

## Revisión narrativa

# Alteraciones en el neurodesarrollo como efecto de la pandemia por COVID-19 en pacientes pediátricos

DOI: 10.5377/alerta.v8i4.21221

Roberto Hernán García Abarca<sup>1\*</sup>, Rhina Esther Turcios Rivas<sup>2</sup>, Graciela María Zelaya Salazar<sup>3</sup>, Tania Ivett Rodríguez de Segura<sup>4</sup>.

1-3. Universidad Dr. José Matías Delgado, Antiguo Cuscatlán, La Libertad, El Salvador.

4. Centro de Rehabilitación Integral para la Niñez y la Adolescencia, San Salvador, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ [robgar54197@gmail.com](mailto:robgar54197@gmail.com)

1.  0009-0008-0155-5514

4.  0000-0002-6953-8509

2.  0009-0008-9794-5858

3.  0009-0009-0324-8638



## Neurodevelopmental disorders due to the COVID-19 pandemic in pediatric patients

### Citación recomendada:

García Abarca RH, Turcios Rivas RE, Zelaya Salazar GM, Rodríguez de Segura TI. Alteraciones en el neurodesarrollo como efecto de la pandemia por COVID-19 en pacientes pediátricos. Alerta. 2025;8(4):426-433. DOI: 10.5377/alerta.v8i4.21221

### Editora:

Nadia Rodríguez.

### Recibido:

14 de septiembre de 2024.

### Aceptado:

20 de agosto de 2025.

### Publicado:

31 de octubre de 2025.

### Contribución de autoría:

RG<sup>1</sup>, RT<sup>2</sup>, GZ<sup>3</sup>: concepción del estudio y redacción, revisión y edición. RG<sup>1</sup>, RT<sup>2</sup>, GZ<sup>3</sup>, TS<sup>4</sup>: diseño del manuscrito. GZ<sup>3</sup>: búsqueda bibliográfica. RG<sup>1</sup>: recolección de datos. RT<sup>2</sup>: manejo de datos o software. RG<sup>1</sup>, RT<sup>2</sup>: análisis de datos.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Resumen

El desarrollo del sistema nervioso central es un proceso cerebral básico, dinámico y constante que inicia durante el período embrionario y continúa hasta la edad adulta temprana. Los trastornos del neurodesarrollo implican cualquier disrupción o debilidad de estos procesos, resultado de una interacción de factores genéticos, ambientales y socioculturales. La exposición al virus SARS-CoV-2 durante el período prenatal, independientemente del trimestre, produce alteraciones en el dominio motor fino y grueso; mientras que la exposición durante el segundo y tercer trimestre produce alteraciones adicionales en el dominio socioemocional. Por otro lado, la cuarentena prolongada, el sedentarismo y abuso de tecnologías de entretenimiento repercuten en los dominios: motor grueso, fino, lenguaje y socioemocional, por lo que deben considerarse estos antecedentes al momento de realizar un control infantil en el consultorio. Se realizó una revisión bibliográfica incluyendo artículos originales, metaanálisis y artículos de revisión, publicados de 2019 a 2024, con el objetivo de determinar las alteraciones del neurodesarrollo como efecto de la pandemia por COVID-19 en pacientes pediátricos. El antecedente de infección por SARS-CoV-2 y el haber experimentado las medidas de contención por la pandemia durante la infancia temprana, deben ser considerados factores de riesgo para el desarrollo de trastornos del neurodesarrollo durante los primeros años de vida.

## Palabras clave

Trastornos del Neurodesarrollo, COVID-19, Pandemias, Cuarentena.

## Abstract

The development of the central nervous system is a basic, dynamic and constant brain process that begins during the embryonic period and continues until early adulthood. Neurodevelopmental disorders involve any disruption or weakness of these processes, resulting from an interaction of genetic, environmental, and sociocultural factors. Exposure to the SARS-CoV-2 virus during the prenatal period, regardless of the trimester, produces alterations in the fine and gross motor domain; Likewise, exposure during the second and third trimester produces additional alterations in the socioemotional domain. On the other hand, prolonged quarantine, sedentary lifestyle and abuse of entertainment technologies have an impact on the areas: gross, fine motor, language, and socio-emotional, so these antecedents must be considered in well child visits in the office. Therefore, a bibliographic review was carried out including original articles, meta-analysis and review articles, with an obsolescence of five years, which studied this relationship. This study aims to determine neurodevelopmental disorders due to the COVID-19 pandemic in pediatric patients. A medical record of SARS-CoV-2 infection and having experienced the pandemic containment measures during early childhood should be considered risk factors for the development of neurodevelopmental disorders.

## Keywords

Neurodevelopmental Disorders, COVID-19, Pandemics, Quarantine.

## Introducción

Los trastornos del neurodesarrollo incluyen un amplio grupo de condiciones, que poseen características en común: aparecimiento en etapas tempranas de la vida, origen multifactorial, curso crónico y producen desviaciones significativas para adquirir o ejecutar funciones en varias áreas del desarrollo; es-

tos trastornos comprenden alteraciones en cualquiera de los siguientes dominios: motor grueso, motor fino, socioemocional, lenguaje y cognitivo; antes de un diagnóstico, es posible que puedan manifestarse como disociaciones o desviaciones en uno o varios dominios del neurodesarrollo e incluso llevar hacia un retraso o regresión de algunas áreas que en muchas ocasiones pasa desapercibido<sup>ii</sup>.

Las disociaciones se definen como el retraso significativo en un solo dominio, mientras los demás tienen un desarrollo normal. La desviación se define como el apareamiento de los hitos para una edad en un orden inesperado. En cambio, se dice que hay retraso cuando los hitos ocurren en el orden esperado, pero en edades más avanzadas. Mientras que, la regresión es cuando se pierden habilidades previamente adquiridas<sup>iii</sup>.

El riesgo de sufrir estas alteraciones se ha asociado a infecciones de los virus del SARS-CoV-2, Zika, virus de inmunodeficiencia humana, entre otros. Es importante destacar las afecciones del neurodesarrollo que se pudieran relacionar con la infección SARS-CoV-2 y la pandemia producida por COVID-19, ya que ambos son factores externos que pueden interferir en este proceso<sup>iv</sup>.

La COVID-19 se puede manifestar como enfermedad aguda, COVID-19 prolongado o síndrome post-COVID-19<sup>v</sup>. En cualquiera estas etapas clínicas el virus tiene predilección por el tejido nervioso; se ha encontrado afección a nivel de sistema nervioso central aproximadamente en un 34 % de la población pediátrica; incluidas las alteraciones en el neurodesarrollo. El antecedente de exposición *in utero* al virus, debido al alojamiento de este en estructuras claves del cerebro, conlleva un riesgo del 6 % para generar alteraciones en tres dominios: motor grueso, motor fino y socioemocional<sup>vi</sup>.

Adicionalmente, la cuarentena y factores asociados con las medidas de confinamiento llevaron a la afectación de cuatro dominios: motor grueso, motor fino, socioemocional y lenguaje. Los niños expuestos a estas condiciones presentan un riesgo del 7 % de presentar alteraciones del neurodesarrollo<sup>vii</sup>, debido a la limitación de los diferentes tipos de juego, en diversos momentos cronológicos de los infantes. Por ejemplo, el sedentarismo y entretenimiento con base al uso de tecnología, limitan el juego imitativo, que ocurre en lactantes de un año de edad, este se basa en emular las acciones de otros niños. Asimismo, en preescolares de más de dos años se limitó el juego observado, en el cual el niño analiza cómo otros juegan y el juego en paralelo, donde los niños juegan juntos, pero no interactúan entre ellos<sup>viii</sup>.

Consecuentemente, la detección temprana de alteraciones del neurodesarrollo permite intervenciones en ventanas críticas, que son edades en las cuales es crucial que los niños hayan desarrollado ciertas habilidades o estén por adquirirlas; permitiendo que inicie la intervención de manera oportuna y los niños puedan recuperar las habilidades que pudiesen estar afectadas, como son las adaptativas, comunicación social,

lenguaje y de comportamiento, mejorando su calidad de vida<sup>ix</sup>.

En esta revisión bibliográfica, se incluyeron artículos originales, metaanálisis y artículos de revisión, no mayores a cinco años, publicados de 2019 a 2024, en las bases de datos, PubMed, HINARI, Google Académico y Elsevier, en idiomas español e inglés. Se aplicó el operador booleano «AND» para unir «Neurodevelopment» con los siguientes términos MeSH: «COVID-19», «Pandemic», «Motor Skills», «Language Skills», «Pediatrics» y «Milestones». Esta revisión tiene como finalidad determinar las alteraciones en el neurodesarrollo como efecto de la pandemia por COVID-19 en pacientes pediátricos.

## Discusión

### Etapas del neurodesarrollo en población pediátrica

El desarrollo del sistema nervioso central es un proceso cerebral básico, dinámico y constante que inicia durante el periodo embrionario, en la tercera semana de gestación con el desarrollo del tubo neural y continúa hasta la edad adulta temprana, aproximadamente hasta los 25 años<sup>x</sup>. Durante el periodo fetal, dicho proceso se caracteriza por neurogénesis, gliogénesis y migración celular. El neurodesarrollo puede ser evaluado mediante pruebas que determinan el desarrollo motor y del sistema nervioso simpático, los resultados de estas pruebas denotan la integridad del desarrollo cerebral *in utero*<sup>xi</sup>.

Después del nacimiento, el neurodesarrollo puede ser evaluado directamente a través de hitos esperados para una edad particular, los cuales son el reflejo de procesos internos en el sistema nervioso central, tales como diferenciación, migración celular y mielinización<sup>xii</sup>; los hitos del neurodesarrollo permite estandarizar la evaluación de forma objetiva en cinco dominios, los cuales son motor grueso, motor fino, socioemocional, lenguaje y cognitivo<sup>xiii</sup>.

En primer lugar, el dominio motor grueso precisa del óptimo desarrollo de la corteza motora, la cual está ubicada en la circunvolución precentral, y del sistema extrapiramidal, compuesto por la sustancia negra, núcleo rojo, ganglios basales y cerebelo<sup>xiv</sup>; este dominio se evalúa con el apareamiento del tono muscular, cambios de posición, coordinación y marcha<sup>xv</sup>.

El dominio motor fino depende de la actuación conjunta de la vía motora primaria, sistema extrapiramidal (cerebelo, ganglios basales, tálamo, entre otros) y eferencias provenientes de los músculos extraoculares, inervados por los pares craneales III, IV y VI<sup>xvi</sup>.

Este dominio es evaluado mediante la realización de movimientos precisos a través de coordinación ojo-mano, como por ejemplo, el movimiento en pinza, la capacidad de seguir objetos con la mirada y la realización de dibujos de figuras geométricas<sup>xvii</sup>.

Por otro lado, el dominio socioemocional depende del desarrollo de la amígdala, el hipocampo y el lóbulo frontal<sup>xviii</sup>; asimismo, es influenciado por la interacción con los padres y otros niños, el aprendizaje se consolida por medio de la imitación<sup>xix</sup>. Otro elemento importante es el desarrollo del apego, es decir, la interacción que el lactante establece con su madre ante situaciones estresantes y que culmina en el desarrollo de la empatía, la autorregulación y la interacción con los demás<sup>xx</sup>.

El desarrollo del lenguaje depende del área de Wernicke, Broca y la corteza motora, sobre todo del hemisferio cerebral dominante. Este dominio se evalúa a través de la capacidad de comprensión y formulación del lenguaje<sup>xxi</sup>. El último dominio es el desarrollo cognitivo, que depende del lóbulo frontal, mide las habilidades de razonamiento y resolución de problemas, y es evaluado a partir de los tres años, cuando el niño es capaz de seguir instrucciones, imitar tareas de la casa y comprender conceptos abstractos<sup>xxii</sup>.

Por ende, el neurodesarrollo tanto anatómico como funcionalmente depende de factores genéticos, así como factores del ambiente externo, que pueden favorecer el desarrollo adecuado de habilidades o entorpecer el proceso, generando desviaciones o retrasos<sup>xxiii</sup>.

Entre los factores ambientales importantes se encuentran los virus neurótrópicos, definidos como aquellos con gran afinidad por el tejido nervioso. Se ha establecido causa-efecto directo con virus del complejo TORCH (rubeóla, citomegalovirus, herpes), Zika, rabia y poliomielitis, los cuales son de tipo ARN, capaces de causar manifestaciones crónicas, por ejemplo, microcefalia, debido a su alojamiento en áreas importantes del cerebro que impactan en el neurodesarrollo, tales como cuerpo calloso, ganglios basales, entre otros<sup>xxiv</sup>.

En la actualidad, otro virus ARN que ha tomado relevancia es el SARS-CoV-2, no solo por ser el agente causal de la pandemia por COVID-19, sino por su demostrado neurotropismo, al tener afinidad por áreas clave en el proceso del neurodesarrollo, principalmente motor fino y grueso<sup>xxv</sup>. Además de su neurotropismo, las medidas de confinamiento obligatorias por la pandemia, ralentizaron el adecuado desarrollo del dominio socioemocional, lenguaje y motor, debido a la pobre interacción social, escasa convivencia y juego con pares. El no acudir a la escuela de forma

presencial, limitó el desarrollo del lenguaje e influyó en la capacidad cognitiva, consecuencia de la privación de actividades que se desarrollan al imitar, como memorizar canciones o repetir palabras<sup>xxvi</sup>. Por lo anterior, no se puede dejar de considerar la pandemia por COVID-19 como un presunto factor de riesgo para alteraciones del neurodesarrollo.

## **Principales manifestaciones neurológicas de COVID-19 en población pediátrica**

El SARS-CoV-2 es un virus tipo ARN, de cadena única, el cual se une por medio de su proteína (S) a células diana que poseen el receptor de la enzima convertidora de angiotensina dos (ACE2, por sus siglas en inglés), presentes tanto en el epitelio respiratorio, digestivo, endotelio y del sistema nervioso central<sup>xxvii</sup>. Este virus es capaz de entrar a la célula, donde su ARN polimerasa produce más copias de su material genético, las cuales son posteriormente traducidas por ribosomas de las células infectadas en proteínas; armando viriones dentro de la misma, que posteriormente son liberados<sup>xxviii</sup>.

El receptor ACE2 se expresa en mayor medida en células del bulbo olfatorio, hipocampo, núcleo rojo, sustancia negra y área tegmental ventral<sup>xxix</sup>; de las cuales las últimas tres son importantes para ejercer la motricidad fina y gruesa, función socioemocional y cognición. Asimismo, el virus es capaz de unirse al receptor de neuropilina-1 presente en el epitelio olfatorio<sup>xxx</sup>.

Consecuentemente, la principal manifestación neurológica aguda del virus es la anosmia, debido a su unión a los receptores antes mencionados ubicados en el bulbo olfatorio<sup>xxxi</sup>. El olfato es clave en el lactante debido a su reducida agudeza visual; la cual se limita a la percepción de olores para reconocer a su madre, iniciando así el proceso de apego, el cual se incluye en el dominio socioemocional y culmina en el desarrollo de la empatía<sup>xxxii</sup>.

Otra manifestación neurológica aguda es la encefalopatía secundaria al COVID-19<sup>xxxiii</sup>. Su apareamiento se relaciona directamente a un sistema inmune hiperreactivo, que produce la liberación masiva de citocinas proinflamatorias dentro del sistema nervioso central; las cuales son capaces de ocasionar neuroinflamación y el deterioro de la barrera hematoencefálica. Por ende, la encefalitis viral entorpece el crecimiento, proliferación y diferenciación de neuronas inmaduras condicionando el apareamiento de alteraciones del neurodesarrollo<sup>xxxiv</sup>.

Por otro lado, la dificultad de concentración y problemas de memoria son manifestaciones neurológicas las cuales se

agrupan dentro del espectro del síndrome post-COVID-19<sup>xxxv</sup>. Esto debido a la unión del virus a los receptores ACE2 en células del hipocampo, área destacada en la consolidación de la memoria y en la producción del lenguaje por medio de retroalimentación. Se ha evidenciado que la infección en esta zona provoca cambios morfológicos en la microglía y ocasiona reducción de la población de astrocitos<sup>xxxvi</sup>.

El SARS-CoV-2 es también capaz de producir manifestaciones neurológicas motoras crónicas tales como los tics, siempre incluidos dentro del síndrome post-COVID-19. Estos se han asociado a anomalías debidas a la unión del virus a receptores ACE2 presentes en neuronas dopaminérgicas, las cuales se encuentran en la sustancia negra mesencefálica. Dicha región forma parte del sistema extrapiramidal y ayuda a la regulación del tono muscular necesario para el desarrollo motor grueso y fino<sup>xxxvii</sup>.

Además, el virus afecta el nervio oculomotor, debido a su trayecto a través del núcleo rojo y medial a la sustancia negra, áreas que son sitios de alojamiento del SARS-CoV-2<sup>xxxviii</sup>. Este par craneal inerva músculos extraoculares, claves para la consolidación de la coordinación ojo-mano. Estudios recientes han revelado implicaciones negativas en los dominios motor grueso y fino en pacientes pediátricos expuestos al virus en el útero<sup>xxxix</sup>.

Con relación a lo anterior, se han estudiado pacientes que nacieron durante la pandemia, cuyas madres durante su embarazo tuvieron COVID-19, se encontraron afectaciones significativas en el área motora fina y gruesa comparados con lactantes cuyas madres no fueron contagiadas, independientemente de la edad gestacional de la infección. Adicionalmente, los lactantes expuestos durante el segundo y tercer trimestre presentaron repercusiones también en el área socioemocional. Debido a que las conexiones entre las estructuras que conforman el cerebro social y su mielinización, ocurren alrededor de la semana 30, periodo de transición entre el segundo y tercer trimestre<sup>xl</sup>.

Por ende, la infección por SARS-CoV-2 sumada a las privaciones de interacción y pobre estimulación propias de la pandemia resultaron un factor de riesgo para la aparición de alteraciones del neurodesarrollo.

### **Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes pediátricos expuestos a la pandemia del COVID-19 y sus implicaciones**

Al inicio de la pandemia, debido a que el SARS-CoV-2 tenía una alta tasa de mortalidad y no había tratamiento curativo ni vacunas

desarrolladas, se tomaron medidas extremas<sup>xli</sup>. Por ejemplo, la implementación de cuarentenas prolongadas, el uso estricto de mascarillas, cierre de aeropuertos y escuelas, estas últimas se vieron obligadas a adoptar modalidades virtuales para no interrumpir el proceso de aprendizaje<sup>xlii</sup>.

Los efectos propios de cuarentenas prolongadas y aislamiento social aunados al neurotropismo del virus SARS-CoV-2 descrito con anterioridad han implicado un aumento en alteraciones del neurodesarrollo. Para su evaluación, han surgido dos grupos claves, los cuales son aquellos pacientes que nacieron durante la pandemia y previo a ella, que de igual forma se expusieron a las medidas de confinamiento adquiridas por la pandemia<sup>xliii</sup>.

Con respecto al primer grupo, las cohortes estudiadas de nacidos en pandemia tienen mayor probabilidad de presentar alteraciones de hitos del desarrollo en los dominios socioemocional, motor grueso y motor fino comparados con cohortes históricas<sup>xliv</sup>. Debido a la falta de conocimiento acerca de la enfermedad al inicio de la pandemia, las madres infectadas se enfrentaron a hospitalizaciones prolongadas para proteger al recién nacido, lo que implicó separación madre-infante, interrupción del contacto piel con piel y la lactancia, concluyendo que lo anterior se relaciona con retrasos en el motor grueso, evidenciado por puntuaciones menores en el cuestionario ASQ-3 (Age and Stage Questionnaire, por sus siglas en inglés) para los tres meses de edad<sup>xlv</sup>.

Por otro lado, el confinamiento de la pandemia provocó la falta de estimulación propia de las actividades presenciales con otros niños, principalmente la ausencia de los juegos imitativo, observado y paralelo, lo que pudo haber contribuido en el retraso de desarrollo de los dominios socioemocional, motor grueso y motor fino. Adicionalmente, este grupo estuvo bajo una limitación parcial de actividad física, lo que exacerba las alteraciones previamente mencionadas<sup>xlvi</sup>.

Acerca del efecto del sedentarismo secundario a cuarentenas prolongadas, las cohortes de niños activos obtienen mejores puntuaciones con respecto al grupo sedentario en las áreas motor gruesa y motor fina<sup>xlvii</sup>. Las restricciones establecidas durante la pandemia aumentaron el uso de tabletas, computadoras, celulares, televisores para el entretenimiento y comunicación, favoreciendo aún más que la actividad física fuera menos atractiva, sin estimular el desarrollo muscular del equilibrio e interacción social<sup>xlviii</sup>.

Con respecto al segundo grupo de niños, los nacidos antes de la pandemia, se evidenció el apareamiento de retrasos en

el lenguaje y el área socioemocional (niños de 30-36 meses), comparados con cohortes históricas de niños que no vivieron su infancia durante la pandemia<sup>xlix</sup>. De igual forma, pacientes pediátricos menores de un año al inicio de la pandemia presentaron alteraciones en el dominio motor fino y lenguaje. Esto siempre en concordancia con la ausencia de los tipos de juego vitales para el desarrollo socioemocional, aunado a la importancia del mismo en el adecuado desarrollo del lenguaje<sup>l</sup>.

Por consiguiente, dichas alteraciones que resultan de la menor interacción social y la exposición al virus, implican repercusiones a nivel escolar. Por ejemplo, niños con deficiencias en el lenguaje, principalmente en la elaboración de frases y oraciones (sintaxis), tienen menor capacidad de cálculo, evidenciándose al realizar ejercicios de sumas y compararlos con niños que no presentan dichas deficiencias de lenguaje<sup>li</sup>.

Las habilidades motoras gruesas y finas son importantes para el desarrollo psico-social durante la infancia temprana. Por lo anterior, se ha evidenciado que niños con deficiencias en estos dominios a los tres años, tienen una asociación significativa con victimización entre pares; pues la falta de habilidades que son necesarias para el juego, los lleva a ser marginados y en edades posteriores a experimentar de forma repetitiva acciones negativas por parte de sus compañeros<sup>lii</sup>. Adicionalmente, las dificultades motoras finas y gruesas se relacionan con pobre adaptación psicosocial que culmina en problemas de conducta, debido a que enfrentan situaciones donde no son incluidos en equipos de trabajo o juego<sup>liii</sup>.

Es importante tener en consideración el antecedente de infección por COVID-19, en combinación con las restricciones sociales de la pandemia como posibles factores de riesgo en investigaciones posteriores. Actualmente, se desconoce la gravedad de la afección y no se menciona el grado de reversibilidad, por lo que estudios adicionales son requeridos para profundizar en este tema.

## Conclusión

El SARS-CoV-2 es un virus neurotrópico, el cual se localiza en estructuras claves para el desarrollo neurológico normal. Las afecciones se presentan en los dominios motor fino y grueso en niños expuestos en el útero, independientemente de la edad gestacional de la infección. Sin embargo, es posible que la infección durante el segundo y tercer trimestre repercuta en el dominio socioemocional, debido a que el cerebro social se encuentra en formación en

este período, debido a la invasión del virus de estructuras importantes tales como el hipocampo y la amígdala.

Por otro lado, las consecuencias de cuarentenas prolongadas, el sedentarismo, uso de tecnología para entretenimiento y la ausencia de actividades presenciales escolares provocaron falta de estimulación propia de actividades lúdicas con otros niños, contribuyó al apareamiento de alteraciones del neurodesarrollo. Por ende, el antecedente de infección por SARS-CoV-2, así como el haber experimentado las medidas de contención por la pandemia durante la infancia temprana, pueden ser considerados factores de riesgo para el desarrollo de trastornos del neurodesarrollo durante los primeros años de vida. Por este motivo, la evaluación periódica de alteraciones del neurodesarrollo, con énfasis en estos niños, durante la consulta pediátrica resulta importante para la detección temprana de problemas, tratamiento oportuno y mitigación del daño.

## Financiamiento

No hubo fuentes de financiamiento.

## Referencias bibliográficas

- i. Morris-Rosendahl D, Crocq M. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(1):65-72. DOI: [10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq](https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq).
- ii. López I, Förster J. Trastornos del neurodesarrollo: dónde estamos hoy y hacia dónde nos dirigimos. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2022;33(4):367-378. DOI: [10.1016/j.rmcl.2022.06.004](https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.004).
- iii. Kliegman R, Blum N, Shah S, Geme J, Tasker R, Wilson K, et al. Nelson: tratado de pediatría. España. Elsevier; 2020. Capítulo 48, Trastornos del neurodesarrollo y de la función ejecutiva. 253-263.
- iv. Sousa I, Sequeira P, Marcos A, Almeida N, Huff H, Solomon T. The importance of long-term studies in children following viral infection of the central nervous system. *eClinicalMedicine*. 2025; 84(103263). DOI: [10.1016/j.eclinm.2025.103263](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103263).
- v. Boix V, Merino E. Post-COVID syndrome. The never-ending challenge. *Med 320 Clin (Barc)*. 2022;158(4):178-180. DOI: [10.1016/j.medcli.2021.10.002](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.002).
- vi. Edlow A, Castro V, Shook L, Kaimal A, Perlis R. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV 323 2 During Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2215787. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.15787](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15787).



- vii. Hessami K, Norooznezhad A, Monteiro S, Barrozo E, Abdolmaleki A, Arian S, *et al.* COVID-19 Pandemic and Infant Neurodevelopmental Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2238941. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.38941](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38941)
- viii. Scott HK, Cogburn M. Peer Play. StatPearls, StatPearls Publishing. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513223/>
- ix. Hadders-Algra M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities. *J of clin med.* 2023; 10(4): 861. DOI: [10.3390/jcm10040861](https://doi.org/10.3390/jcm10040861)
- x. Stevanovic M, Drakulic D, Lazic A, Ninkovic DS, Schwirtlich M, Mojsin M. SOX Transcription Factors as Important Regulators of Neuronal and Glial Differentiation During Nervous System Development and Adult Neurogenesis. *Front Mol Neurosci.* 31;14. DOI: [10.3389/fnmol.2021.654031](https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.654031)
- xi. Sapoval J, Singh V, Carter RE. Ultrasound Biophysical Profile. StatPearls, StatPearls Publishing. 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539866/>
- xii. Borsani E, Vedova A, Rezzani R, Rodella L, Cristini C. Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: An overview. *Brain and Development.* 2019;41(3):225-33. DOI: [10.1016/j.braindev.2018.10.009](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.10.009)
- xiii. Misirliyan S, Boehning A, Shah M. Development Milestones. StatPearls, StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557518/>
- xiv. Gan Z, Gangadharan V, Liu S, Körber C, Tan L, Li H, *et al.* Layer-specific pain relief pathways originating from primary motor cortex. *Science.* 2022;378(6626):1336-1343. DOI: [10.1126/science.add4391](https://doi.org/10.1126/science.add4391)
- xv. Suresh J, Subash S. Comprehensive Evaluation of Fundamental Motor Skills: Insights from the Test of Gross Motor Development-3. *Cureus.* 2023;15(10):e46381. DOI: [10.7759/cureus.46381](https://doi.org/10.7759/cureus.46381)
- xvi. Sánchez-González M, Palomo-Carrión R, De-Hita-Cantalejo C, Romero Galisteo RP, Gutiérrez-Sánchez E, Pinero-Pinto E. Visual system and motor development in children: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(7):e1356-e1369. DOI: [10.1111/aos.15111](https://doi.org/10.1111/aos.15111)
- xvii. Strooband K, Rosnay M, Okely A, Veldman S. Systematic Review and Meta Analyses: Motor Skill Interventions to Improve Fine Motor Development in Children Aged Birth to 6 Years. *J Dev Behav Pediatr.* 2020;41(4):319-331. DOI: [10.1097/DBP.0000000000000779](https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000779)
- xviii. Ilyka D, Johnson M, Lloyd-Fox S. Infant social interactions and brain development: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 130:448-469. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2021.09.001](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.001)
- xix. Stengelin R, Ball R, Maurits L, Kanngiesser P, Haun D. Children over-imitate adults and peers more than puppets. *Dev Sci.* 2023;26(2):e13303. DOI: [10.1111/desc.13303](https://doi.org/10.1111/desc.13303)
- xx. Bendel-Stenzel L, An D, Kochanska G. Infants' attachment security and children's self-regulation within and outside the parent-child relationship at kindergarten age: Distinct paths for children varying in anger proneness. *J Exp Child Psychol.* 2022 Sep; 221:105433. DOI: [10.1016/j.jecp.2022.105433](https://doi.org/10.1016/j.jecp.2022.105433)
- xxi. Scarabello E, Lamônica D, Morettin-Zupelari M, Tanamati L, Campos P, Alvarenga K, *et al.* Language evaluation in children with pre-lingual hearing loss and cochlear implant. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020; 86(1):91-98. DOI: [10.1016/j.bjorl.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.10.006)
- xxii. Crotty J, Martin-Herz S, Scharf R. Cognitive Development. *Pediatr Rev.* 2023; 44(2):58-67. DOI: [10.1542/pir.2021-005069](https://doi.org/10.1542/pir.2021-005069)
- xxiii. Bucarano I, Gutiérrez A. Principales causas de las malformaciones congénitas. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas.* 2023; 54(0):030-036. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181276105009>
- xxiv. Del Carpio-Orantes L. Zika, ¿virus neurotrópico? *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 2016; 54(4):540-543. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457755024019>
- xxv. Lins B. Maternal immune activation as a risk factor for psychiatric illness in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. *Brain Behav Immun Health.* 2021; 16:100297. DOI: [10.1016/j.bbih.2021.100297](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100297)
- xxvi. Cortés M, Ramírez S, García D, Vélez A, Talero C. Effects of remote learning during COVID-19 lockdown on children's learning abilities and school performance: A systematic review. *Int J Educ Dev.* 2023 Sep; 101:102835. DOI: [10.1016/j.ijedudev.2023.102835](https://doi.org/10.1016/j.ijedudev.2023.102835)
- xxvii. Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020; 324(8):782-793. DOI: [10.1001/jama.2020.12839](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839)
- xxviii. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, *et al.* Structure of the RNA dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science.* 2020;368(6492):779-782. DOI: [10.1126/science.abb7498](https://doi.org/10.1126/science.abb7498)
- xxix. Hernández V, Zetter M, Guerra E, Hernández-Araiza I, Karuzin N, Hernández Pérez OR, *et al.* ACE2 expression in rat brain: Implications for COVID-19 associated neurological manifestations. *Exp Neurol.* 2021; 345:113837. DOI: [10.1016/j.expneurol.2021.113837](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113837)

- xxx. Veleri S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients. *Exp Brain Res.* 2022;240(1):9-25. DOI: [10.1007/s00221-021-06244-z](https://doi.org/10.1007/s00221-021-06244-z)
- xxxi. Elvan A, Karadag E, Kiran S, Kanik S, Gulhan B, Hacimustafaoglu M, *et al.* Prevalence of Anosmia in 10.157 Pediatric COVID-19 Cases: Multicenter Study from Turkey. *Pediatr Infect Dis J.* 2022; 41(6):473-477. DOI: [10.1097/INF.0000000000003526](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003526)
- xxxii. Tscherning C, Sizun J, Kuhn P. Promoting attachment between parents' neonates despite the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr.* 2020; 109(10):1937-1943. DOI: [10.1111/apa.15455](https://doi.org/10.1111/apa.15455)
- xxxiii. Antoon J, Hall M, Howard L, Herndon A, Freundlich K, Grijalva C, *et al.* COVID 19 and Acute Neurologic Complications in Children. *Pediatrics.* 2022;150(5):e2022058167. DOI: [10.1542/peds.2022-058167](https://doi.org/10.1542/peds.2022-058167)
- xxxiv. Bohmwald K, Andrade C, Gálvez N, Mora V, Muñoz J, Kalergis A. The Causes and Long-Term Consequences of Viral Encephalitis. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15:755875. DOI: [10.3389/fncel.2021.755875](https://doi.org/10.3389/fncel.2021.755875)
- xxxv. Zimmermann P, Pittet L, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr. Infect Dis J.* 2021;40(12):e482-e487. DOI: [10.1097/INF.0000000000003328](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328)
- xxxvi. Bayat A, Azimi H, Hassani Moghaddam M, Ebrahimi V, Fathi M, Vakili K, *et al.* COVID-19 causes neuronal degeneration and reduces neurogenesis in human hippocampus. *Apoptosis.* 2022;27(11-12):852-868. DOI: [10.1007/s10495-022-01754-9](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01754-9)
- xxxvii. Howe de la Torre S, Parlatini V, Cortese S. Long-term central nervous system (CNS) consequences of COVID-19 in children. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2023;23(8):703-20. DOI: [10.1080/14737175.2023.2239500](https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2239500)
- xxxviii. Joyce C, Le PH, Peterson DC. Neuroanatomy, Cranial Nerve 3 (Oculomotor). *StatPearls, StatPearls Publishing.* 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537126/>
- xxxix. Rizzo J, Beheshti M, Naeimi T, Feiz F, Fatterpekar G, Balcer L, Galetta SL, *et al.* The complexity of eye-hand coordination: a perspective on cortico-cerebellar cooperation. *Cerebellum Ataxias.* 2020;7(1):14. DOI: [10.1186/s40673-020-00123-z](https://doi.org/10.1186/s40673-020-00123-z)
- xl. Arriola R, Castro A, Ortiz V, Corredera M, San Martín N, Murillo N, *et al.* Exploring the impact of COVID-19 on newborn neurodevelopment: a pilot study. *Nature.* 2023;13: 2983. DOI: [10.1038/s41598-023-29680-z](https://doi.org/10.1038/s41598-023-29680-z)
- xli. Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, *et al.* Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021;375:e068302. DOI: [10.1136/bmj-2021-068302](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068302)
- xlii. Lim S, Kong A, Tuomilehto J. Influence of COVID-19 pandemic and related quarantine procedures on metabolic risk. *Prim Care Diabetes.* 2021; 15 (5):745-750. DOI: [10.1016/j.pcd.2021.07.008](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.07.008)
- xliii. Shook L, Sullivan E, Lo J, Perlis R, Edlow A. COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development. *Trends 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)
- xliv. Giesbrecht G, Lebel C, Dennis C, Silang K, Xie E, Tough S, *et al.* Risk for Developmental Delay Among Infants Born During the COVID-19 Pandemic. *J Dev Behav Pediatr.* 2023;44(6):e412-e420. DOI: [10.1097/DBP.0000000000001197](https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000001197)
- xlv. Wu T, Chen L, Wang Y, Shi H, Niu J, Yin X, *et al.* Effects of SARS-CoV-2 Infection During Late Pregnancy on Early Childhood Development: A Prospective Cohort Study. *Front Pediatr.* 2021;9:750012. DOI: [10.3389/fped.2021.750012](https://doi.org/10.3389/fped.2021.750012)
- xlvi. Shuffrey L, Firestein M, Kyle M, Fields A, Alcántara C, Amso D, *et al.* Association of Birth During the COVID-19 Pandemic with Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants with and Without in Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatr.* 2022;176(6):e215563. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2021.5563](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5563)
- xlvii. Sedaghati P, Balayi E, Ahmadabadi S. Effects of COVID-19 related physical inactivity on motor skills in children with intellectual disability. *BMC Public Health.* 2022;22(1):2381. DOI: [10.1186/s12889-022-14887-y](https://doi.org/10.1186/s12889-022-14887-y)
- xlviii. Morrison SA, Faulkner G, Rhodes RE, Tremblay MS. The effect of pandemic movement restriction policies on the 24-hour movement behaviour of children. *Front Public Health.* 2021; (9):708. DOI: [10.3389/fpsyg.2021.707674](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.707674)
- xlix. Lee K, Choi Y, Kim Y, Kim M, Lee N. Association between the COVID 19 pandemic and childhood development aged 30 to 36 months in South Korea, based on the National health screening program for infants and children database. *BMC Public Health.* 2024;24(1):989. DOI: [10.1186/s12889-024-18361-9](https://doi.org/10.1186/s12889-024-18361-9)
- l. Huang P, Zhou F, Guo Y, Yuan S, Lin S, Lu J, *et al.* Association Between the COVID-19 Pandemic and Infant Neurodevelopment: A Comparison Before and During COVID-19. *Front Pediatr.* 2021; 9:662165. DOI: [10.3389/fped.2021.662165](https://doi.org/10.3389/fped.2021.662165)

- li. Chow J, Majeika C, Sheaffer A. Language Skills of Children With and Without Mathematics Difficulty. *J Speech Lang Hear Res.* 2021;64(9):3571-3577. DOI: [10.1044/2021.jslhr-20-00378](https://doi.org/10.1044/2021.jslhr-20-00378)
- lii. Øksendal E, Brandlistuen R, Holte A, Wang M. Associations between poor gross and fine motor skills in pre-school and peer victimization concurrently and longitudinally with follow-up in school age - results from a population-based study. *Br J Educ Psychol.* 2022; 92 (2):e12464. DOI: [10.1111/bjep.12464](https://doi.org/10.1111/bjep.12464)
- liii. Katagiri M, Ito H, Murayama Y, Hamada M, Nakajima S, Takayanagi N, *et al.* Fine and gross motor skills predict later psychosocial maladaptation and academic achievement. *Brain Dev.* 2021;43(5):605-615. DOI: [10.1016/j.braindev.2021.01.003](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.01.003)