

## Investigación Original

Pediatría

junio 9, 2022

# Resultados del desarrollo neurológico a 1 año en bebés de madres que dieron positivo para SARS-CoV-2 durante el embarazo

Andrea G. Edlow, MD, MSc<sup>1</sup>; Víctor M. Castro, MS<sup>2,3</sup>; Lydia L. Shook, MD<sup>1</sup>; et al  
Anjali J. Kaimal, MD, MAS<sup>1</sup>; Roy H. Perlis, MD, MSc<sup>2</sup>

Afiliaciones de autores [Información del artículo](#)

*JAMA Netw Abierto.* 2022;5(6):e2215787. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15787

### **Centro de recursos COVID-19**

editorial comment icon\_

Editorial

Comentario

**Pregunta** ¿La exposición a COVID-19 en el útero se asocia con un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en el primer año de vida?

**Hallazgos** En este estudio de cohorte de 7772 bebés nacidos durante la pandemia de COVID-19, los nacidos de las 222 madres con una prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa del SARS-CoV-2 durante el embarazo tenían más probabilidades de recibir un diagnóstico de desarrollo neurológico en los primeros 12 meses después del parto, incluso después de tener en cuenta el parto prematuro.

**Estos** hallazgos preliminares sugieren que la exposición a COVID-19 puede estar asociada con cambios en el desarrollo neurológico y resaltan la necesidad de una investigación prospectiva de los resultados en niños expuestos a COVID-19 en el útero.

## Abstracto

**Importancia** Los estudios epidemiológicos sugieren que la activación inmune materna durante el embarazo puede estar asociada con efectos de desarrollo neurológico en la descendencia.

**Objetivo** Evaluar si la exposición intrauterina al SARS-CoV-2 se asocia con el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en los primeros 12 meses después del nacimiento.

**Diseño, entorno y participantes** Este estudio de cohorte retrospectivo examinó a los hijos vivos de todas las madres que dieron a luz entre marzo y septiembre de 2020 en cualquiera de los 6 hospitales de Massachusetts en 2 sistemas de salud. El análisis estadístico se realizó de octubre a diciembre de 2021.

**Exposiciones** Infección materna por SARS-CoV-2 confirmada por una prueba de reacción en cadena de la polimerasa durante el embarazo.

**Principales resultados y medidas** Trastornos del neurodesarrollo determinados a partir de *la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, códigos de diagnóstico de la Décima Revisión (CIE-10)* durante los primeros 12 meses de vida; características sociodemográficas y clínicas de las madres y los hijos; todos extraídos de la historia clínica electrónica.

**Resultados** La cohorte incluyó 7772 nacidos vivos (7466 embarazos, 96% solteros, 222 nacimientos de madres positivas para SARS-CoV-2), con una edad materna promedio (DE) de 32.9 (5.0) años; los descendientes fueron 9.9% asiáticos (772), 8.4% negros (656) y 69.0% blancos (5363); 15.1% (1134) eran de etnia hispana. El parto prematuro fue más probable entre las madres expuestas: 14,4% (32) vs 8,7% (654) ( $P = 0,003$ ). La positividad materna del SARS-CoV-2 durante el embarazo se asoció con una mayor tasa de diagnósticos del desarrollo neurológico en modelos no ajustados (odds ratio [OR], 2,17 [IC del 95%, 1,24-3,79];  $P = 0,006$ ), así como los ajustados por raza, etnia, estado de seguro, sexo de la descendencia, edad materna y estado prematuro (OR ajustado, 1,86 [IC del 95%, 1,03-3,36];  $P = .04$ ). La infección del tercer trimestre se asoció con efectos de mayor magnitud (OR ajustado, 2,34 [IC del 95%, 1,23-4,44];  $P = .01$ ).

**Conclusiones y relevancia** Este estudio de cohorte de exposición al SARS-CoV-2 en el útero encontró evidencia preliminar de que el SARS-CoV-2 materno puede estar asociado con secuelas del desarrollo neurológico en algunas crías. Se requerirán estudios prospectivos con una duración de seguimiento más larga para excluir la confusión y confirmar estas asociaciones.

## Introducción

La posible relación de la infección materna por COVID-19 con el neurodesarrollo de la descendencia, si la hay, aún no se entiende. Sin embargo, la activación inmune profunda observada en un subconjunto de individuos infectados sugiere que el cerebro fetal en desarrollo puede estar influenciado por la inflamación materna y placentaria y la expresión alterada de citoquinas durante las ventanas clave del desarrollo.<sup>1-5</sup> (Para una revisión de cómo estos mecanismos podrían aplicarse a COVID-19, ver Shook et [al.1](#)) Independientemente del mecanismo, los estudios epidemiológicos demuestran que la infección materna en el embarazo, incluidas otras infecciones virales como la gripe, se asocia con resultados adversos del desarrollo neurológico en la descendencia, incluidos trastornos del espectro autista, esquizofrenia, parálisis cerebral, disfunción cognitiva, trastorno bipolar y ansiedad y

depresión. <sup>6-9</sup> Aunque la magnitud de estos efectos y la fuerza de la asociación varían, la consistencia de tales asociaciones es difícil de ignorar.

Como algunos de estos trastornos pueden no manifestarse hasta la adolescencia o la edad adulta, los verdaderos riesgos de la activación inmune materna pueden no ser evidentes durante décadas. Tanto en adultos <sup>de 10 a 13 años</sup> como en <sup>niños,14</sup> un subconjunto de individuos manifiesta síntomas neuropsiquiátricos después de COVID-19 que pueden persistir hasta un año después de la enfermedad aguda. Un gran estudio reciente de neuroimagen en adultos también encontró cambios morfológicos específicos de la región después de la enfermedad. <sup>15</sup> Además, un conjunto emergente de pruebas sugiere que la COVID-19 puede estar asociada con el parto prematuro y potencialmente otras complicaciones del parto, y un informe reciente indica que una mayor gravedad de la infección se asoció con un mayor riesgo prematuro. <sup>16</sup> Por lo tanto, las líneas convergentes de evidencia indican el potencial de covid-19 para ejercer efectos cerebrales persistentes en niños y adultos, pero se sabe menos sobre el impacto de COVID-19 materna en el cerebro fetal en desarrollo. Para comenzar a comprender el potencial de la infección materna por SARS-CoV-2 para asociarse con cambios en el desarrollo neurológico en particular, examinamos los registros electrónicos de salud (HCE) para proporcionar estimaciones preliminares del riesgo de efectos en el desarrollo neurológico, comparando la descendencia de madres con infección por SARS-CoV-2 con la descendencia de aquellos sin ella, teniendo en cuenta otras posibles características de confusión.

## Métodos

### Diseño de estudios y generación de conjuntos de datos

Extrajimos datos del EHR de 2 centros médicos académicos y 6 hospitales comunitarios: Massachusetts General Hospital, Brigham and Women's Hospital, Newton-Wellesley Hospital, North Shore Medical Center, Martha's Vineyard Hospital, Nantucket Cottage Hospital, Cooley Dickinson Hospital y Wentworth Douglass Hospital para identificar todos los nacidos vivos que ocurren entre marzo y septiembre de 2020. Los descendientes se vincularon a los registros de salud materna utilizando datos del Almacén Electrónico de Datos (EDW) basados en la fecha y hora de nacimiento, el número de registro médico y el sexo de la descendencia. Para las madres, consultamos la *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, los códigos de facturación de la Décima Revisión (CIE-10)*, las listas de problemas, los medicamentos y los estudios de laboratorio que ocurren desde la fecha del último período menstrual estimado hasta la fecha de alta de la admisión al parto, así como las características sociodemográficas (edad materna, sexo autoinformado, tipo de seguro y raza y etnia autoinformadas según las categorías del Censo de los Estados Unidos). La raza y el origen étnico se caracterizaron para permitir un mejor control de la confusión, reconociendo que COVID-19 ha impactado diferencialmente a estos grupos. Para la descendencia, también consultamos los códigos de facturación *de la CIE-10* y las listas de problemas. Los datos se gestionaron con el software de servidor i2b2 (i2b2 versión 1.6.04). La junta de revisión

institucional de Mass General-Brigham aprobó todos los aspectos de este estudio, con una exención del consentimiento informado ya que no se requirió contacto con el paciente, el estudio se consideró de riesgo mínimo y no se pudo obtener el consentimiento de manera factible. Se siguió la guía de informes Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology ([STROBE](#)) para los estudios de cohortes.

## Definición de resultados

El resultado primario de interés fue el diagnóstico de un trastorno del desarrollo neurológico, basado en la presencia de al menos 1 código *ICD-10* incluido en la categoría de desarrollo de nivel 2 del Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) (código 654), incluyendo F8x (trastornos generalizados y específicos del desarrollo: trastornos del desarrollo del habla y el lenguaje [F80]; trastornos específicos del desarrollo de las habilidades escolares [F81]; trastorno específico del desarrollo de la función motora [F82]; desarrollo generalizado trastornos [F84]; otro/trastorno inespecífico del desarrollo psicológico [F88/89]) y F7x (discapacidad intelectual). Aunque algunos de estos códigos (por ejemplo, con respecto a las habilidades escolares) no son relevantes en los primeros 12 meses de vida, buscamos definir una categoría amplia que se mantendría constante para futuros análisis a medida que esta cohorte envejece. Las tablas para todos los casos positivos entre los descendientes expuestos fueron revisadas de forma independiente por 2 médicos (R.P. y A.E.) para confirmar la documentación del diagnóstico correspondiente. Los controles se definieron como la ausencia de cualquiera de estos códigos. Para explorar más a fondo el potencial de confusión, examinamos secundariamente las categorías de nivel 2 de HCUP que no reflejan complicaciones del parto o anomalías congénitas con una prevalencia de al menos el 2% en embarazos expuestos o no expuestos.

## Definición de exposición

La positividad materna del SARS-CoV-2 se definió sobre la base del resultado de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de laboratorio en cualquier momento durante el embarazo en cualquiera de los laboratorios de la red hospitalaria o las pruebas en laboratorios externos importados en el EHR. El análisis exploratorio examinó el trimestre de exposición. El trimestre de exposición se estimó en función de la edad gestacional establecida en la HCE: primer trimestre (0-12 semanas de gestación), segundo trimestre (12-26 semanas) y tercer trimestre (26 semanas hasta el parto). Aquellos individuos sin resultados positivos documentados de PCR se consideraron negativos.

## Análisis estadístico

Ajustamos modelos de regresión logística que asocian el estado materno de SARS-CoV-2 con el resultado del desarrollo neurológico, luego agregamos la edad materna en años, raza y etnia, tipo de seguro (público vs privado), así como el sexo de la descendencia y el estado prematuro, para obtener estimaciones de efecto no ajustadas y ajustadas y 95% IC. Para tener en cuenta los partos múltiples, se consideró que estaban agrupados dentro de los partos; utilizamos `glm.cluster` en el paquete R `miceadds` (v3.11-6) para generar

errores estándar robustos. Los análisis de sensibilidad que restringen la cohorte a partos a término completo, o que estiman los efectos limitados a la exposición en el tercer trimestre (excluyendo la descendencia con exposiciones en los otros trimestres), utilizaron el mismo enfoque analítico. Los análisis de sensibilidad adicionales para detectar la confusión que examinan otros resultados de 12 meses también aplicaron modelos crudos y ajustados con las mismas covariables; estos análisis no se corrigieron para las comparaciones múltiples, ya que el objetivo era mostrar que el sesgo de confusión o colisionador no inflaba uniformemente las estimaciones del riesgo.

Todos los análisis se realizaron utilizando R versión 4.0.3 (R Project for Statistical Computing) de octubre a diciembre de 2021. La significación estadística para el resultado primario se definió como  $P$  de 2 colas no corregida  $< .05$ ; los resultados de los análisis exploratorios aplicaron el mismo umbral. No faltaron observaciones para las covariables ni las variables de resultado. El valor  $E^{17}$ , la magnitud de la asociación entre un factor de confusión y la exposición, y el factor de confusión y el resultado, necesarios para producir la asociación observada si la verdadera asociación es 1, se calculó utilizando la Evaluación 4.1.3 en R (R Project for Statistical Computing). <sup>18</sup>

## Resultados

Las características de las parejas madre-descendencia expuestas al SARS-CoV-2, así como de las parejas no expuestas, se resumen en la Tabla 1. La cohorte del estudio incluyó 7772 nacidos vivos (7466 embarazos, 96% singleton), con una edad materna media (DE) de 32,9 [5,0] años; se incluyeron descendientes de 772 bebés asiáticos (9,9%), 656 bebés negros (8,4%) y 5363 bebés blancos; 1134 bebés (15.1%) eran de etnia hispana. La tasa general de positividad del SARS-CoV-2 en el embarazo fue del 2,9% (222 de 7772). Cero descendientes expuestos y 1 no expuesto fallecieron antes de los 12 meses y se excluyeron del análisis. Las madres expuestas eran significativamente menos propensas a ser de raza asiática (SARS-CoV-2 negativo: 765 [10.1%] vs positivo: 7 [3.2%]) o raza blanca (SARS-CoV-2 negativo: 5281 [69.9%] vs positivo: 82 [36.9%]), más propensas a ser de etnia hispana (SARS-CoV-2 negativo: 1019 [13.5%] vs positivo: 115 [51.8%]), y más propensas a tener seguro público vs privado (SARS-CoV-2 negativo: 1297 [17,2%] con seguro público vs positivo: 134 [60,4%] con seguro público). Las tasas de diabetes e hipertensión fueron similares entre los 2 grupos. El parto prematuro fue significativamente más probable entre las madres expuestas: 14,4% (32) vs 8,7% (65 4) ( $P = 0,003$ ).

Table 1. Sociodemographic and Clinical Characteristics of Maternal and Offspring Study Groups

Characteristic	Pregnancy SARS-Cov-2, No. (%)		P value <sup>a</sup>
	Negative (n = 7550)	Positive (n = 222)	
Maternal age, median (IQR), y	33.0 (30.0-36.0)	31.0 (26.2-35.0)	<.001
Maternal race			
Asian	765 (10.1)	7 (3.2)	<.001
Black or African American	617 (8.2)	39 (17.6)	
White	5281 (70)	82 (37)	
Other <sup>b</sup>	657 (8.7)	76 (34.2)	
Unknown	230 (3.0)	18 (8.1)	
Maternal ethnicity			
Hispanic	1019 (13)	115 (52)	<.001
Not Hispanic	6283 (83)	95 (43)	
Unavailable	248 (3.3)	12 (5.4)	
Maternal public insurance	1297 (17)	134 (60)	<.001
Trimester of maternal SARS-CoV-2 infection			
First	NA	1 (0.5)	NA
Second	NA	61 (27)	
Third	NA	160 (72)	
Unknown	7550 (100)	0	
Maternal gestational diabetes	1025 (14)	38 (17)	.13
Maternal preeclampsia	1398 (19)	43 (19)	.75
Maternal hemorrhage	1512 (20)	41 (18)	.57
Delivery hospital type			
Academic medical center	4383 (58)	165 (74)	<.001
Community hospital	3167 (42)	57 (26)	
Delivery method			
Cesarean	2423 (32)	70 (32)	.86
Vaginal	5127 (68)	152 (68)	
Multiple births	292 (3.9)	14 (6.3)	.07
Delivery admission length of stay, median (IQR), d	3.00 (2.00-3.00)	3.00 (2.00-3.00)	.85
Preterm birth			
Preterm	654 (8.7)	32 (14.4)	.003
Term	6896 (91)	190 (86)	
Offspring gender			
Female	3714 (49)	105 (47)	.58
Male	3836 (51)	117 (53)	
Offspring gestational age, median (IQR), wk	39.29 (38.43-40.14)	39.14 (37.71-40.11)	.01
Unknown	2	0	NA
Offspring birth weight, median (IQR), g	3345 (3015-3655)	3257 (2895-3544)	.001
Unknown	55	4	NA
Term offspring birth weight, median (IQR), g	3395 (3098-3688)	3317 (3010-3621)	.009
Unknown/excluded	677	32	NA
Offspring birth length, median (IQR), in	20.00 (19.00-20.50)	19.50 (19.00-20.08)	.02
Unknown	244	15	NA
APGAR score, median (IQR)			
Offspring 1-min	8.00 (8.00-9.00)	8.00 (8.00-8.00)	.052
Offspring 5-min	9.00 (9.00-9.00)	9.00 (9.00-9.00)	.85

Abbreviations: APGAR, appearance, pulse, grimace response, activity, and respiration; NA, not applicable.

<sup>a</sup> Wilcoxon rank sum test; Pearson  $\chi^2$  test; Fisher exact test.

<sup>b</sup> Other race includes American Indian or Alaska Native and Native Hawaiian or other Pacific Islander.

En total, 14 de 222 descendientes expuestos (6,3%) y 227 de 7550 descendientes no expuestos (3,0%) recibieron un diagnóstico de desarrollo neurológico dentro de los 12 meses (OR crudo, 2,17 [IC 95%, 1,24-3,79];  $P = .006$ ). La Tabla 2 enumera los diagnósticos de neurodesarrollo más comúnmente observados por estado de caso o control, incluido el trastorno específico del desarrollo de la función motora (F82), el trastorno del lenguaje expresivo (F80.1) y el trastorno del desarrollo del habla y el lenguaje, no especificados (F80.9). La mediana del tiempo hasta el diagnóstico fue más temprana entre los expuestos (214 [183-316] días) en comparación con la descendencia no expuesta (275 [253-346] días).

Table 2. Frequency of Individual Developmental Disorder ICD-10-CM Codes in Cases and Controls

ICD-10-CM code	ICD-10-CM description	Pregnancy SARS-Cov-2, No. <sup>a</sup>	
		Negative (n = 7550)	Positive (n = 222)
F82	Specific developmental disorder of motor function	99	6
F80.1	Expressive language disorder	53	<5 <sup>b</sup>
F80.9	Developmental disorder of speech and language, unspecified	48	7
F89	Unspecified disorder of psychological development	39	0
F88	Other disorders of psychological development	8	<5 <sup>b</sup>
F80.2	Mixed receptive-expressive language disorder	<5 <sup>b</sup>	0
F81.9	Developmental disorder of scholastic skills, unspecified	<5 <sup>b</sup>	0
F80.0	Phonological disorder	<5 <sup>b</sup>	0
F80.4	Speech and language development delay due to hearing loss	<5 <sup>b</sup>	0

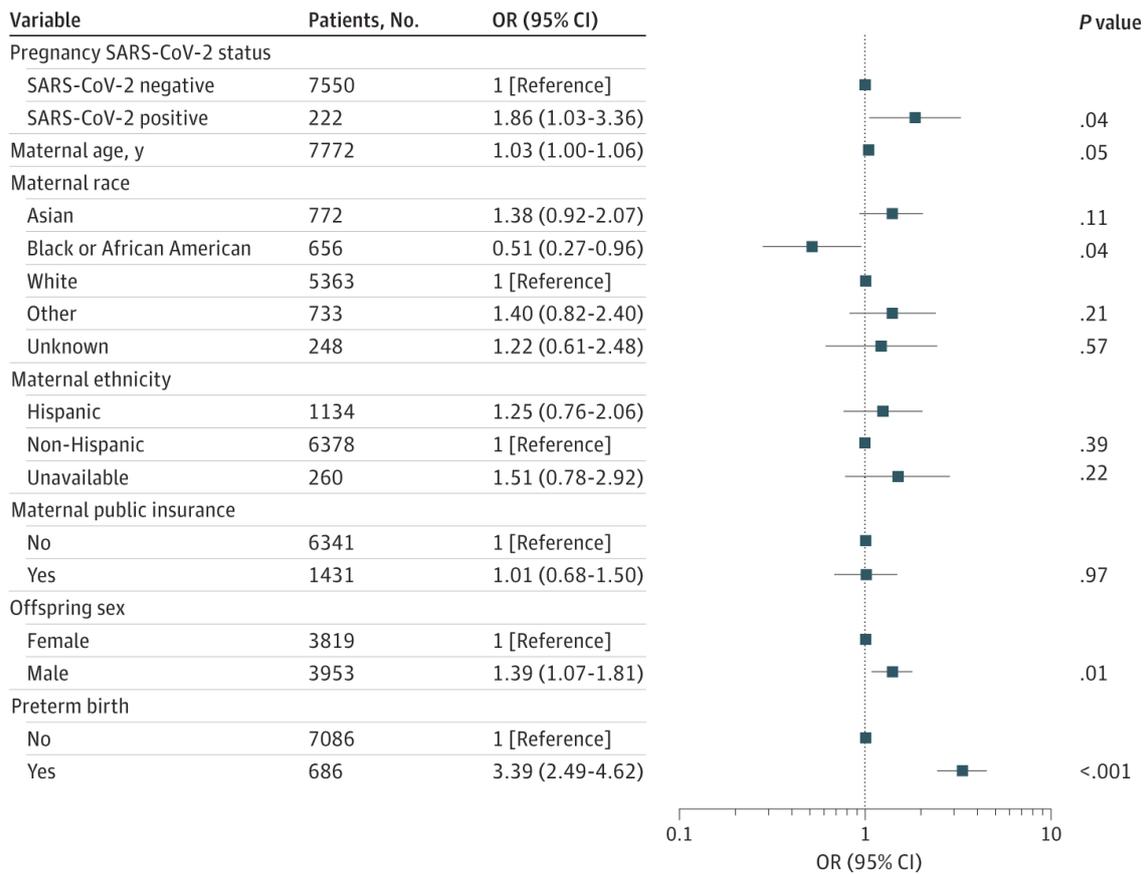
Abbreviation: ICD-10-CM, *International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification*.

<sup>a</sup> Column totals exceed number of affected offspring because an individual may have more than 1 diagnosis.

<sup>b</sup> Cell counts less than 5 are replaced with <5 to minimize risk of reidentifiability, per institutional protocol.

En los modelos de regresión totalmente ajustados, teniendo en cuenta los partos no singulares como agrupados dentro del parto, el OR para cualquier diagnóstico de desarrollo neurológico entre los descendientes expuestos a COVID fue de 1,86 (IC del 95%, 1,03-3,36;  $P = .04$ ) (Figura). En el análisis de sensibilidad, se examinó la contribución del parto prematuro al riesgo observado. Sin ajustar el parto prematuro, pero con todas las demás covariables incluidas, el OR ajustado fue de 1,97 (IC del 95%, 1,10-3,50;  $P = .02$ ). Cuando el análisis se limitó a embarazos a término (6896 descendientes no expuestos; 190 descendientes expuestos) el OR totalmente ajustado fue de 1,68 (IC del 95%, 0,81-3,45;  $P = .16$ ) (eFigura 1 en el Suplemento). La incorporación de la duración de la estancia hospitalaria en estos modelos arrojó un OR totalmente ajustado de 1,57 (IC del 95%, 0,95-2,60;  $P = .08$ ) (eFigura 2 en el Suplemento). También comparamos los hijos de madres infectadas en el tercer trimestre solos con los de madres no infectadas, con exclusión de hijos de madres infectadas en el primer o segundo trimestre, produciendo un OR ajustado de 2,34 (IC 95%, 1,23-4,44;  $P = .01$ ) (eFigura 3 en el Suplemento).

**Figura. Diagrama forestal del modelo ajustado para el riesgo de trastorno del desarrollo de la descendencia**



Además de estos análisis de sensibilidad, se buscó cuantificar la posibilidad de que los resultados reflejaran confusión por otros aspectos del estado sociodemográfico materno o comorbilidad no capturados en nuestros modelos de regresión. En primer lugar, calculamos el valor E para la asociación [observada17,19](#) que arrojó 3,12 (IC del 95%, 1,21 a no estimable), lo que indica que un factor de confusión no detectado tendría que ser 3,12 veces más común entre los expuestos y causar un aumento de 3,12 veces en el riesgo para producir el efecto observado si el OR verdadero fuera 1. También examinamos las tasas de categorías diagnósticas no neodesarrolladas con una frecuencia de al menos el 2% en los grupos expuestos o no expuestos, nuevamente utilizando modelos de regresión logística múltiple no ajustados y luego ajustados (eTable en el [Suplemento](#)), anticipando que las asociaciones serían infladas por un factor de confusión no medido. En modelos ajustados, entre 27 categorías diagnósticas, solo la infección viral (de cualquier tipo, que podría incluir SARS-CoV-2) fue significativamente más común entre la descendencia expuesta (OR crudo, 2,59 [IC 95%, 1,76-3,81]; OR ajustado, 1,81 [IC 95%, 1,20-2,72]).

## Discusión

En este análisis de 222 descendientes de madres infectadas con SARS-CoV-2, en comparación con los descendientes de 7550 madres en el grupo de control (no infectadas) entregadas durante el mismo período, observamos que los diagnósticos de desarrollo neurológico eran significativamente más comunes entre las crías expuestas, particularmente aquellas expuestas a la infección

materna del tercer trimestre. La mayoría de estos diagnósticos reflejaron trastornos del desarrollo de la función motora o del habla y el lenguaje. En particular, aunque identificamos un mayor riesgo de parto prematuro entre las madres positivas para el SARS-CoV-2 como en estudios anteriores <sup>20-22</sup>, el ajuste para el parto prematuro no tuvo en cuenta todo el aumento del riesgo observado de incurrir en un diagnóstico de desarrollo neurológico (es decir, el modelo de regresión totalmente ajustado que incluye el parto prematuro todavía indica un riesgo significativamente elevado, con un OR ajustado de 1,86 para cualquier diagnóstico de desarrollo neurológico entre los hijos con Exposición al SARS-CoV-2). Además, la magnitud de esta asociación solo disminuyó modestamente entre los lactantes nacidos a las 37 semanas o más tarde, con un OR ajustado de 1,68, aunque el IC del 95% en este análisis secundario cruzó 1. Cabe destacar que, dada la asociación conocida entre la COVID-19 grave en el embarazo y el aumento del riesgo de parto <sup>prematuro</sup><sup>16</sup>, los excluidos en este análisis de sensibilidad son teóricamente los individuos con mayor riesgo de efectos adversos en el desarrollo neurológico según el mecanismo propuesto. El hallazgo de que la direccionalidad y la magnitud del efecto se mantienen entre los partos a término proporciona evidencia adicional de que esta asociación requiere seguimiento en estudios más grandes con poder estadístico adecuado para dicho análisis.

Aún no se sabe si existe una conexión definitiva entre la exposición prenatal al SARS-CoV-2 y el neurodesarrollo adverso en la descendencia, en parte porque los niños nacidos de mujeres infectadas en la primera ola de la pandemia son menores de 2 años de edad. Un estudio de cohorte longitudinal de 57 bebés con exposición prenatal al SARS-CoV-2 en China identificó déficits en el dominio socioemocional de las pruebas de desarrollo neurológico a los 3 meses de edad, aunque el diseño del estudio no permitió controlar factores de confusión importantes como la separación madre-bebé ni incluyó un grupo de comparación no infectado. <sup>22</sup> En un estudio reciente en el que 272 madres de lactantes nacidos durante la pandemia (tanto expuestas como no expuestas al SARS-CoV-2 durante el embarazo) completaron un cuestionario a los 6 meses, los autores argumentan que los déficits de neurodesarrollo observados en ambos grupos pueden ser producto del embarazo durante la propia pandemia, en lugar de la exposición al SARS-CoV-2 per <sup>se.23</sup> **La base biológica o el mecanismo por el cual el estrés materno asociado a la pandemia sería un impulsor más dominante del neurodesarrollo de la descendencia que la enfermedad viral materna en el embarazo sigue sin estar clara, y esta asociación putativa también requiere validación en estudios más grandes y a más largo plazo. Nuestros hallazgos que identifican una asociación entre la exposición prenatal al SARS-CoV-2 y los diagnósticos de neurodesarrollo a los 12 meses son consistentes con un gran cuerpo de literatura que incluye estudios en humanos y animales que vinculan la infección viral materna y la activación inmune materna con trastornos del desarrollo neurológico de la descendencia más adelante en la <sup>vida.6-9</sup> algunos de los cuales pueden ser presagiados ya en el primer año de vida. <sup>24</sup>**

## Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. Nuestros resultados deben ser reconocidos como preliminares dada la duración limitada del seguimiento. En particular, no podemos excluir la posibilidad de que los efectos adicionales del neurodesarrollo se hagan evidentes más adelante en la vida; de hecho, los descendientes analizados aquí son más jóvenes que la edad a la que generalmente se diagnostican los trastornos del neurodesarrollo como el autismo. Por el contrario, puede haber una forma de sesgo de determinación que surge de una mayor preocupación por la descendencia de las madres que estuvieron enfermas durante el embarazo, es decir, los padres pueden estar más inclinados a buscar una evaluación, o los médicos más inclinados a diagnosticar o referir para la evaluación. Aunque la inclusión de hospitales académicos y comunitarios y sus redes ayuda a mitigar esta forma de sesgo de colisionador, no podemos excluir a otros colisionadores potenciales, que han demostrado ser una vulnerabilidad particular en la determinación de los estudios de COVID-19. <sup>25</sup> Nuestro diseño de estudio retrospectivo y la confianza en los códigos de diagnóstico *de la CIE-10* también carecen de la sensibilidad de un estudio de cohorte prospectivo que incorpora fenotipado neurocognitivo detallado; tales estudios serán importantes para definir mejor las asociaciones, si las hay, de la infección materna por SARS-CoV-2. Como sistema de salud abierto, no podemos excluir la posibilidad de una clasificación errónea, ya que las madres clasificadas como NEGATIVAS PARA EL SARS-CoV-2 pueden haber recibido un resultado positivo de la prueba o atención para la enfermedad del SARS-CoV-2 fuera de nuestro sistema, y la descendencia puede recibir seguimiento en otro sistema de salud. Tal clasificación errónea debe ocurrir completamente al azar (es decir, no hay una razón clara para que la descendencia expuesta al SARS-CoV-2 entregada en un sistema de salud específico tenga menos probabilidades de recibir atención continua en ese sistema). En general, estos efectos de la exposición o el resultado mal clasificados tenderían a sesgar nuestros resultados hacia la hipótesis nula. También observamos que nuestra tasa general de positividad al SARS-CoV-2 en el embarazo es más baja de lo que se ha informado en otros [lugares](#).<sup>26</sup> lo que probablemente refleja la inclusión de hospitales más pequeños y comunitarios junto con centros médicos académicos urbanos en nuestra cohorte. Finalmente, el tamaño relativamente pequeño de la muestra impide el análisis de la gravedad de la infección materna, que recientemente se ha demostrado que se asocia con el riesgo de parto prematuro. <sup>16</sup>

## Conclusiones

Estos hallazgos preliminares sugieren un mayor riesgo de resultados adversos del desarrollo neurológico a 1 año entre los descendientes expuestos al SARS-CoV-2, y resaltan la urgencia de los estudios de seguimiento en cohortes grandes y representativas. En términos más generales, nuestro análisis indica la viabilidad de aprovechar los datos de EHR para un estudio de cohorte retrospectivo que puede permitir la detección de señales de riesgo antes de que se disponga de tales estudios de seguimiento prospectivos a gran escala. El enfoque descrito aquí, utilizando datos clínicos codificados extraídos del EHR, es susceptible de escalar a través de múltiples sistemas de salud en los Estados Unidos e internacionalmente. Dichos estudios de seguimiento serán fundamentales para confirmar las asociaciones que identificamos y estimar con

mayor precisión el riesgo y la naturaleza potencial de las secuelas del desarrollo neurológico de la exposición in utero al SARS-CoV-2.

[Volver al principio](#)

## Información del artículo

**Aceptado para su publicación:** 6 de abril de 2022.

**Publicado:** 9 de junio de 2022. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2022.15787](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15787)

**Acceso abierto:** Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia CC-BY-NC-ND](#). © 2022 Edlow AG et al. *JAMA Network Open*.

**Autor para correspondencia:** Roy H. Perlis, MD, MSc, Centro de Salud Cuantitativa y Departamento de Psiquiatría, Hospital General de Massachusetts, 185 Cambridge St, Simches Research Building, Boston, MA 02114 ([rperlis@mgh.harvard.edu](mailto:rperlis@mgh.harvard.edu)).

**Contribuciones del autor:** El Dr. Perlis tuvo acceso completo a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de los datos.

*Concepto y diseño:* Castro, Kaimal, Perlis.

*Adquisición, análisis o interpretación de datos:* Edlow, Castro, Shook, Perlis.

*Redacción del manuscrito:* Edlow, Castro, Perlis.

*Revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante:* Todos los autores.

*Análisis estadístico:* Castro, Perlis.

*Soporte administrativo, técnico o material:* Edlow, Castro, Kaimal.

*Supervisión:* Perlis.

**Divulgaciones de conflictos de intereses:** El Dr. Edlow informó haber recibido subvenciones de la Fundación Simons durante la realización del estudio. El Dr. Perlis informó haber recibido honorarios de consultoría de Burrage Capital, Genomind, RID Ventures, Belle Artificial Intelligence y Takeda; informó haber recibido equidad en Psy Therapeutics, Belle Artificial Intelligence y Circular Genomics; El Dr. Perlis también informó haber recibido honorarios personales de la Junta Asesora Científica de Genomind y honorarios personales de la Junta Asesora Científica de Vault Health fuera del trabajo presentado. No se informó de ninguna otra divulgación.

**Financiación/Apoyo:** Este estudio fue apoyado por el Instituto Nacional de Salud Mental (R01MH116270 y 1R56MH115187; Dr. Perlis) y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (R01 HD100022-02S2; Dr. Edlow).

**Papel del Financiado/Patrocinador:** Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño y la realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

**Renuncia:** El Dr. Perlis es editor asociado de *JAMA Network Open*, pero no participó en la revisión editorial o la decisión de este manuscrito.

## Referencias

1. Shook LL , Sullivan EL , Lo JO , Perlis RH , Edlow AG . COVID-19 en el embarazo: implicaciones para el desarrollo del cerebro fetal. *Tendencias Mol Med*. 2022;28(4):319-330. doi:[10.1016/j.molmed.2022.02.004](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.004)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
2. Cai Z, Pan ZL, Pang Y, Evans OB, Rhodes PG. Inducción de citoquinas en cerebros de ratas fetales y lesión cerebral en ratas neonatales después de la administración de lipopolisacáridos maternos. *Pediatr Res*. 2000;47(1):64-72. doi:[10.1203/00006450-200001000-00013](https://doi.org/10.1203/00006450-200001000-00013)[Google ScholarCrossref](#)
3. Meyer U. Exposición prenatal a poli(i:C) y otros modelos de activación inmune del desarrollo en sistemas de roedores. *Psiquiatría Biol*. 2014;75(4):307-15. doi:[10.1016/j.biopsych.2013.07.011](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.011)[Google ScholarCrossref](#)
4. Meyer U, Yee BK, Feldon J. El impacto en el neurodesarrollo de las infecciones prenatales en diferentes momentos del embarazo: ¿cuanto antes peor? *Neurocientífico*. 2007;13(3):241-56. doi:[10.1177/1073858406296401](https://doi.org/10.1177/1073858406296401)[Google ScholarCrossref](#)
5. Urakubo A, Jarskog LF, Lieberman JA, Gilmore JH. La exposición prenatal a la infección materna altera la expresión de citoquinas en la placenta, el líquido amniótico y el cerebro fetal. *Schizophr Res*. 2001;47(1):27-36. doi:[10.1016/s0920-9964\(00\)00032-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00032-3)[Google ScholarCrossref](#)
6. Al-Haddad BJS , Jacobsson B , Chabra S , et al. Riesgo a largo plazo de enfermedad neuropsiquiátrica después de la exposición a la infección en el útero. *JAMA Psiquiatría*. 2019;76(6):594-602. doi:[10.1001/jamapsychiatry.2019.0029](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0029)[Crossref](#)
- 7.

- Cordeiro CN, Tsimis M, Burd I. Infecciones y desarrollo cerebral. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(10):644-55.  
doi:[10.1097/OGX.0000000000000236](https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000236)[Google Scholar](#)[Crossref](#)
8.  
Adams Waldorf KM , McAdams RM . Influencia de la infección durante el embarazo en el desarrollo fetal. *Reproducción*. 2013;146(5):R151-62.  
doi:[10.1530/REP-13-0232](https://doi.org/10.1530/REP-13-0232)[Google Académico](#)[Crossref](#)
9.  
Al-Haddad BJS , Oler E , Armistead B , et al. Los orígenes fetales de la enfermedad mental. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):549-562.  
doi:[10.1016/j.ajog.2019.06.013](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.013)[Google Scholar](#)[Crossref](#)
10.  
Rogers JP, Watson CJ, Badenoch J, et al. Neurología y neuropsiquiatría de COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis de la literatura temprana revela manifestaciones frecuentes del SNC y narrativas emergentes clave. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(9):932-941. doi:[10.1136/jnnp-2021-326405](https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326405)[PubMed](#)[Google Académico](#)[Crossref](#)
11.  
Nalbandian A , Sehgal K , Gupta A , et al. Síndrome COVID-19 posagudo. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. doi:[10.1038/s41591-021-01283-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z)[PubMed](#)[Google Académico](#)[Crossref](#)
12.  
Castro VM, Rosand J, Giacino JT, McCoy TH, Perlis RH. Estudio de casos y controles de síntomas neuropsiquiátricos tras la hospitalización por COVID-19 en 2 sistemas de salud académicos. *medRxiv*. Preprint publicado en línea el 14 de julio de 2021. doi:[10.1101/2021.07.09.21252353](https://doi.org/10.1101/2021.07.09.21252353)[Google Scholar](#)
13.  
Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. Resultados neurológicos y psiquiátricos de 6 meses en 236 379 sobrevivientes de COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo que utiliza registros electrónicos de salud. *Lancet Psiquiatría*. 2021;8( 5):416-427. doi:[10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)[PubMed](#)[Google Académico](#)[Crossref](#)
14.  
Castro VM, Gunning FM, Perlis RH. Persistencia de síntomas neuropsiquiátricos asociados con la positividad al SARS-CoV-2 entre una cohorte de niños y adolescentes. *medRxiv*. Preprint publicado en línea el 29 de septiembre de 2021. doi:[10.1101/2021.09.28.21264259](https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264259)[Google Scholar](#)
15.  
Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. Imágenes cerebrales antes y después de COVID-19 en el Biobanco del Reino Unido. *medRxiv*. Preprint publicado en línea el 18 de agosto de 2021.  
doi:[10.1101/2021.06.11.21258690](https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690)[Google Scholar](#)
16.  
Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal

Medicine Units (MFMU) Network. Gravedad de la enfermedad y resultados perinatales de pacientes embarazadas con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2021;137(4):571-580. doi:[10.1097/AOG.0000000000004339](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004339)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

17.

Ding P, VanderWeele TJ. Análisis de sensibilidad sin supuestos. *Epidemiología*. 2016;27(3):368-377. doi:[10.1097/EDE.0000000000000457](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000457)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

18.

Mathur MB, Ding P, Riddell CA, VanderWeele TJ. Sitio web y paquete R para calcular valores electrónicos. *Epidemiología*. 2018;29(5):e45-e47. doi:[10.1097/EDE.0000000000000864](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000864)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

19.

Poole C . Comentario: continuar la revisión por pares posterior a la publicación del valor electrónico. *Int J Epidemiol*. 2020;49(5):1497-1500. doi:[10.1093/ije/dyaa097](https://doi.org/10.1093/ije/dyaa097)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

20.

Woodworth KR , Olsen EO , Neelam V , et al; Equipo de resultados relacionados con el embarazo y el bebé de los CDC sobre la respuesta al COVID-19; Equipo de Resultados Vinculados al Embarazo y al Bebé COVID-19 (PILOT). Resultados del parto y del lactante después de la infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio en el embarazo - SET-NET, 16 jurisdicciones, del 29 de marzo al 14 de octubre de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1635-1640. doi:[10.15585/mmwr.mm6944e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e2)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

21.

Norman M , Navér L , Söderling J , et al. Asociación de la infección materna por SARS-CoV-2 en el embarazo con los resultados neonatales. *JAMA*. 2021;325(20):2076-2086. doi:[10.1001/jama.2021.5775](https://doi.org/10.1001/jama.2021.5775)[Google AcadémicoCrossref](#)

22.

Wang Y, Chen L, Wu T, et al. Impacto de Covid-19 en el embarazo en el estado psicológico de la madre y el desarrollo neuroconductual del bebé: un estudio de cohorte longitudinal en China. *BMC Med*. 2020;18(1):347. doi:[10.1186/s12916-020-01825-1](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01825-1)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

23.

Shuffrey LC , Firestein MR , Kyle M , et al. El nacimiento durante la pandemia de COVID-19, pero no la infección materna por SARS-CoV-2 durante el embarazo, se asocia con puntuaciones de desarrollo neurológico más bajas a los 6 meses. *JAMA Pediatr*. Publicado en línea el 4 de enero de 2022. doi:[10.1001/jamapediatrics.2021.5563](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5563)[Crossref](#)

24.

Boulangier-Bertolus J , Pancaro C , Mashour GA . Aumento del papel de la activación inmune materna en los trastornos del neurodesarrollo. *Frente Behav*

*Neurosci.* 2018;12:230. doi:[10.3389/fnbeh.2018.00230](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00230)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

25.

Griffith GJ , Morris TT , Tudball MJ , et al. El sesgo del colisionador socava nuestra comprensión del riesgo y la gravedad de la enfermedad COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):5749. doi:[10.1038/s41467-020-19478-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19478-2)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

26.

Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Cribado universal del SARS-CoV-2 en mujeres ingresadas para el parto. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2163-2164. doi:[10.1056/NEJMc2009316](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)