

## CONSECUENCIAS DE LA COVID-19 CONGÉNITA EN EL DESARROLLO COGNITIVO DE LOS NIÑOS AFECTADOS

MARTA MARTINEZ-MORGA, DANIEL GARRIGOS, SALVADOR MARTINEZ-MORGA, SALVADOR MARTINEZ

Instituto de Neurociencias UMH-CSIC. Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante (ISABIAL-ISCIII)

**Dirección postal:** Salvador Martínez. Instituto de Neurociencias UMH-CSIC. Avda. Ramón y Cajal s/n. 03550 San Juan de Alicante. Alicante. España.

**E-mail:** smartinez@umh.es

### Resumen

La COVID-19 congénita se refiere a la infección por el virus SARS-CoV-2 adquirida *in utero* como consecuencia de una infección materna durante el embarazo. Aunque la transmisión vertical del virus de madre a feto parece ser relativamente infrecuente, la creciente evidencia clínica y epidemiológica indica que la exposición prenatal al SARS-CoV-2, así como a la respuesta inmunitaria materna que este desencadena, puede tener implicaciones relevantes para el desarrollo neurológico temprano. Por ello, comprender las posibles consecuencias cognitivas de la COVID-19 congénita es fundamental para el seguimiento a largo plazo de la salud infantil en niños afectados de infección COVID-19 congénita y para la implementación de estrategias de intervención temprana. Este panorama propuesto en los datos postpandemia sobre sus consecuencias en el desarrollo neural, han sido confirmados al observar que en los neonatos expuestos a la infección de COVID-19 congénita la frecuencia de retraso en el desarrollo es 10 veces superior que los no expuestos al virus. Revisaremos los mecanismos patogénicos que explican esta mayor incidencia de alteraciones en el neurodesarrollo.

**Palabras clave:** COVID-19 congénito, neurodesarrollo, retraso del desarrollo, post-COVID-19.

### Abstract

#### *Consequences of congenital COVID-19 on the cognitive development of affected children*

Congenital COVID-19 refers to infection with the SARS-CoV-2 virus acquired *in utero* as a result of maternal infection during pregnancy. Although vertical transmission of the virus from mother to fetus appears to be relatively infrequent, growing clinical and epidemiological evidence indicates that prenatal exposure to SARS-CoV-2, as well as to the maternal immune response it elicits, may have significant implications for early neurological development. Therefore, understanding the potential cognitive consequences of congenital COVID-19 is essential for the long-term monitoring of child health in affected individuals and for the implementation of early intervention strategies. This post-pandemic perspective on the consequences for neural development has been supported by observations showing that neonates exposed to congenital COVID-19 infection have a tenfold higher incidence of developmental delay compared with those not exposed to the virus. In this review, we examine the pathogenic mechanisms that may explain the increased incidence of neurodevelopmental alterations.

**Keywords:** congenital COVID-19, neurodevelopment, developmental delay, post-COVID-19.

La pandemia mundial de COVID-19, con más de 700 millones de infecciones detectadas y más de 7 millones de muertes ha supuesto un grave desafío para la salud global y ha puesto de manifiesto la necesidad de comprender los efectos del SARS-CoV-2 en el sistema respiratorio y otros órganos y sistemas corporales.

Para entender la posible dimensión de la infección, se ha demostrado que la entrada del SARS-CoV-2 en las células está ampliamente facilitada por la presencia de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la membrana celular<sup>1</sup>. Las células que expresan ACE2 son potenciales dianas del SARS-CoV-2 y pueden sufrir una infección por coronavirus y que este modifique su función celular de forma directa, por citotoxicidad viral, e indirecta, debido a la alteración de los efectos tróficos derivados de la activación del sistema renina-angiotensina<sup>2</sup>.

En relación con la posible neurotoxicidad de la infección COVID-19, Matschke et al.<sup>3</sup> describieron la expresión de receptores del SARS-CoV-2, incluido ACE2, en neuronas y oligodendrocitos de pacientes con COVID-19. Por su parte, Song et al.<sup>4</sup> demostraron que ACE2 es necesario para la infección por SARS-CoV-2 en organoides cerebrales humanos. Esta expresión neural de ACE2 sugiere posibles vías de entrada del virus al sistema nervioso central, incluyendo la vía sanguínea y el líquido cefalorraquídeo durante el desarrollo embrionario, favorecidas por la inmadurez de la barrera hematoencefálica fetal. La infección cerebral durante el desarrollo podría afectar procesos fundamentales como la neurogénesis, la migración neuronal, la diferenciación y la sinaptogénesis, lo que podría dar lugar a alteraciones estructurales y trastornos neurológicos o psiquiátricos.

Debido a la infectividad del SARS-CoV-2 y la exposición generalizada de la población, incluyendo el momento actual con un porcentaje no despreciable de población mundial no inmunizada, resulta esencial identificar las regiones cerebrales y los tipos celulares vulnerables, así como los procesos del desarrollo que podrían verse comprometidos en el feto, con el fin de prevenir y monitorizar posibles consecuencias a largo plazo.

En los casos de infección fetal del SARS-CoV-2 (COVID-19 congénito) pueden activarse dos me-

canismos patogénicos mediados por: 1) reacciones inflamatorias maternas con efectos sobre el feto y 2) la transmisión vertical, por la que el virus puede ejercer directamente efectos deletéreos sobre el sistema nervioso central en desarrollo. De cualquier modo, el virus SARS-CoV-2 presenta potencial neurotrópico y podría interferir con el desarrollo cerebral a través de múltiples rutas patológicas, incluyendo la hipoxia fetal, la inflamación vascular, la disfunción endotelial y la activación aberrante de la microglía, junto con un papel directo alterando el desarrollo de las células neurales: neuronas y macroglía (astroglía y oligodendroglía).

### Manifestaciones clínicas de la infección COVID-19 congénita

Estudios longitudinales que evalúan a lactantes expuestos prenatalmente al SARS-CoV-2 han identificado retrasos sutiles en el lenguaje, la atención y las funciones ejecutivas, particularmente durante los primeros dos años de vida. Estos efectos parecen ser más frecuentes en niños nacidos de madres que cursaron una infección grave por COVID-19 durante el embarazo, lo que sugiere que la severidad de la enfermedad materna, la inflamación placentaria, la disfunción vascular y el parto prematuro actúan como factores de riesgo adicionales. Asimismo, factores socio-ambientales asociados a la pandemia, como el aumento del estrés materno, la ansiedad, el aislamiento social y la reducción de la estimulación temprana, podrían contribuir de manera indirecta a una mayor vulnerabilidad del desarrollo cognitivo.

Estudios poblacionales realizados en grandes cohortes de lactantes expuestos prenatalmente al SARS-CoV-2 indican que, en la mayoría de los casos, no se detectan déficits neurocognitivos significativos hacia los 12 meses de edad<sup>5</sup>. Es importante subrayar que la mayoría de los niños expuestos al SARS-CoV-2 durante la gestación presentan un desarrollo cognitivo normal, y la evidencia científica actual no respalda la presencia de deterioro cognitivo severo o generalizado como consecuencia habitual de la COVID-19 congénita. En la mayoría de los casos, los posibles efectos observados son leves, transitorios y heterogéneos, lo que resalta la importancia de evitar interpretaciones alarmistas. En

cambio, se enfatiza la necesidad de un seguimiento clínico individualizado, especialmente en aquellos niños con factores de riesgo perinatales adicionales. Hay que señalar que algunos trabajos han identificado diferencias sutiles en la conectividad neuronal, la orientación atencional y ciertas respuestas conductuales tempranas<sup>6</sup>. Estos hallazgos sugieren que, aunque no se produzcan alteraciones graves, podrían existir cambios neurofuncionales leves que justifiquen un seguimiento longitudinal más prolongado.

En conclusión, la COVID-19 congénita puede influir en el desarrollo cognitivo infantil a través de mecanismos inflamatorios, hipóxicos y neurobiológicos, particularmente cuando la infección materna es grave o cuando se produce transmisión vertical confirmada. Si bien los efectos a largo plazo aún están siendo investigados, la detección temprana de posibles alteraciones del desarrollo y la implementación de intervenciones de apoyo oportunas son fundamentales para minimizar las consecuencias cognitivas y promover un neurodesarrollo óptimo en los niños expuestos prenatalmente al SARS-CoV-2.

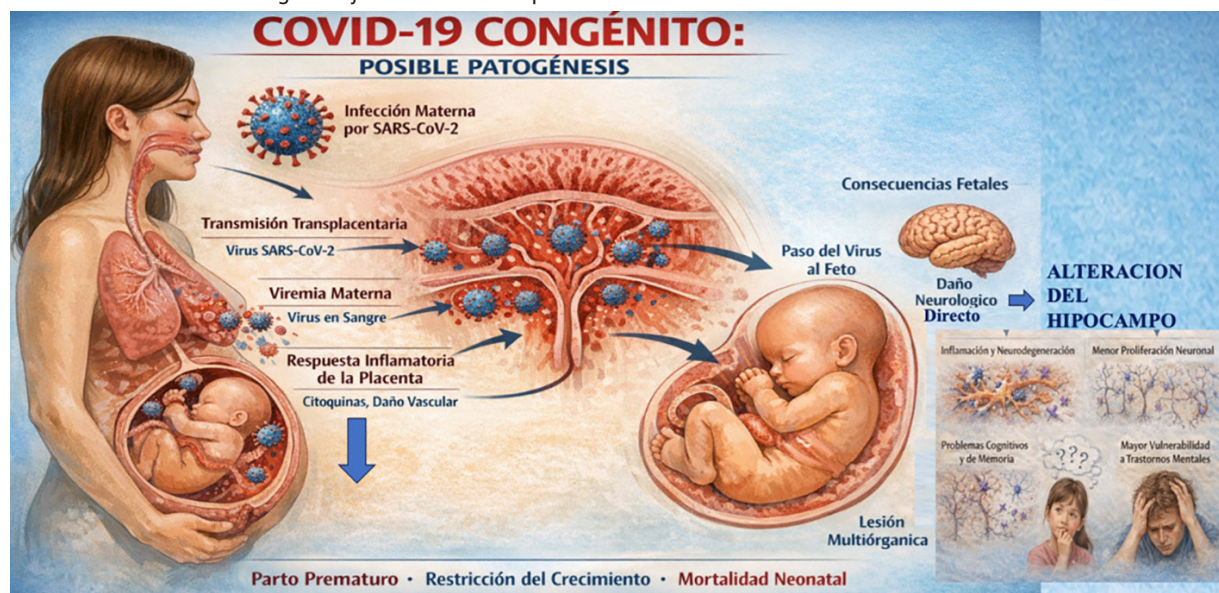
En los siguientes apartados desarrollaremos de forma más extensa cada uno de estos mecanismos potencialmente implicados en la infección COVID-19 congénita y la alteración del desarrollo cognitivo (Figura 1).

### Activación inmunitaria materna y efectos sobre el cerebro fetal<sup>7,8</sup>

La infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo puede desencadenar un proceso de activación inmunitaria materna (*maternal immune activation, MIA*), un fenómeno ampliamente reconocido por su impacto negativo en el neurodesarrollo fetal. La MIA se caracteriza por la liberación sistémica de citocinas proinflamatorias que al atravesar la barrera placentaria pueden alterar el equilibrio neuroquímico y los procesos celulares del cerebro en desarrollo. Entre los efectos documentados se incluyen alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, disminución de la proliferación de progenitores neuronales, interferencias en la migración neuronal, defectos en la sinaptogénesis y alteraciones en la orientación axonal. En conjunto, estas disrup-

**Figura 1** | Figura representativa de los mecanismos patogénicos del COVID-19 congénito:

1. La respuesta inflamatoria materna, mediada por factores inflamatorios, podría alterar directamente los procesos del neurodesarrollo, así como generar una insuficiencia placentaria y desencadenar prematuridad y/o mortalidad fetal. 2. La ruta de infección vertical en COVI-19: Los virus en la sangre materna pueden acceder a través de la placenta al feto (transmisión transplacentaria), a través de la sangre (atravesando la barrera hemato-encefálica) y el líquido cefalorraquídeo (infectando las células del plexo coroideo) entrar en el parénquima cerebral e infectar a las células neurales. La infección directa en las células del hipocampo podría explicar el retraso en el desarrollo cognitivo y la vulnerabilidad para desarrollar enfermedades mentales.



ciones tempranas se asocian con cambios cognitivos y conductuales que pueden manifestarse en etapas posteriores del desarrollo.

Aunque diversas publicaciones coinciden en que el neurotropismo directo del SARS-CoV-2 es poco frecuente en humanos<sup>9</sup>, destacan que los efectos indirectos, como la activación inmunitaria materna, la disfunción placentaria y las complicaciones obstétricas asociadas (por ejemplo, parto prematuro o retraso del crecimiento intrauterino), representan mecanismos más plausibles para explicar posibles alteraciones a largo plazo en el desarrollo cognitivo y motor. Estas revisiones subrayan la importancia de considerar el contexto perinatal completo al evaluar los riesgos del desarrollo.

Muy recientemente se ha probado en un estudio transcriptómico que la infección materna por COVID-19 se asocia con cambios en la expresión génica de diferentes poblaciones celulares en el feto<sup>10</sup>. Este estudio encontró que la infección por COVID-19 durante el embarazo puede alterar el equilibrio del sistema inmunológico de la madre y del feto. Estos cambios inmunitarios afectan a células neurales en desarrollo, como los astrocitos, las células endoteliales y las neuronas. Así mismo concluyeron que un nivel elevado de ciertas células inmunitarias maternas (linfocitos T CD4 en proliferación) se asoció con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en los hijos.

En conjunto, los resultados sugieren que la infección materna por COVID-19 puede modificar la respuesta inmunitaria durante el embarazo y, a través de ello, influir en el desarrollo cerebral del feto, aumentando el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo.

### **Evidencia de posibles efectos directos de la infección de SARS-CoV-2 en las neuronas en modelos animales y fetos humanos<sup>11,12,13</sup>**

Aunque la transmisión vertical del SARS-CoV-2 es infrecuente, diversos modelos experimentales sugieren que puede ocurrir y afectar directamente al cerebro fetal. En modelos murinos humanizados para expresar ACE2, se ha demostrado que el virus también puede infectar neuronas, células gliales, células del plexo coroideo y células vasculares dentro del cerebro en

desarrollo. Estos estudios han sido realizados en ratones que expresan de forma inducida (*knock-in*) el receptor humano ACE2, y han demostrado que la exposición prenatal al SARS-CoV-2 puede conducir a la infección directa del cerebro fetal, entrando en sus células neurales. En estos modelos se han observado los siguientes efectos directos sobre la arquitectura y función neuronal:

- Gliosis e inflamación: la infección de células cerebrales induce una activación reactiva de las células macrogliales (astroglisis reactiva y desmielinización), lo que puede interferir con la formación de circuitos neuronales y con los procesos normales de poda sináptica, esenciales para la maduración cognitiva.

- Alteraciones en la morfología de neuronas recién nacidas: estudios en modelos animales han mostrado cambios en la forma, orientación e integración sináptica de neuronas nuevas en el hipocampo tras la exposición intrauterina al SARS-CoV-2, lo que sugiere una alteración de los programas normales de neurogénesis y migración neuronal.

- Consecuencias conductuales y cognitivas: pruebas conductuales realizadas en estos modelos animales revelan déficits en la memoria espacial y comportamientos similares a la ansiedad en la edad adulta, lo que respalda la existencia de efectos funcionales persistentes derivados de la exposición prenatal.

Estos modelos animales son interesantes para evidenciar que las células neurales pueden ser inducidas como diana del coronavirus SARS-CoV-2, pero no demuestran de forma directa la expresión natural del receptor ACE2 en la membrana celular de células neurales (neuronas y macroglía), que es necesaria para la infección viral, ni los tipos celulares que lo expresan durante el desarrollo cerebral humano.

Veamos ahora las evidencias que se han publicado en este sentido:

### **Expresión de ACE2 en progenitores neuronales migratorios**

Investigaciones de nuestro laboratorio realizadas en tejido cerebral fetal humano han demostrado que las células progenitoras y los neuroblastos (jóvenes neuronas) en migración dentro del hipocampo expresan el receptor ACE2, principal vía de entrada del SARS-CoV-2

a las células<sup>13</sup>. El hipocampo, y en particular el giro dentado (DG), es una región esencial para los procesos de memoria, aprendizaje y regulación cognitiva, y atraviesa en humanos un periodo crítico de generación y migración neuronal durante la mitad de la gestación.

La expresión del receptor ACE2 en estas poblaciones celulares sugiere que, en caso de que el virus alcance el cerebro fetal, los progenitores neuronales migratorios de esta región podrían convertirse en blancos potenciales de la infección. Dado que estas células son fundamentales para la correcta organización estructural y funcional del hipocampo, cualquier alteración en su desarrollo podría tener consecuencias duraderas en la arquitectura cerebral.

Los precursores del DG se generan durante el desarrollo cerebral en la región más dorsal del palio, denominada palio medial, donde también se encuentra la corteza del hipocampo. El hipocampo es el área cerebral que contiene las neuronas y circuitos necesarios para la adquisición de nuevos recuerdos. El complejo hipocampal comprende dos regiones corticales, el *Cornu Ammonis* (CA1–CA3) y el giro dentado (DG). Este último se continua medialmente hacia la fimbria, principal tracto de salida de información del hipocampo. Durante el desarrollo del feto humano, entre las semanas gestacionales 12 y 22 de embarazo, la flexión medial del primordio del DG forma la fisura hipocampal en la superficie pial y dirige la morfogénesis del DG. La información sensorial (visual, auditiva, somato-sensorial, olfatoria y vestibular) necesaria para crear memorias espaciales y temporales se procesa a través de un circuito que va desde la corteza entorrinal hacia el DG, del DG la información se dirige a las neuronas piramidales de CA3, y de estas a las neuronas de CA1, almacenándose finalmente en otros circuitos dispersos por áreas corticales de asociación. Cada una de estas regiones hipocampales genera y contiene

tipos celulares específicos como consecuencia de finos y complejos procesos de desarrollo, que están involucrados en este circuito.

Por lo tanto, la infección viral de los progenitores neuronales del DG durante su desarrollo podría interferir con la proliferación, migración y diferenciación de estas células, produciendo alteraciones estructurales de este circuito tan importante y que puede conllevar una mayor vulnerabilidad al desarrollo de problemas cognitivos a lo largo de la vida. Así mismo, alteraciones en la distribución celular del DG han sido descritas como subyacentes a la epilepsia del lóbulo temporal y a comorbilidades asociadas, como trastornos del espectro autista, déficit de atención e hipoactividad, alteraciones de la memoria y disfunción cognitiva.

La presencia de receptores virales en progenitores neuronales en migración plantea la posibilidad de que una infección directa del SARS-CoV-2 pueda perturbar los procesos normales de migración radial y tangencial de las neuronas hipocampales. La migración neuronal precisa es indispensable para el establecimiento adecuado de las capas celulares, la conectividad sináptica y la formación de circuitos neuronales funcionales. Alteraciones en este proceso pueden interferir con la organización del hipocampo y comprometer funciones cognitivas superiores, como la memoria, la orientación espacial y las funciones ejecutivas, que dependen de una conectividad neuronal correctamente establecida.

Por lo tanto, resulta fundamental promover estudios longitudinales en niños expuestos al SARS-CoV-2 durante su desarrollo, ya que, además de los efectos relacionados con la neuroinflamación, el DG es una región cortical del sistema límbico que es diana de la infección vírica y desempeña un papel esencial en la consolidación de la memoria.

---

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

## Bibliografía

1. Puelsles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383:590–2.
2. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117:11727–34.
3. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germa-

- ny: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020; 19:919–29.
4. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med* 2021; 218(3):e20202135.
  5. Thomason ME, Werchan DM, Ji L, et al. COVID-19 infection during pregnancy and infant neurodevelopment. *Pediatr Res* 2025; Oct 10. doi: 10.1038/s41390-025-04409-y.
  6. Fajardo-Martinez V, Ferreira F, Fuller T, et al. Neurodevelopmental delay in children exposed to maternal SARS-CoV-2 in-utero. *Sci Rep* 2024; 14(1):11851. doi: 10.1038/s41598-024-61918-2.
  7. Shook LL, Sullivan EL, Lo JO, Perlis RH, Edlow AG. COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development. *Trends Mol Med* 2022; 28:319-30.
  8. Yates EF, Mulkey SB. Viral infections in pregnancy and impact on offspring neurodevelopment: mechanisms and lessons learned. *Pediatr Res* 2024; 96:64-72.
  9. Dubey H, Sharma RK, Krishnan S, Knickmeyer R. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a possible risk factor for neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci* 2022; 16:1021721. doi: 10.3389/fnins.2022.1021721.
  10. Duan L, Yin H, Liu J, et al. Maternal COVID-19 infection associated with offspring neurodevelopmental disorders. *Mol Psychiatry* 2025; 30:2108-18.
  11. McMahon CL, Castro J, Silvas J, et al. Fetal brain vulnerability to SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav Immun* 2023; 112:188-205.
  12. McMahon CL, Hurley EM, Muniz Perez A, Estrada M, Lodge DJ, Hsieh J. Prenatal SARS-CoV-2 infection results in neurodevelopmental and behavioral outcomes in mice. *JCI Insight*. 2024; 23; 9(13): e179068. doi: 10.1172/jci.insight.179068.
  13. Hernandez-Lopez JM., Hernandez-Medina C, Medina-Corvalan C, et al. Neuronal progenitors of the dentate gyrus express the SARS-CoV-2 cell receptor during migration in the developing human hippocampus. *Cell Mol Life Sci* 2023; 80:140. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04787-8>.