HIV grado II ($p = 0,263$).

Finalmente, se evaluó la asociación entre los hallazgos neurosonográficos con la gravedad de la COVID-19. Hubo dos casos (6,7 %) de COVID-19 asintomáticos, 15 (50 %) leves y 13 (43,3 %) moderados; ninguna madre presentó COVID-19 grave o crítico. En la tabla 7, se observa que, entre los ultrasonidos normales, dos (10,5 %) habían sido infecciones asintomáticas, 10 casos (52,6 %) infección leve y 7 (36,8 %) moderada. Los ultrasonidos anormales se distribuyeron 5 (45,5 %) en casos con COVID-19 leve y 6 con COVID-19 moderada ($p = 0,420$).

En la tabla 8 se especifica que esos casos de ultrasonido anormal, los 5 con COVID-10 leve tuvieron HIV grado I. Entre los 6 con COVID-19 moderado, dos (33,3 %) tuvieron HIV grado I y 4 (66,7 %) HIV grado II ($p = 0,120$).

DISCUSIÓN

La evaluación neurosonográfica es una herramienta de gran importancia en el cribado y diagnóstico para la evaluación del SNC fetal y neonatal, complementando el estudio a través de la técnica *doppler* color, beneficiosa para evidenciar de manera temprana y oportuna hallazgos patológicos a nivel del SNC. La neurosonografía neonatal se ha convertido en una parte esencial en la atención de rutina de los RN a término y pretérmino de alto riesgo; como herramienta de detección de diagnóstico primario para la patología intracraneal, puede ser repetido tantas veces como sea necesario para obtener las imágenes cerebrales neonatal, pudiéndose realizar en cualquier momento del período neonatal, sin contraindicaciones para la realización de la misma. ^(6,9) Es de gran utilidad para todos los neonatos cuyas madres cursaron con COVID-19 durante la gestación debido a su bajo costo, fácil acceso, ausencia de radiaciones ionizantes, sin la necesidad de utilizar anestesia o sedación, además brinda adecuada información sobre el SNC del individuo debido a que la corteza cerebral se forma en un 99 % en vida intrauterina, obteniendo hallazgos precisos a nivel pre- y posnatal. ^(1,2)

En 2019, la OMS declaró pandemia por el COVID-19 presentando un gran impacto en la salud pública debido a las infecciones por el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que

afecta, particularmente, a la población de riesgo, incluyendo un número creciente de embarazadas, lo que hace vulnerables a los fetos y recién nacidos, por las consecuencias dañinas de la infección adquirida de manera congénita o perinatal. ⁽⁶⁾

Los resultados de esta evaluación muestran que el diagnóstico de las madres con COVID-19 de todas las edades gestacionales, asintomáticas o sintomáticas fueron confirmado por RT-PCR en 93 % de los casos y por antígeno en un 7 %, siendo los métodos de diagnósticos más utilizados en revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos, ⁽¹⁰⁾ Varios estudios han reportado y destacado que no existe un consenso específico sobre transmisión intrauterina de la infección por SARS-CoV-2 y su efecto potencial en el SNC fetal y neonatal. ^(6, 8, 13)

Se ha establecido en algunos RN que, a pesar de ser escasa la transmisión vertical, esto es debido a que es un virus que tiene tropismo hacia la placenta después del segundo trimestre de EG, la infección genera vasculopatía trombotica fetal extensa y áreas de vellosidades coriónicas avasculares, hallazgos que se interpretan como signo de mala perfusión vascular fetal con afectación al SNC fetal por sus capacidades neuroinvasivas. Cabe señalar que la carga viral es mucho mayor en el tejido de la placenta que en el líquido amniótico o la sangre materna, lo que sugiere la presencia del virus en las células de la placenta, esto es consistente con los hallazgos de inflamación observados en el examen histológico. Si existe viremia materna, el virus invade las células placentarias ocasionando una reacción inflamatoria y produciendo viremia neonatal posterior a la infección placentaria. ^(6, 8, 13)

Por lo expuesto anteriormente, es útil determinar cuáles son los hallazgos a través de la neurosonografía neonatal, evidenciando en los resultados que el grupo de hijos de madres que presentaron COVID-19 tuvieron mayor frecuencia de HIV: 7 (23,3 %) casos de HIV grado I y 4 con HIV grado II (13,3 %), lo cual fue diferente estadísticamente de lo encontrado en hijos de madres sanas: 3 casos (10 %) de HIV, todas de grado I. Comparando con los estudios de Lucignani *et al.*, ⁽¹⁸⁾ en 2022, describen que la HIV es un hallazgo que puede estar presente como secuelas neonatales indirectas a nivel fetal debido al estado protrombótico que puede inducir el desarrollo de trombosis de las venas cerebrales, incluso sin transmisión placentaria.

Comparando los resultados de los hallazgos neurosonográficos en hijos de madres COVID 19 y en hijos de madres sanas se observa como casi todos los pacientes hijos de madres sanas (27 de 30 pacientes), presentaron un ultrasonido (US) normal, mientras que en el grupo de hijos con madres

que presentaron COVID-19 tuvieron más frecuencia de HIV, en especial la grado II, que se presentó únicamente en este grupo. Esta diferencia entre los grupos resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0,030$), indicando que las anormalidades en el US son más frecuentes en las madres que tuvieron COVID-19, quienes presentan 5 veces más posibilidades de presentar algún grado de hemorragia intraventricular que sus pares sin COVID-19. Dado que ambos grupos son similares, se puede inferir que cualquier diferencia en los hallazgos neurosonográficos de los hijos de madres con COVID y los hijos de madres sanas se debe a la infección *per se*, y no a otras variables que podrían estar relacionadas como el sexo, la edad gestacional al parto o el peso al nacer.

Uno de los aspectos fundamentales de la investigación fue establecer la asociación de los resultados neurosonográficos con la edad gestacional en que ocurrió la infección por SARS-CoV-2, los resultados indican que no hubo diferencias significativas en los hallazgos neurosonográficos entre las madres que tuvieron infección por SARS-CoV-2, según el trimestre del embarazo en que ocurrió ($p = 0,906$). Sin embargo, aunque la relación no fue significativa, se observó una tendencia a presentar mayor número de casos de HIV de grado I y II cuando la infección se presentaba en el tercer trimestre, en comparación con los dos primeros trimestres. Estos hallazgos pueden sugerir que la infección por COVID-19 durante el embarazo puede aumentar el riesgo de HIV en el feto, con mayor frecuencia cuando la infección se presenta en el tercer trimestre, en concordancia con la investigación de Pacora *et al.*,⁽¹¹⁾ en 2020, donde evidenciaron que el perfil de expresión de ARN de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del SARSCoV-2 que se une como receptor celular es bajo en trofoblastos entre las semanas 6 y 14, lo que indica que la transmisión de madre a feto puede ser poco probable durante este tiempo. Así mismo, Vivanti *et al.*,⁽¹³⁾ en 2020, presentaron un caso comprobado de transmisión placentaria de SARS-CoV-2 de una embarazada afectada por COVID-19 durante el tercer trimestre del embarazo, demostrando que la placenta presentó signos de inflamación intervellosa aguda y crónica consistente con el estado inflamatorio materno desencadenado por la infección, siendo comprobada la infección por una RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en el tejido placentario. En este caso, las neuroimágenes indicaron lesión en la sustancia blanca, sintomatología neurológica y hallazgos inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR), concordando con esta investigación en la que se observó mayor tendencia a hallazgos neurosonográficos patológicos cuando la infección se presentó en el tercer trimestre.

Tomando en consideración el análisis con respecto a los hallazgos neurosonográficos entre los recién nacidos de madres con COVID-19 según su sexo, tanto en los recién nacidos femeninos como masculinos, hubo una proporción similar de hallazgos normales y anormales en la neurosonografía, sin embargo, se observa como existe la tendencia a que los hijos de sexo masculino presenten hemorragia intraventricular grado II, ya que, de los 8 casos masculinos que presentaron hemorragia intraventricular, 4 de ellos (50 %) la presentaron en grado II, mientras que ninguna niña presentó esta hemorragia en grado II.

Finalmente, se evaluó la asociación entre los hallazgos neurosonográficos con la gravedad de la COVID-19. Resulta relevante destacar que ninguna madre presentó COVID-19 grave o crítico. En el grupo de madres asintomáticas, todos los recién nacidos presentaron hallazgos normales en la neurosonografía. En el grupo de madres con COVID-19 leve, hubo una proporción mayor de hallazgos normales que anormales, mientras que en los grupos de madres con COVID-19 moderada, la proporción de hallazgos normales y anormales fue similar. Sin embargo, el análisis estadístico no encontró diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los hallazgos neurosonográficos ($p = 0,420$). Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los hallazgos neurosonográficos, se observa la tendencia que a medida que aumenta la gravedad de la COVID-19 en las madres, aumenta la proporción de recién nacidos con hallazgos anormales en la neurosonografía, a diferencia del estudio realizado por Dávila-Aliaga *et al.*,⁽⁸⁾ en 2021, quienes reportaron que la mayoría de neonatos infectados son asintomáticos y los resultados perinatales dependen, sobre todo, de las morbilidades asociadas a su condición, como prematuridad, malformaciones e infecciones perinatales.

Después de revisar y analizar los resultados, se concluye que:

La neurosonografía posnatal es un método de diagnóstico precoz para determinar hallazgos en el SNC en aquellos neonatos afectados de manera intrauterina.

Los hallazgos en la neurosonografía posnatal en el grupo de hijos de madres COVID-19 durante el embarazo corresponde a las hemorragias intraventriculares, siendo más frecuente las hemorragias intraventriculares grado I seguidas de las hemorragias intraventriculares grado II.

Las anormalidades en el US son más frecuentes en las madres que tuvieron COVID-19, quienes tienen 5 veces más posibilidades de presentar algún grado de hemorragia intraventricular que sus pares sin COVID-19.

No hubo diferencias significativas en los hallazgos neurosonográficos, según el trimestre del

embarazo en que ocurrió la infección por SARS-CoV-2.

No se demostró que la gravedad materna esté relacionada proporcionalmente al grado de afectación neonatal.

Se recomienda mayor alcance diagnóstico a través de pruebas de PCR y/o de antígeno para COVID-19 y así tener una mayor tasa de detección de madres con dicha infección presenten o no sintomatología de esta forma poder abarcar una mayor población neonatal para el estudio.

Continuar la investigación por neuropediatras para evaluar el aspecto cognitivo y neuroconductual de los hijos de madres con COVID.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Alexandra Rivero, tutora, gran profesional, de destacada trayectoria, cuya orientación académica fue fundamental para la realización de esta investigación.

A la Dra. Mireya González Blanco, por su valiosa colaboración en la asesoría metodológica, pilar fundamental en la realización de la misma.

A Lic. Pablo Hernández, asesor estadístico, quien con su amplio conocimiento fue de gran aporte y ayuda para la orientación e interpretación del análisis estadístico.

A todos, gracias.

REFERENCIAS

1. Gupta P, Sodhi KS, Saxena AK, Khandelwal N, Singhi P. Neonatal cranial sonography: A concise review for clinicians. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11(1):7-13. DOI: 10.4103/1817-1745.181261.
2. Leiva JL, Pons A. Rol de la neurosonografía en la evaluación neurológica fetal. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2016 [consultado 10 de octubre de 2022]; 27(4) 434-440. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82457979.pdf>
3. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(1):109-116. DOI: 10.1002/uog.3909.
4. Sanz EM, Puerto B. Neurosonografía fetal [Internet]. Barcelona: Hospital Clínic; Hospital Sant Joan de Déu; Universitat de Barcelona; 2015 [consultado 10 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/neurosonografia.pdf>
5. Schult-Montoya SC, Pichilingue-Torres PR, Vásquez-Vidal WL, Rodríguez-Mujica EO, Juárez-Luna M. Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con COVID-19: reporte de casos. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2021; 38(2):352-357. DOI: 10.17843/rpmesp.2021.382.6781.
6. Morales-Chacón LM. Transmisión vertical del SARS-CoV-2. Impacto en el sistema nervioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020; 58 (Supl 2): S215-223. DOI: [10.24875/RMIMSS.M20000132](https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000132).
7. López-Azorín M, Ybarra M, Cabañas F. Ecografía cerebral en neonatos. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2012 [consultado 10 de octubre de 2022]; 10(4):228-233. Disponible en: <https://1library.co/document/yd7wl05g-ecograf%C3%ADa-cerebral-en-neonatos.html>
8. Dávila-Aliaga C, Torres-Marcos E, Paucar-Zegarra R, Hinojosa-Pérez R, Espinoza-Vivas Y, Mendoza-Ibañez E, *et al*. Caracterización clínica y epidemiológica en el seguimiento de recién nacidos con COVID-19: estudio descriptivo. *Medwave* 2021; 21(11):002141. DOI: 10.5867/medwave.2021.11.002141
9. Riedesel EL. Neonatal cranial ultrasound: Advanced techniques and image interpretation. *J Pediatr Neurol* 2018; 16:106–124. DOI: 10.1055/s-0037-1604488.
10. Parra A, Rojas J, Acuña E, Pinto M, Molina-Giraldo S. Riesgo de transmisión vertical en embarazos infectados con COVID-19. En: Ávila D, Cardona A, Garrido J, Karchmer S, Molina-Giraldo S, Puertas A, editores. COVID-19. Obstetricia y Perinatología. Guayaquil: Ecuasalud S.A. p. 145-149.
11. Pacora P, Majmundar K, Santivañez A. Transmisión vertical en la enfermedad por COVID-19. En: Ávila D, Cardona A, Garrido J, Karchmer S, Molina-Giraldo S, Puertas A, editores. COVID-19. Obstetricia y Perinatología. Guayaquil: Ecuasalud S.A. p. 150-155.
12. Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(1):217-224. DOI: 10.1007/s10571-020-00947-7.

13. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, *et al.* Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6.
14. Arinkan SA, Dallı Alper EC, Topcu G, Muhcu M. Perinatal outcomes of pregnant women having SARS-CoV-2 infection. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(6):1043-1046. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.09.001.
15. Heidarzadeh M, Taheri M, Mazaheripour Z, Abbasi-Khameneh F. The incidence of congenital anomalies in newborns before and during the Covid-19 pandemic. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):174. DOI: 10.1186/s13052-022-01368-6.
16. Arandia-Guzmán J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Med Bol [Internet].* 2020 [consultado 15 de octubre de 2022]; 43(2):170-178. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009&lng=es.
17. Soto-Torres E, Hernandez-Andrade E, Huntley E, Mendez-Figueroa H, Blackwell SC. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(1):111-120. DOI: 10.1002/uog.23642.
18. Lucignani G, Guarnera A, Rossi-Espagnet MC, Moltoni G, Antonelli A, Figà Talamanca L, *et al.* From fetal to neonatal neuroimaging in TORCH infections: A pictorial review. *Children (Basel).* 2022;9(8):1210. DOI: 10.3390/children9081210.
19. Ihunwo AO, Perego J, Martino G, Vicenzi E, Panina-Bordignon P. Neurogenesis and Viral Infection. *Front Immunol.* 2022;13:826091. DOI: 10.3389/fimmu.2022.826091.
20. Muldoon KM, Fowler KB, Pesch MH, Schleiss MR. SARS-CoV-2: Is it the newest spark in the TORCH? *J Clin Virol.* 2020;127:104372. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104372.

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Responsables: Albani Del Valle Aular Barrios

Título: COVID 19 Y GESTACIÓN: NEUROSONOGRAFÍA POSNATAL

Caracas __/__/__

Por medio de la presente hago constar que se me ha solicitado que mi hijo participe en un trabajo especial de grado, investigación en la que se estudiará los hallazgos neurosonográficos en los neonatos cuyas madres presentaron diagnóstico confirmado de SAR-CoV-2 durante la gestación, que cumplan con los criterios de inclusión. En tal sentido, entiendo que: el proceso identificado arriba, me ha sido explicado con detalle y todas mis preguntas e inquietudes me han sido contestadas y aclaradas por el médico que desarrolla el estudio, entiendo que:

1. Al participar en este estudio no recibiré beneficios materiales.
2. Cualquier pregunta que desee o quiera hacer con relación a mi participación en el presente estudio deberá ser contestada por la Dra. Albani Del Valle Aular Barrios.
3. Podré retirar a mi hijo recién nacido o lactante de este estudio en cualquier momento sin dar explicaciones, sin que esto nos perjudique de manera alguna.
4. Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero ni mi nombre o identidad ni el de mi hijo serán revelados y mis datos y clínicos y experimentales los de mi hijo permanecerán en forma confidencial, a menos que mi identidad o la de mi hijo sean solicitadas por la ley.
5. Los investigadores se comprometen a informarme cualquier anomalía que se detecte en el estudio, a orientarme sobre su significado y a implementar las medidas necesarias para su manejo adecuado.
6. Mi consentimiento esta dado voluntariamente en plena facultad de mis sentidos, sin que haya sido forzada u obligada.

Nombre: _____

C.I. _____

Firma: _____

Albani D. Aular B _____

C.I.22.599.015



Huella dactilar

ANEXO 2

FICHA DE REGISTRO ULTRASONIDO TRANSFONTANELAR

Paciente hijo de: _____ Edad: ____ días Fecha: ____/____/____

Número de cédula de madre: _____ Parto _____ Cesárea _____ Edad de gestación: _____

Diagnóstico de COVID positivo por: _____ Asintomática: _____ Sintomática: _____

Clasificación de la enfermedad: Leve _____ Moderada _____ Grave _____ Crítica _____

Tipo de sonda a usar _____

Sexo: _____ PAN: _____ TAN: _____ CC: _____ Peso actual: _____

Examen físico general de importancia: _____

Cortes coronales

Etmoides _____ Alas menores del esfenoides _____ Alas mayores del esfenoides _____

Cisura interhemisférica _____ Lóbulos frontales _____ Rodilla del cuerpo calloso _____

III ventrículo _____ Plexo coroide del III ventrículo _____ Núcleo caudado _____ Tálamos _____

ACM bifurcada _____ Circunvolución del hipocampo _____

Ventrículos laterales _____ Índice ventricular _____ Cisura cuadrigeminal _____

Cisura coroides _____ Plexos coroides _____ Parénquima cerebral _____

Cortes sagitales

Cuerpo calloso _____ Cavum del septo pellucidum _____ Conducto de Silvio _____

III Ventrículo _____ IV Ventrículo _____ Cisterna magna _____ Itsmo cerebelo _____

Fastigio _____ Tronco _____ Ángulo T-V _____ Ángulo T-T _____

Cisura PO _____ Cisura cingulada _____ Cisura calcarina _____ Surcos _____

Tálamos _____ Núcleo caudado _____ Surco caudo-talámico _____

Ventrículos laterales _____

Otros _____

Doppler

Arteria pericallosa _____ ACA _____ CA _____ ACM _____

CP _____ ACP _____ AB _____ A Galeno _____

Otros hallazgos

Conclusión: _____

Tabla 1

Distribución de pacientes según las características generales de los grupos

Características	Pacientes		<i>p</i>
	Hijos de madres COVID	Hijos de madres sanas	
Edad de resolución (sem.) $\bar{X} \pm DE$	37,4 $\pm$ 2,3	36,5 $\pm$ 1,9	0,084
Peso al nacer (g) $\bar{X} \pm DE$	2788,2 $\pm$ 573,2	2768,3 $\pm$ 532,6	0,890
Sexo n (%)			0,598
Femenino	11 (18,3)	13 (21,7)	
Masculino	19 (31,7)	17 (28,3)	

Tabla 2

Distribución de pacientes según los hallazgos a la neurosonografía posnatal

Hallazgos neurosonográficos	Pacientes n (%)	
	Hijos de madres COVID	Hijos de madres sanas
Ultrasonido normal	19 (63,3)	27 (90,0)
Hemorragia intraventricular grado I	7 (23,3)	3 (10,0)
Hemorragia intraventricular grado II	4 (13,3)	0 (0,0)

$p = 0,030$

Tabla 3

Resultados neurosonográficos según la edad gestacional (semanas) en que ocurrió la infección por SARS-CoV-2.

Edad gestacional (semanas)	Hallazgo neurosonográfico n (%)	
	Normal n = 19	Anormal n = 11
Primer trimestre		
< 8 semanas	2 (10,5)	0 (0,0)
8 – 13 semanas	1 (5,3)	2 (18,2)
Segundo trimestre		
14 - 21 semanas	5 (26,3)	2 (18,2)
22 - 28 semanas	1 (5,3)	1 (9,1)
Tercer trimestre		
29 - 36 semanas	3 (15,8)	4 (36,4)
37 y más semanas	7 (36,8)	2 (18,2)
$p = 0,448$		

Tabla 4

Hallazgos neurosonográficos anormales según el trimestre de la gestación en que ocurrió la infección por SARS-CoV-2.

Hallazgos anormales	Edad gestacional n (%)		
	Primer trimestre n = 2	Segundo trimestre n = 3	Tercer trimestre n = 6
Hemorragia intraventricular grado I	1 (50,0)	2 (66,7)	4 (66,7)
Hemorragia intraventricular grado II	1 (50,0)	1 (33,3)	2 (33,3)

$p = 0,906$

Tabla 5

Resultados neurosonográficos según el sexo del recién nacido producto de madres con COVID-

19

Sexo	Hallazgo neurosonográfico	
	Normal n (%)	Anormal n (%)
Femenino	8 (42,1)	3 (27,3)
Masculino	11 (57,9)	8 (72,7)

$p = 0,952$

Tabla 6

Hallazgos neurosonográficos según el sexo del recién nacido

Hallazgos anormales	Sexo	
	Femenino n = 3	Masculino n = 8
Hemorragia intraventricular grado I	3 (100,0)	4 (50,0)
Hemorragia intraventricular grado II	0 (0,0)	4 (50,0)

$p = 0,263$

Tabla 7

Resultados neurosonográficos según la gravedad de la COVID-19

Gravedad de la COVID-19	Hallazgo neurosonográfico	
	Normal n (%)	Anormal n (%)
Asintomática	2 (10,5)	0 (0,0)
Leve	10 (52,6)	5 (45,5)
Moderada	7 (36,8)	6 (54,5)

$p = 0,420$

Tabla 8

Hallazgos neurosonográficos según la gravedad de la COVID-19

Hallazgos anormales	Gravedad de la COVID-19	
	Leve n (%)	Moderada n (%)
Hemorragia intraventricular grado I	5 (100)	2 (33,3)
Hemorragia intraventricular grado II	0 (0,0)	4 (66,7)

$p = 0,120$