



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Pediatría

**“Secuelas neurológicas post-covid en pacientes pediátricos”**

Dra. Jasín Najaí García García

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Juan Manuel Maya Guadarrama

Médico Pediatra adscrito al servicio de Pediatría ISSSTE S.L.P.

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. José Andrés Flores García

Febrero 2024





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Pediatría  
**“Secuelas neurológicas post-covid en pacientes pediátricos”**

Dra. Jasín Najaí García García

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Juan Manuel Maya Guadarrama

Médico Pediatra adscrito al servicio de Pediatría ISSSTE S.L.P

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. José Andrés Flores García

SINODALES

Dra. Nora Elizabet García Eguía

Médico pediatra adscrita al Hospital General ISSSTE, SLP.

Dra. Marcela Padilla Guerrero

Médico pediatra adscrita al Hospital General ISSSTE, SLP.

Dra. Olga Nely Monreal Muñoz

Profesora Titular Especialidad de Pediatría y Médico pediatra adscrita al Hospital General ISSSTE, SLP.

Dr. Mario Almazán Lobo

Médico pediatra adscrita al Hospital General ISSSTE, SLP.

Febrero 2024



Secuelas neurológicas post-covid en pacientes pediátricos. © 2024 Por Jasín Najá García García. Se distribuye bajo [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## **RESUMEN.**

**Introducción:** El coronavirus (SARS-CoV-2) es un virus que surgió a finales del 2019, siendo la causa de una pandemia mundial de la enfermedad denominada como “Enfermedad por Coronavirus 2019” (COVID-19) por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La presentación de los síntomas clínicos varía de acuerdo con diversas características de los pacientes, entre las cuales se encuentra la edad de presentación, ya que los pacientes pediátricos pueden presentar una variedad de síntomas respiratorios, digestivos y neurológicos. Uno de los fenómenos que se encuentra en proceso de estudio es el relacionado con los desenlaces neurológicos a largo plazo, por lo que el objetivo de esta revisión es identificar las principales complicaciones neurológicas de la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, CENTRAL, Web of Science y Ovid. Se evaluó la calidad metodológica y calidad de la evidencia mediante las herramientas OPMER y JBI.

**Resultados:** Se incluyeron 13 estudios en la revisión sistemática. Entre los síntomas neurológicos más comunes posterior a infecciones por SARS-CoV 2 destacan anosmia, ageusia, fatiga, astenia, problemas de concentración, problemas de memoria, debilidad muscular, ansiedad, depresión, trastornos del sueño y cefalea.

**Palabras clave:** “COVID-19”, “Pediatria”, “Neuropediatria”, “Síndrome Post Agudo de COVID-19”.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS .....</b>	<b>5</b>
<b>DEDICATORIAS. ....</b>	<b>6</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES. ....</b>	<b>8</b>
Introducción .....	8
Fisiopatología .....	8
Transmisión del SARS-CoV-2 .....	9
Manifestaciones clínicas.....	9
Evaluación de laboratorios .....	10
Diagnóstico por imagen .....	11
Tratamiento .....	11
Secuelas.....	12
Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) .....	12
Cuadro clínico.....	13
Laboratorio .....	13
Imagenología.....	13
Tratamiento .....	14
<b>PREGUNTA PICO.....</b>	<b>14</b>
<b>JUSTIFICACIÓN. ....</b>	<b>14</b>

<b>OBJETIVO.</b> .....	<b>15</b>
<b>METODOLOGÍA.</b> .....	<b>15</b>
Criterios de selección .....	15
Fuentes de información .....	16
Estrategias de búsqueda .....	16
Proceso de selección.....	17
Evaluaciones .....	17
Síntesis cualitativa .....	18
<b>RESULTADOS.</b> .....	<b>18</b>
Resultados de la Búsqueda.....	18
Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA .....	19
Resultados de las evaluaciones .....	20
Figura 2 Distribución de los puntajes de OPMER .....	22
Resultados Individuales.....	22
Resultados Globales.....	30
<b>DISCUSIÓN.</b> .....	<b>31</b>
<b>Limitantes</b> .....	<b>32</b>
<b>Implicaciones en la práctica</b> .....	<b>33</b>
<b>REFERENCIAS.</b> .....	<b>34</b>

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1 Puntajes de las evaluaciones OPMER y JBI. °Estudio de cohorte. <sup>SC</sup> Series de casos. <sup>EP</sup> Estudios de prevalencia. <sup>ETA</sup> Estudio transversal analítico.	29
--	----

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA	27
Figura 2 Distribución de los puntajes de OPMER	30

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **MeSH:** Medical Subject Headings
- **OPMER:** Objetivo, Población, Metodología, Estadística y Resultados
- **JBI:** Joanna Briggs Institute
- **SARS-CoV-2:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
- **COVID-19:** Coronavirus Disease
- **ECA2:** Enzima convertidora de angiotensina 2
- **PCR:** Reacción en cadena de polimerasa

## **DEDICATORIAS.**

A mi hija Carmina, porque a su corta edad ha tomado la responsabilidad de respaldarme durante este largo camino, por todos los momentos difíciles a la distancia. Gracias corazón.

A mi esposa Elizabeth, por ser el pilar que me sostuvo en los peores momentos y que siempre me alienta a perseguir mis sueños. Por enseñarme que lo esencial en la vida es hacer lo que te hace feliz y confiar más en mí que yo misma. Gracias vida.

A mi madre, porque sin su apoyo jamás hubiese sido posible esta etapa y por ser la mejor abuela. Gracias.

A mi tía Araceli, porque ni con mi vida podría pagarle todo lo que me ha dado, por su apoyo incondicional, porque jamás recibí un “no”. Gracias.

A la Dra. Karla Rivera, mi compañera, mi colega, la pediatra más comprometida, gracias por tu entrega y tu compromiso, por hacer de mis días los más amenos, por tus ocurrencias, tu solidaridad, y por confiar en mí siempre. Gané una hermana. Te quiero.

A mis bellos pacientes, por permitirme aprender de sus momentos más vulnerables. Porque verlos egresar, en su mayoría recuperados, es el motivo de mi entusiasmo diario.

## **AGRADECIMIENTOS**

Dra. Nora, gracias por enseñarme que la experiencia salva vidas, por su dedicación en el día a día y por el valioso tiempo que me regaló cada tarde, con el único interés desmedido de que yo aprendiera. Por darme su mano siempre que lo necesité y por aceptarme tal cual soy. Por tener el temple de guiarme y orientarme siempre que lo necesité. La quiero y admiro mucho. Gracias.

Dra. Marcela, le agradezco el haberme enseñado a nunca darme por vencida y buscar dar lo mejor de mí siempre, por mostrarme que el camino correcto es la rectitud, con su ejemplo, así como a esforzarme por ser mejor cada día. La admiro y siempre es mi ejemplo a seguir. Gracias.

Dra. Olga, agradezco infinitamente las enseñanzas que compartió conmigo, las charlas amenas, las risas, mostrarme una manera diferente de ver las cosas, por planear siempre pensando en el futuro para mejorar las directrices de nuestra sede, por tomar mis opiniones en cuenta, por ser justa e imparcial. Gracias.

Dr. Maya, admiro firmemente su alto nivel de compromiso con los pacientes, siempre me sentí muy acompañada y guiada en nuestras guardias. Gracias por aceptar ser mi director en este trabajo final, al ser la culminación de esta importante etapa en mi vida. Por decir fuerte y en voz baja lo mucho que nos estima y está orgulloso de nosotros.

Dr. Almazán, gracias por sus ocurrencias que llenaron de buen humor mis guardias, por enseñarme la practicidad del ejercer y a realizar un buen análisis clínico, por siempre darme consejos de la vida y por su disponibilidad y aceptación.

## **ANTECEDENTES.**

### **Introducción**

A finales de 2019, un nuevo coronavirus denominado “Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2” (SARS-CoV-2) fue identificado como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. El virus se propagó rápidamente por todo el mundo causando una pandemia mundial de una enfermedad denominada Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). (1)

En las primeras fases de la pandemia de COVID-19, la proporción de casos confirmados entre los niños era relativamente pequeña y se pensó que los niños rara vez se veían afectados por el SARS-CoV-2 (2–4). Estudios posteriores demostraron que los niños y adolescentes son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, aunque un gran porcentaje de niños son asintomáticos o presintomáticos, por lo que la verdadera incidencia de la infección se subestima debido a la baja tasa de realización de pruebas en niños. (5) En general, los niños con COVID-19 presentan síntomas más leves y tienen menos riesgo de hospitalización y complicaciones potencialmente mortales. (6). No obstante, se han descrito casos de enfermedad grave en niños ya que desarrollan Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C). (7,8)

### **Fisiopatología**

La transmisión del SRAS-CoV-2 se produce principalmente a través de gotitas en el aire, en menor medida, de superficies contaminadas y rara vez a través de fluidos corporales. El virus puede transmitirse a grandes distancias, especialmente en interiores. El periodo de incubación es de 3 a 6 días. La entrada en las células del huésped está mediada por su glicoproteína en espiga (glicoproteína S) que se une al receptor celular enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en el tracto respiratorio superior para iniciar la replicación primaria.(9) Los pacientes pueden ser portadores asintomáticos o presentar síntomas leves en esta fase. La carga viral aumenta en la primera semana, seguida de un descenso progresivo en 7 a 10 días con aumento de los anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) M e IgG contra antígenos

virales. La persistencia de una carga viral elevada conduce a la migración del virus en las vías respiratorias con entrada en las células epiteliales alveolares, donde se replica, causando inflamación localizada y neumonía. Se produce apoptosis celular, con aumento de la permeabilidad capilar y liberación de proteínas proinflamatorias. Puede producirse una tormenta de citocinas con liberación de marcadores inflamatorios como interleucina (IL)-2/6/7/10, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), proteína quimioatrayente de macrófagos-1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos-1 (MIP-1) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que pueden causar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico y disfunción multiorgánica. (10)

## **Transmisión del SARS-CoV-2**

Los estudios indican que los niños no son el principal vector de transmisión del SRAS-CoV-2 en la comunidad, ya que la mayoría de los casos pediátricos se describen en conglomerados familiares. La dirección predominante de la transmisión del virus es de adulto a niño y no de niño a adulto. (11,12) En particular, sólo en el 8% de los hogares un niño desarrolló síntomas antes que cualquier otro miembro de la familia. (13)

## **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas que se presentan en los casos pediátricos de COVID-19 son variables. Las estimaciones de infección asintomática oscilan entre el 13% y el 50% de los casos pediátricos. La mediana de tiempo desde la exposición hasta la aparición de los síntomas es de 7 días. De los casos sintomáticos, el dolor de cabeza se presenta en aproximadamente dos tercios y la fiebre y la tos en alrededor de la mitad. (14) Los síntomas gastrointestinales, el dolor de garganta y la rinorrea son poco frecuentes, aunque los pacientes con COVID-19 más grave experimentan síntomas gastrointestinales y de las vías respiratorias superiores.

La definición de COVID-19 grave en niños varía, pero incluye la necesidad de atención hospitalaria y la presencia de al menos una manifestación grave del sistema orgánico y una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa

inversa positiva para la infección por SRAS CoV-2. (15) La proporción de casos graves y críticos es menor en niños que en adultos, fue de 10,6, 7,3, 4,2, 4,1 y 3% para los grupos de edad <1 años, 1-5 años, 6-10 años, 11-15 años y >15 años, respectivamente.(6) Muchos estudios sugieren que los niños con ciertas afecciones médicas subyacentes, como enfermedades respiratorias crónicas, entre ellas asma de moderada a grave, obesidad, diabetes, anemia falciforme o cáncer, y los lactantes (edad <1 año) podrían tener un mayor riesgo de enfermedad grave por infección por SRAS-CoV-2.(16) La coinfección con otros virus y bacterias es una consideración importante. En un metaanálisis se observó que el 5,6% de los pacientes pediátricos tenían una coinfección; dentro de este grupo, el 58% tenía *Mycoplasma pneumoniae*, el 11,1% Influenza A o B, el 9,7% virus sincitial respiratorio; el resto tenía otros tipos comunes de infecciones víricas y bacterianas. (17)

Existen múltiples explicaciones de por qué los niños se infectan con menor frecuencia y gravedad que los adultos. Esto puede estar relacionado con el hecho de que los niños tienen una menor prevalencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes y enfermedad pulmonar crónica, que se han asociado a enfermedad grave. (18,19) Otra explicación es el hecho de que los niños a menudo experimentan coronavirus en invierno y tienen niveles más altos de anticuerpos contra coronavirus que los adultos. Los anticuerpos dirigidos contra los coronavirus estacionales en niños y jóvenes podrían conferir cierta protección, mientras que la disminución de los anticuerpos contra coronavirus estacionales parcialmente reactivos cruzados en personas mayores podría situarlas en mayor riesgo de potenciación dependiente de anticuerpos. (20)

## **Evaluación de laboratorios**

En un metaanálisis de casos pediátricos, los hallazgos de laboratorio más comunes fueron ferritina y procalcitonina elevadas en aproximadamente el 25% y PCR elevada en aproximadamente el 20% de los pacientes.(14) Se calcula que la PCR media entre los casos pediátricos de COVID-19 es de 9.4 mg/ L.(17) En contraste con los casos adultos, el recuento de leucocitos fue normal en alrededor del 70% de los casos, con

un 15% de leucopenia o leucocitosis.(21) El dímero D, la IL-6 y la creatinina cinasa también pueden estar elevados.(17)

## **Diagnóstico por imagen**

En los casos pediátricos notificados, las radiografías de tórax fueron normales en aproximadamente un tercio, y otro tercio mostró consolidaciones focales; el resto mostró opacidades en vidrio deslustrado. (14,17) Una revisión sistemática de las tomografías computarizadas (TC) de tórax en casos pediátricos reveló que el 61,5% mostró consolidaciones u opacidades en vidrio deslustrado; el 26,5% fueron normales.(22)

## **Tratamiento**

Los pacientes con síntomas leves o moderados de COVID-19 a menudo evolucionan bien sólo con cuidados de apoyo. Sin embargo, pueden estar indicados tratamientos como anticuerpos monoclonales, terapia antivírica, glucocorticoides (GC) e inmunosupresión. La terapia antiviral con Remdesivir debe considerarse para pacientes con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa SARS-CoV-2 positiva y manifestaciones graves o críticas de cualquiera de los dos COVID-19. La GC puede ser una opción para los pacientes pediátricos que requieren asistencia respiratoria, pero se carece de datos. La GC también puede considerarse para pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda concurrente, shock séptico o insuficiencia suprarrenal. (23,24)

Por último, debe considerarse el tratamiento antiplaquetario y anticoagulante para prevenir las complicaciones trombóticas. Los expertos han recomendado el uso profiláctico de heparina de bajo peso molecular en niños hospitalizados por COVID-19 o MIS-C que presentan un mayor riesgo de trombosis, como dímero D elevado, factores de riesgo de enfermedad grave relacionada con el SARS-CoV-2 o factores de riesgo de tromboembolia venosa, como antecedentes familiares, obesidad y afecciones inflamatorias crónicas. (25)

## **Secuelas**

Siguen apareciendo datos sobre los resultados a largo plazo tras la COVID-19 en niños. En una pequeña serie de casos de China, una repetición de la TC aproximadamente 30 días después del alta mostró que la mitad de los pacientes pediátricos presentaban anomalías en las imágenes, pero las puntuaciones de disnea eran todas leves y estaban mejorando, y ningún paciente precisó oxígeno. En la COVID-19 aguda grave se han descrito meningitis, encefalitis, encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré, miositis, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, convulsiones y enfermedad cerebrovascular por estado hipercoagulable. (26) El espectro completo de la COVID larga, o secuelas post agudas de la infección por SARS-CoV-2, aún no se ha caracterizado por completo en los niños, pero se están realizando esfuerzos. En la actualidad, se han aprobado vacunas de ARN mensajero contra el SRAS-CoV-2 para pacientes a partir de 12 años; se están reuniendo grandes ensayos pediátricos cuyos resultados se esperan para el verano de 2021. Se recomienda la vacunación para las personas elegibles que hayan tenido COVID19, pero se recomienda retrasar la vacunación 90 días después de la enfermedad aguda. (27)

## **Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C)**

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos emitieron un Aviso Sanitario (28) que describe la siguiente definición de caso para el SMI-C:

- Individuo de <21 años que presenta fiebre, pruebas de laboratorio de inflamación y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con afectación multisistémica ( $\geq 2$ ) de órganos (cardiaca, renal, respiratoria, hematológica, gastrointestinal, dermatológica o neurológica).
- No hay diagnósticos alternativos plausibles.
- Positivo para infección actual o reciente por SARS-CoV-2 (COVID19) mediante RT-PCR, serología o prueba de antígenos; o exposición a COVID-19 en las 4 semanas anteriores a la aparición de los síntomas.

## **Cuadro clínico**

En los pacientes con MIS-C los síntomas más frecuentes son gastrointestinales, mucocutáneos y cardiovasculares. La erupción cutánea es variable, y los síntomas mucocutáneos aparecen rápidamente, en un plazo medio de 2,7 días tras el inicio de la fiebre.(29) Casi una cuarta parte de los pacientes presentan miocarditis, por lo que la hipotensión y el shock son síntomas de presentación frecuentes. Las complicaciones cardiacas incluyen arritmia, disfunción ventricular izquierda (VI) y ectasia o aneurismas de las arterias coronarias. Los síntomas neurológicos aparecen en el 22%, e incluyen cefalea, alteración del estado mental y meningitis aséptica.(30)

## **Laboratorio**

El estándar oro para el diagnóstico de COVID-19 es la detección de ácido nucleico de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR.(31) Los marcadores inflamatorios están elevados, incluida la velocidad de sedimentación globular, la PCR y la ferritina. La mediana de PCR inicial es mayor entre los pacientes que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y en los que desarrollan disfunción orgánica. La linfopenia es frecuente (58%), y aproximadamente el 20% presenta neutrofilia, anemia o trombocitopenia. (32,33) Los estudios de coagulación suelen mostrar elevaciones del dímero D y el fibrinógeno. Los niveles de citocinas suelen estar elevados para IL-6, IL-10, receptor soluble de IL-2 y factor de necrosis tumoral.(34,35)

## **Imagenología**

Los informes de anomalías en las imágenes pulmonares han variado, y un metaanálisis demostró que el 13,7% de los pacientes presentaban hallazgos en radiografías o TC.(33) La ecocardiografía puede revelar una fracción de eyección del VI disminuida y ectasia o aneurisma de la arteria coronaria. Se han descrito arritmias, generalmente durante la fase aguda de la enfermedad,(36) y las directrices del ACR recomiendan la realización de electrocardiogramas cada 48 horas durante la hospitalización y en las visitas de seguimiento, con escalada a telemetría y posible monitorización Holter ambulatoria para los pacientes con anomalías de la conducción. (37)

## **Tratamiento**

Las directrices del ACR recomiendan la inmunoglobulina intravenosa (IGIV, 2 g/kg por peso corporal ideal), que debe administrarse lentamente en los casos de función cardiaca anormal y/o sobrecarga de volumen. Para los pacientes con síntomas de moderados a graves, la IGIV con GC es el primer escalón del tratamiento. La GC también puede administrarse para la enfermedad refractaria en dosis bajas a moderadas de 1 a 2 mg/kg/día, con una disminución progresiva a lo largo de 2 a 3 semanas. En los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea, puede considerarse la administración de dosis en pulso de metilprednisolona (10-30 mg/kg/dosis) y/o anakinra. El tratamiento antiagregante plaquetario y la anticoagulación pueden estar indicados. El ACR recomienda dosis bajas de aspirina de 3 a 5 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 81 mg en aquellos con características de enfermedad de Kawasaki, aneurisma de arteria coronaria o trombocitosis. La anticoagulación debe iniciarse en pacientes con aneurisma de la arteria coronaria con una puntuación z superior a 10, y considerarse en aquellos con fracción de eyección del VI inferior al 35%. (37)

Los pacientes deben ser seguidos por reumatología, enfermedades infecciosas, cardiología, hematología y otras subespecialidades según sea necesario en función de las manifestaciones de la enfermedad.

## **PREGUNTA PICO.**

¿Cuáles son las principales complicaciones neurológicas reportadas en pacientes pediátricos que se presentan posterior a la infección por SARS Cov 2?

## **JUSTIFICACIÓN.**

A pesar de que se ha investigado ampliamente el impacto de COVID-19 en adultos, existe una carencia significativa de información detallada sobre las complicaciones neurológicas específicas en pacientes pediátricos. Esta revisión sistemática busca llenar ese vacío.

Las complicaciones neurológicas pueden tener consecuencias a largo plazo en el desarrollo infantil. Identificar y caracterizar estas complicaciones es crucial para desarrollar estrategias de manejo y prevención efectivas.

Dado que COVID-19 es una enfermedad nueva y en evolución, es fundamental mantener actualizada la información sobre sus efectos, especialmente en poblaciones vulnerables como los niños.

Los resultados de esta revisión pueden sentar las bases para la creación de políticas y recomendaciones específicas para la protección de la salud neurológica en la población pediátrica.

COVID-19 es una enfermedad con diseminación global, y comprender sus efectos en diferentes subgrupos es vital para la respuesta sanitaria internacional.

## **OBJETIVO.**

Identificar las principales complicaciones neurológicas de la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2 reportadas en la literatura médica en pacientes pediátricos.

## **METODOLOGÍA.**

### **Criterios de selección**

Se incluyeron estudios observacionales (cohortes, casos y controles), ensayos clínicos, y series de casos, realizados en pacientes de 0 a 18 años diagnosticados con COVID-19.

Estudios que informen específicamente sobre complicaciones neurológicas como desenlace principal o secundario. Estudios con metodología clara, grupos de control adecuados (si aplica), y análisis estadísticos robustos. Estudios publicados en cualquier idioma, preferentemente desde el inicio de la pandemia de COVID-19.

Del mismo modo se excluyeron estudios que cumplieran con las siguientes características: Opiniones de expertos, editoriales, revisiones narrativas y estudios con diseños metodológicos pobres o sin grupos de control. Estudios en adultos o animales, o aquellos que no diferencien claramente los resultados pediátricos.

Estudios que no aborden específicamente las complicaciones neurológicas. Estudios con tamaños de muestra extremadamente pequeños, sesgo de selección alto, o falta de revisión por pares.

## **Fuentes de información**

La búsqueda de los estudios se realizó dentro de las bases de datos tales como PubMed, CENTRAL, Web of Science y Ovid Medline.

## **Estrategias de búsqueda**

Las estrategias de búsqueda se realizaron mediante la definición de las palabras clave “Post covid”, “Neurológico” y “Complicaciones”.

Se muestra la estrategia de búsqueda empleada en MEDLINE.

("Post-Acute COVID-19 Syndrome"[Mesh] OR "COVID-19 Syndrome, Post-Acute"[tiab] OR "Post Acute COVID 19 Syndrome"[tiab] OR "Post-Acute COVID-19 Syndromes"[tiab] OR "Long-Haul COVID"[tiab] OR "COVID, Long-Haul"[tiab] OR "Long Haul COVID"[tiab] OR "Long-Haul COVIDs"[tiab] OR "Long Haul COVID-19"[tiab] OR "COVID-19, Long Haul"[tiab] OR "Long Haul COVID 19"[tiab] OR "Long Haul COVID-19s"[tiab] OR "Post-Acute Sequelae of COVID-19"[tiab] OR "COVID-19 Post-Acute Sequelae"[tiab] OR "Post Acute Sequelae of COVID 19"[tiab] OR "Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection"[tiab] OR "Post Acute Sequelae of SARS CoV 2 Infection"[tiab] OR "Post-COVID Conditions"[tiab] OR "Post COVID Conditions"[tiab] OR "Post-COVID Condition"[tiab] OR "Long COVID"[tiab] OR "PASC Post Acute Sequelae of COVID-19"[tiab] OR "PASC Post Acute Sequelae of COVID 19"[tiab] OR "Post Acute COVID-19 Syndrome"[tiab]) AND ("Neurologic Manifestations"[Mesh] OR "Manifestation, Neurologic"[tiab] OR "Neurological Manifestations"[tiab] OR "vNeurologic Manifestation"[tiab] OR "Neurologic Signs and Symptoms"[tiab] OR "Manifestations, Neurologic"[tiab] OR "Manifestations, Neurological"[tiab] OR "Manifestation, Neurological"[tiab] OR "Neurological Manifestation"[tiab] OR "Neurologic Deficits"[tiab] OR "Deficit, Neurologic"[tiab] OR "Deficits, Neurologic"[tiab] OR "Neurologic Deficit"[tiab] OR "Neurologic Symptoms"[tiab] OR "Neurologic Symptom"[tiab] OR "Symptom, Neurologic"[tiab] OR

"Symptoms, Neurologic"[tiab] OR "Neurologic Findings"[tiab] OR "Finding, Neurologic"[tiab] OR "Findings, Neurologic"[tiab] OR "Neurologic Finding"[tiab] OR "Neurologic Signs"[tiab] OR "Neurologic Sign"[tiab] OR "Sign, Neurologic"[tiab] OR "Signs, Neurologic"[tiab] OR "Focal Neurologic Deficits"[tiab] OR "Deficit, Focal Neurologic"[tiab] OR "Deficits, Focal Neurologic"[tiab] OR "Focal Neurologic Deficit"[tiab] OR "Neurologic Deficit, Focal"[tiab] OR "Neurologic Deficits, Focal"[tiab] OR "Neurologic Dysfunction"[tiab] OR "Dysfunction, Neurologic"[tiab] OR "Dysfunctions, Neurologic"[tiab] OR "Neurologic Dysfunctions"[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "child\*"[tiab])

## **Proceso de selección**

Una vez elaborada y ejecutada la estrategia de búsqueda se recuperaron los resultados de las búsquedas. Empleando la plataforma Rayyan, se realizó el tamizaje de los estudios recuperados mediante la selección por título y abstract. Aquellos estudios que cumplían con los criterios de inclusión fueron seleccionados como aptos para su inclusión, de no ser así se descartaron.

Posterior a la decisión por abstract se intentó recuperar el texto completo mediante la búsqueda manual en los diferentes repositorios de las revistas o mediante los recursos brindados por CREATIVA.

Una vez recuperado el texto completo de los estudios incluidos, se realizó un segundo tamizaje cuidadoso de los estudios mediante la lectura completa del texto. Aquellos estudios que no contenían información que cumpliera con los criterios de inclusión fueron eliminados dentro de un segundo tamizaje.

## **Evaluaciones**

Se realizó un proceso de evaluación crítica de los estudios incluidos mediante las herramientas de evaluación de calidad metodológica y de calidad de la evidencia.

La calidad metodológica fue evaluada mediante la herramienta OPMER(38), la cual consta de 5 dominios con 5 puntos posibles cada uno. De acuerdo con el puntaje final

de cada artículo se ordenaron del estudio con mayor calidad metodológica al estudio con menor calidad metodológica en una tabla.

La calidad de la evidencia fue evaluada mediante las rúbricas del Instituto Joanna Briggs (JBI critical appraisal tools). Se empleó la herramienta correspondiente al diseño metodológico de cada estudio. Los resultados de las evaluaciones se presentan en tablas de resumen diferenciadas de acuerdo con el diseño metodológico.

Los resultados de las evaluaciones se presentan de manera gráfica en tablas, así como de manera narrativa en texto. Las gráficas se realizaron mediante el programa R versión 4.3 con el paquete “ggplot2”, “GGally” y “lattice”.

## **Síntesis cualitativa**

Para la síntesis cualitativa se extrajeron los datos cualitativos de los estudios, tales como autores, revista, título, abstract, objetivo, población, metodología y pruebas estadísticas, resultados y conclusiones de los autores. Posterior a esto, se analizaron los datos extraídos y se realizó una síntesis global de los estudios de acuerdo con sus características y desenlaces similares. Además, se presentan datos individuales de los estudios relevantes. La extracción de datos se llevó a cabo mediante la creación de una hoja de extracción de datos digital con un respaldo físico (hojas de papel). La información extraída se presenta como síntesis narrativa.

## **RESULTADOS.**

### **Resultados de la Búsqueda**

La búsqueda se realizó en 3 bases de datos. Se identificaron un total de artículos, de los cuales 23 se identificaron en PubMed, 23 se identificaron en Ovid y 9 se identificaron en Web of Science. De los estudios identificados, se eliminaron 8 previo al tamizaje por ser duplicados.

El proceso de tamizaje incluyó 47 estudios. Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y no inclusión se seleccionaron 15 estudios para recuperar. De los

estudios recuperados se excluyeron 2 para finalmente incluir 13 estudios en la revisión sistemática.

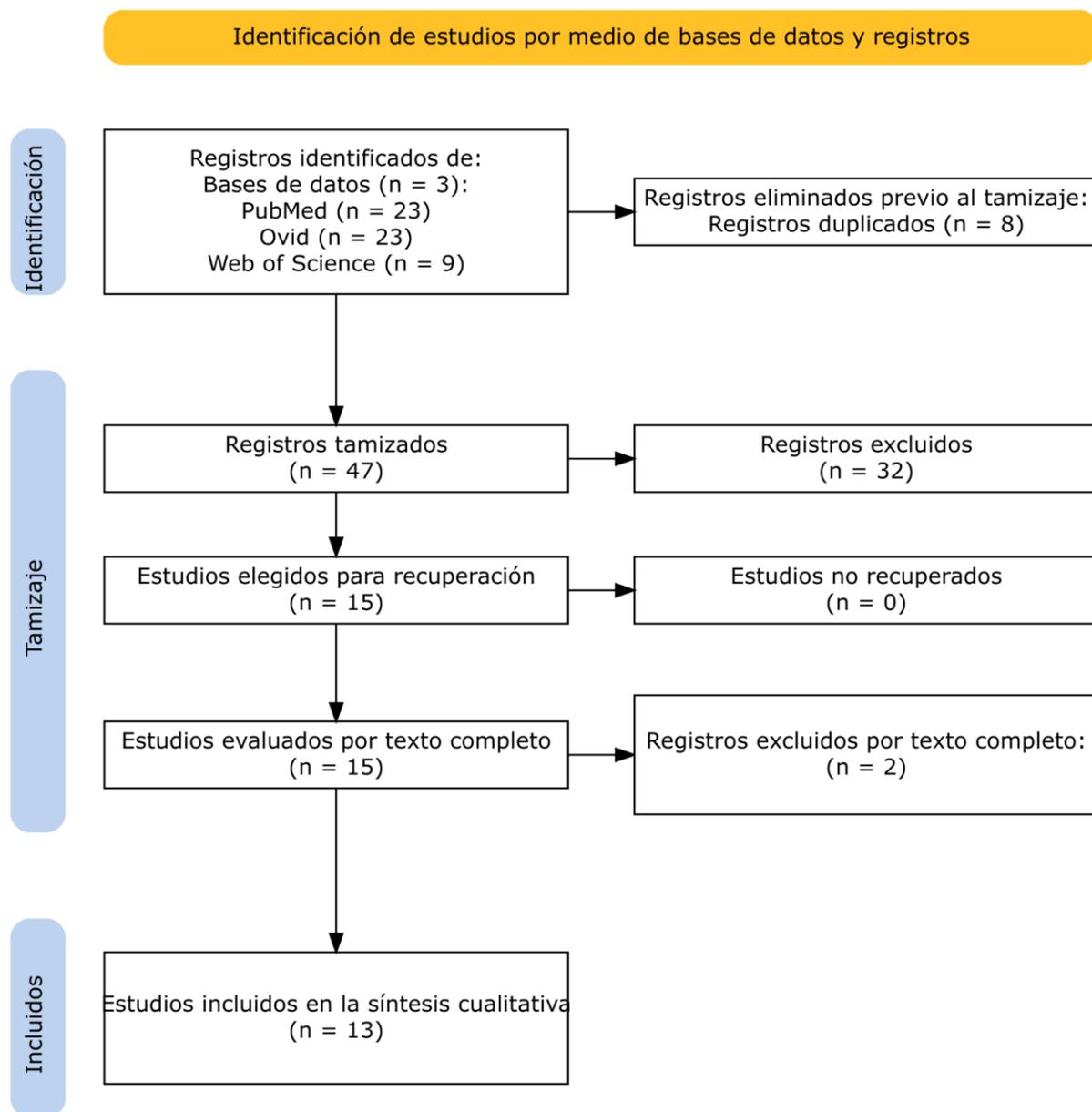


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA

## Resultados de las evaluaciones

Los artículos incluidos fueron evaluados mediante las rúbricas OPMER para calidad metodológica y JBI para calidad de la evidencia. De manera global, los artículos presentaron en su mayoría un moderado a alto nivel de la calidad de la evidencia, ya que el promedio del puntaje total entre los artículos fue de 13 puntos, lo que indica que en general la evidencia publicada y recopilada presenta una calidad metodológica baja, por lo que el realizar inferencias sobre los resultados deberá ser realizado con suma precaución, además de que nos indica que los estudios publicados son en general poco reproducibles, sin embargo es necesario observar los valores de los dominios de manera individual, ya que de esta manera, es posible encontrar un bajo puntaje en el dominio referente al cálculo de tamaño de muestra.

PUNTAJES DE LAS EVALUACIONES		
ESTUDIO	OPMER	JBI
Bloomberg B. 2021	12	6 <sup>c</sup>
Borch L. 2022	14	5 <sup>c</sup>
Hicks SD. 2023	12	7 <sup>SC</sup>
Horikoshi Y. 2023	11	9 <sup>SC</sup>
Lui T. 2023	15	3 <sup>c</sup>
Mancino E. 2023	13	9 <sup>SC</sup>
Morrow A. 2021	10	7 <sup>SC</sup>

Ng R. 2022	10	8 <sup>ETA</sup>
Sakurada Y. 2023	16	9 <sup>SC</sup>
Stephenson T 2023	13	7 <sup>c</sup>
Trapani 2022	18	7 <sup>c</sup>
Valenzuela 2023	17	7 <sup>c</sup>
Warren-Gash C. 2023	10	9 <sup>EP</sup>

*Tabla 1 Puntajes de las evaluaciones OPMER y JBI. <sup>c</sup>Estudio de cohorte. <sup>SC</sup>Series de casos. <sup>EP</sup>Estudios de prevalencia. <sup>ETA</sup>Estudio transversal analítico.*

Por otro lado, las evaluaciones del nivel de calidad de la evidencia mediante las rúbricas JBI mostraron un moderado-bajo nivel de calidad, siendo el valor menor de 3 puntos y un máximo de 9 puntos, con una mediana de 7, esto para el total de “Elementos presentes”.

Pese a las limitaciones observadas en las evaluaciones, se puede concluir que los estudios presentaron un nivel de calidad metodológica y de la evidencia bajos, por lo que los resultados de la síntesis de la presente revisión sistemática deberán ser tomados con cautela para la aplicabilidad de la misma.

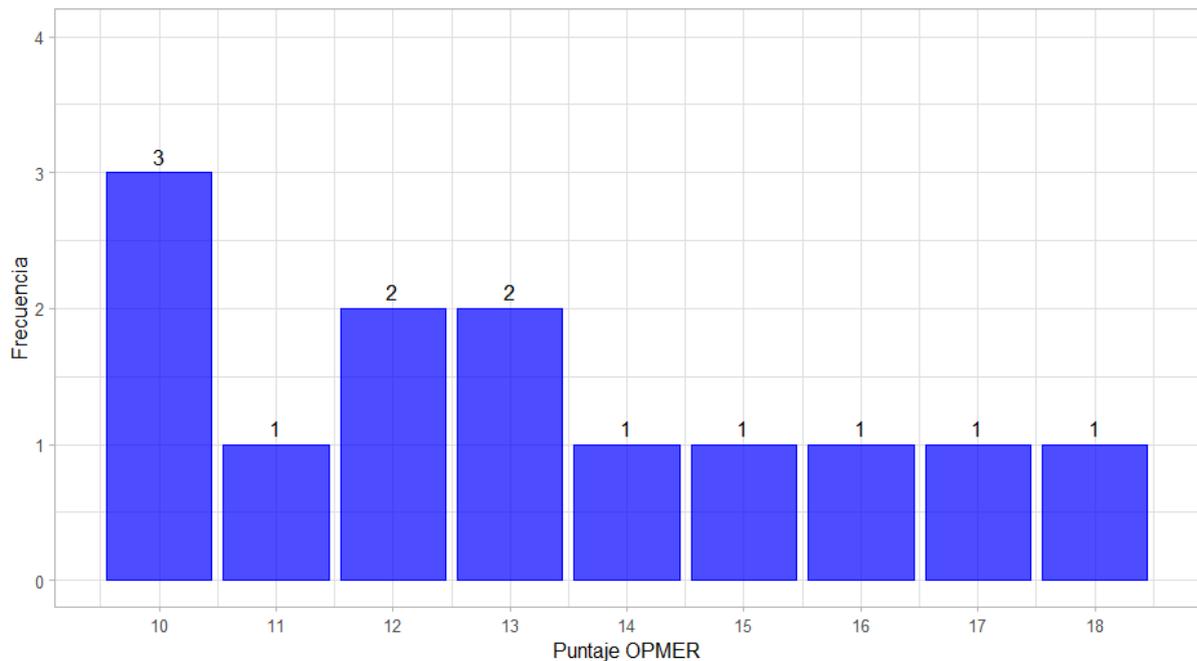


Figura 2 Distribución de los puntajes de OPMER

## Resultados Individuales

Bloomberg y colaboradores (2021) se enfocaron en investigar las complicaciones a largo plazo después de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes no hospitalizados. Realizaron un seguimiento a largo plazo en un estudio de cohorte prospectivo de 312 pacientes, 247 de los cuales estaban aislados en casa y 65 hospitalizados (39).

Los investigadores encontraron que el 61% de todos los pacientes tenían síntomas persistentes seis meses después de la enfermedad inicial. Los síntomas persistentes estaban asociados de manera independiente con la gravedad de la enfermedad inicial, el aumento de los títulos de anticuerpos convalecientes y la enfermedad pulmonar crónica preexistente. Entre el grupo de aislados en casa de 0 a 15 años (16 pacientes), el 13% tenía síntomas a los seis meses, siendo pérdida del gusto y/o olfato el de mayor prevalencia en cuanto a los síntomas neurológicos (39).

El estudio de Borch y su equipo (2022) tuvo como objetivo evaluar los síntomas y la duración del "COVID largo" en niños. Se realizó un estudio de cohorte a nivel nacional

que incluyó a 37,522 niños de 0 a 17 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR y un grupo de control de 78,037 niños. Los síntomas que duraron más de 4 semanas fueron comunes tanto en niños con SARS-CoV-2 como en el grupo de control. Sin embargo, los niños de 6 a 17 años con SARS-CoV-2 reportaron síntomas con más frecuencia que el grupo de control. Los síntomas neurológicos más reportados incluyeron fatiga, pérdida del olfato y del gusto, debilidad muscular y mareos. En contraste, el grupo de control experimentó con mayor frecuencia dificultades de concentración y cefalea que los infectados por SARS-CoV-2. La mayoría de los síntomas de "COVID largo" en niños se resolvieron dentro de 1 a 5 meses (40).

Los investigadores concluyeron que el "long COVID" en niños es raro y principalmente de corta duración. Resaltaron que aunque hubo una alta prevalencia de síntomas que duraron más de 4 semanas entre los niños con SARS-CoV-2, la verdadera prevalencia de "COVID largo" parece ser mucho menor, posiblemente tan baja como el 0.8% (40).

En 2022 Hicks y su equipo de investigadores compararon la duración de los síntomas de la infección por el SARS-CoV-2 con los de otras infecciones virales respiratorias en niños y jóvenes. Se incluyó a 372 pacientes de 0 a 15 años que se sometieron a pruebas de antígeno y/o PCR de SARS-CoV-2, comparando los síntomas y su duración entre los que dieron positivo (100 niños) y los que dieron negativo (272 niños) al estudio (41).

Los investigadores observaron que la duración promedio de los síntomas en los niños con un resultado positivo de SARS-CoV-2 ( $8.5 \pm 10$  días) no fue significativamente diferente de la duración en niños con un resultado negativo ( $7.2 \pm 5$  días). Además, no encontraron un aumento significativo en el riesgo de síntomas persistentes (definidos como síntomas que duran  $\geq 3$  semanas) en niños con SARS-CoV-2. Entre los síntomas neurológicos más comunes y persistentes en niños con SARS-CoV-2 se encontraban la fatiga y la pérdida del olfato (41).

Este estudio concluyó que los niños y jóvenes con infecciones no relacionadas con el SARS-CoV-2 experimentan una duración similar de los síntomas en comparación con

sus pares con infección por SARS-CoV-2. Además, se determinó que la duración de la fatiga fue el único síntoma específico que persistió más tiempo entre los niños con un resultado positivo de SARS-CoV-2, pero esta asociación se volvió insignificante al controlar factores médicos y demográficos (41).

Los hallazgos sugieren que los niños con SARS-CoV-2 pueden experimentar una mayor carga de ciertos síntomas virales durante las etapas iniciales de la infección, como mialgias, fiebre, fatiga y anosmia, pero es poco probable que experimenten una duración más prolongada de los síntomas en comparación con otras infecciones virales (41).

El estudio llevado a cabo por Yuho Horikoshi y colaboradores llevado a cabo entre 2021 y 2022, se centró en caracterizar la condición post-COVID-19 en niños. Este estudio descriptivo de casos incluyó a niños menores de 15 años que fueron referidos a una clínica de COVID-19 prolongado por sus médicos primarios. En el estudio, de 33 pacientes referidos, 24 cumplieron con los criterios para la condición post-COVID-19. La edad media fue de 12.5 años y el 29.2% eran niñas. Todos los pacientes habían tenido COVID-19 agudo leve. Se observó una mayor frecuencia de disgeusia durante el período de la variante Delta y de confusión mental durante el período de la variante Ómicron. Los síntomas neurológicos más comunes incluían, dolor de cabeza, disgeusia y disosmia. La duración media de la condición post-COVID-19 fue de 4.5 meses (42).

Los investigadores concluyeron que una tercera parte de los pacientes referidos para COVID-19 prolongado no cumplían con la definición de condición post-COVID-19. Tras un seguimiento medio de 4.5 meses, la mayoría de los pacientes se habían resuelto o mejorado (42).

El estudio publicado en 2023 por Liu et al., se centró en investigar la prevalencia de condiciones post-COVID-19 en pacientes con Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo (DID) y comparar su riesgo con el de la población general. Utilizando la red TriNetX, los investigadores identificaron pacientes con y sin DID que habían tenido COVID-19 y compararon el riesgo de desarrollar cualquier condición post-COVID-19

entre estos dos grupos durante un seguimiento de 90 a 180 días después de la infección por SARS-CoV-2 (43).

Los resultados mostraron que durante el seguimiento, los pacientes con DID exhibieron una prevalencia significativamente mayor de condiciones post-COVID-19 en comparación con la población general (razón de riesgo [HR], 1.120; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.053–1.191). Específicamente, los sobrevivientes de COVID-19 con DID tuvieron un riesgo mayor de experimentar, fatiga (HR, 1.397), ansiedad/depresión (HR, 1.157), síntomas cognitivos (HR, 1.828), mialgia (HR, 1.325) y trastornos del sueño (HR, 1.481) en comparación con el grupo no DID (43).

Los investigadores concluyeron que los pacientes con DID podrían estar asociados con un riesgo más alto de condiciones post-COVID-19 después de la infección por SARS-CoV-2 en comparación con la población general (43).

El estudio realizado por Enrica Mancino y colaboradores en 2021, se centró en evaluar la frecuencia y los factores de riesgo para síntomas persistentes de COVID-19 en niños. La investigación se llevó a cabo en un hospital universitario terciario en Roma, donde se incluyeron 697 niños (de 0 a 18 años) con infección previa por SARS-CoV-2. Se recopilaron datos demográficos y clínicos, y se utilizaron cuestionarios estructurados para evaluar síntomas agudos y persistentes de COVID-19 (44).

El estudio encontró que el 26.4% de los niños presentaron síntomas persistentes 30 días después del diagnóstico inicial, y el 11.6% continuó con síntomas 90 días después. Los síntomas neurológicos persistentes más comunes a los 30 días fueron anosmia y astenia durante la fase aguda. Los síntomas más comunes a los 90 días incluyeron manifestaciones neurológicas como cefalea y anosmia (44).

Aunque la mayoría de los síntomas se resolvieron después de 90 días, el estudio destacó la importancia de considerar los factores psicológicos y el desacondicionamiento físico en la persistencia de algunos síntomas (44).

El estudio realizado por Amanda K. Morrow y colaboradores en 2021, tuvo como objetivo desarrollar y describir un modelo de clínica de rehabilitación multidisciplinaria pediátrica post COVID-19 y presentar una serie de casos preliminares de pacientes

pediátricos con COVID post agudo y COVID largo. Se enfocó en pacientes menores de 21 años que presentaban síntomas persistentes después de su diagnóstico inicial de COVID-19. La muestra consecutiva incluyó a nueve pacientes que presentaron síntomas comunes como fatiga, dolores de cabeza, dificultad con el trabajo escolar, "niebla cerebral" y mareos. La mayoría reportó una disminución en las medidas de calidad de vida en comparación con controles sanos. Un subconjunto de pacientes que participó en pruebas neuropsicológicas demostró dificultades con la atención auditiva sostenida y la atención dividida, aunque muchos de estos pacientes tenían preocupaciones preexistentes de atención y/o estado de ánimo (45).

Se encontró que los pacientes pediátricos con COVID post agudo y COVID largo pueden presentar una variedad de síntomas físicos, cognitivos y de ánimo (45).

Los investigadores concluyeron que existe un subconjunto de pacientes pediátricos con enfermedad aguda leve de COVID-19 que presentan síntomas persistentes o exacerbados después de su enfermedad aguda. Los síntomas de los pacientes son variados, pero en cuanto al ámbito neurológico muchos se quejan de fatiga, cefalea y anomalías cognitivas (45).

En las pruebas neuropsicológicas, los pacientes demostraron un rendimiento deficiente principalmente con la atención en comparación con otros dominios, como el funcionamiento ejecutivo o la memoria de trabajo. Los síntomas elevados de ansiedad y depresión también se informaron comúnmente (45).

El estudio elaborado por Ng et al., publicado en 2022, tuvo como objetivo explorar las características neurocognitivas y psicosociales de pacientes pediátricos con COVID-19 prolongado, utilizando una serie de casos clínicos retrospectivos. La población estudiada incluyó a 18 pacientes pediátricos referidos para evaluación neuropsicológica desde una clínica post-COVID pediátrica multidisciplinaria, enfocándose en aquellos con síntomas persistentes o emergentes neurocognitivos y/o conductuales al menos 4 semanas después del diagnóstico inicial de COVID-19 (46).

El estudio utilizó una revisión retrospectiva de expedientes para recopilar datos y administró una batería de pruebas neuropsicológicas que evaluaron la fluidez verbal y el cambio de categoría, la atención, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, y el aprendizaje y la memoria verbal. Además, los cuidadores de los pacientes completaron cuestionarios estandarizados sobre el estado de ánimo y el comportamiento diario (46).

Los resultados mostraron que, en la admisión, los síntomas neurológicos más comunes reportados por los cuidadores incluían problemas de atención (83.3%), fatiga/letargo (77.7%), trastornos del sueño (77.7%), mareos/vértigo (72.2%) y cefalea (72.2%). Más de la mitad de los pacientes mostraron un rendimiento inferior al promedio en medidas de atención auditiva (46).

Los investigadores concluyeron que los niños con síntomas cognitivos persistentes después de COVID-19 a menudo tenían un historial preexistente de preocupaciones por la atención y/o el estado de ánimo y ansiedad. Muchos de estos pacientes mostraron un rendimiento inferior en las pruebas de atención, pero aún no está claro si esto se debió a los efectos directos de COVID, a síntomas físicos, y/o a dificultades preexistentes con la atención o el estado de ánimo y ansiedad (46).

El estudio elaborado por Yasue Sakurada y su equipo de investigación, publicado en 2023, se centró en analizar las características clínicas del COVID prolongado en adolescentes japoneses en comparación con los adultos. Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el Hospital Universitario de Okayama, examinando los registros médicos de todos los pacientes con COVID prolongado que visitaron el hospital desde febrero de 2021 hasta octubre de 2022. Los adolescentes (de 11 a 18 años) fueron comparados con los adultos en términos de características clínicas de COVID prolongado (47).

El estudio incluyó a 452 pacientes con COVID prolongado, de los cuales 54 eran adolescentes. Se encontró que la fatiga era el síntoma más frecuente tanto en adolescentes como en adultos. Sin embargo, los adolescentes reportaron significativamente más cefalea en comparación con los adultos. Además, el estudio reveló que la fatiga y la cefalea eran síntomas predominantes durante la fase de la

variante Ómicron. Entre los 50 adolescentes escolarizados, 28 (56%) no pudieron asistir a la escuela debido a síntomas de COVID prolongado, siendo la fatiga, la cefalea y el insomnio los motivos más comunes de ausencia escolar (47).

Los investigadores concluyeron que se debe prestar especial atención a los síntomas de fatiga y cefalea en adolescentes con COVID prolongado (47).

El estudio llevado a cabo por Terence Stephenson et al., publicado en 2023, se centró en entender la prevalencia y la trayectoria natural de los síntomas post-COVID en niños y jóvenes que no fueron hospitalizados tras una prueba positiva de SARS-CoV-2. El estudio incluyó a 3,395 niños y jóvenes de 11 a 17 años, quienes completaron cuestionarios 3 y 6 meses después de una infección confirmada por PCR entre enero y marzo de 2021. Se compararon con un grupo emparejado por edad, sexo y geografía que dio negativo en la prueba de SARS-CoV-2 (48).

Los resultados revelaron que, tres meses después de una prueba PCR positiva de SARS-CoV-2, 11 de los 21 síntomas más comunes reportados por más del 10% de los participantes habían disminuido, con una mayor disminución a los 6 meses. Síntomas como la anosmia disminuyeron del 21% al 5% a los 3 meses y al 4% a los 6 meses. La prevalencia de fatiga también disminuyó, aunque a un ritmo menor. Entre los que dieron negativo en la prueba, se observaron tendencias similares en la prevalencia de síntomas, aunque a menor escala (48).

La conclusión principal del estudio fue que en niños y jóvenes, la prevalencia de síntomas específicos reportados en el momento de la prueba de PCR disminuyó con el tiempo. Se observaron patrones similares entre los que dieron positivo y los que dieron negativo en la prueba, y se reportaron nuevos síntomas seis meses después de la prueba para ambos grupos, sugiriendo que los síntomas son poco probable que sean consecuencia exclusiva de la infección por SARS-CoV-2 (48).

El estudio hecho por Trapani et al., publicado en 2022, tuvo como objetivo evaluar la prevalencia del síndrome de COVID-19 prolongado en una cohorte de pacientes pediátricos de atención primaria en Italia, observados durante un período de 8 a 36 semanas después de la recuperación, y comparar esta prevalencia con la de

pacientes pediátricos hospitalizados durante la infección aguda. El estudio incluyó datos de 629 pacientes de atención primaria con infección aguda previa por SARS-CoV-2, recopilados mediante un cuestionario completado por pediatras de atención primaria y datos de 60 pacientes hospitalizados, recopilados a través de la consulta de documentos clínicos (49).

Los resultados mostraron que la incidencia acumulativa de COVID-19 prolongado fue de 24.3% en pacientes de atención primaria y del 58% en pacientes hospitalizados. Los síntomas neurológicos más frecuentemente reportados en la cohorte de atención primaria incluyeron fatiga anormal (7%) y trastornos neurológicos (6.8%), mientras que los pacientes hospitalizados reportaron principalmente síntomas psicológicos (36.7%). No se observó diferencia en la incidencia acumulativa entre varones y mujeres en ambas cohortes. Las enfermedades previas no influenciaron la probabilidad de desarrollar COVID-19 prolongado. La prevalencia de COVID-19 prolongado fue de 46.5% en niños que fueron sintomáticos durante la infección aguda y del 11.5% en asintomáticos. Los niños de 0 a 5 años tuvieron un mayor riesgo de desarrollar síntomas respiratorios, mientras que los adolescentes (de 11 a 16 años) tuvieron un mayor riesgo de desarrollar síntomas neurológicos y psicológicos de COVID-19 prolongado (49).

Los investigadores concluyeron que el COVID-19 prolongado es una realidad en la edad pediátrica y podría afectar incluso a pacientes con síntomas agudos leves o nulos (49).

La investigación realizada por Gonzalo Valenzuela, y colaboradores, publicada en 2023, tuvo como objetivo evaluar la relación entre la obesidad y las complicaciones a corto plazo, así como las secuelas post-agudas de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos hospitalizados. El estudio se llevó a cabo en tres hospitales de tercer nivel, incluyendo pacientes pediátricos hospitalizados con una RT-PCR confirmatoria de SARS-CoV-2 desde marzo de 2020 hasta diciembre de 2021. La obesidad se definió según las referencias de crecimiento de la OMS 2006 para niños de 0 a 2 años y las referencias de crecimiento del CDC 2000 para niños de 2 a 20

años. Los síntomas neurológicos más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas se consideraron como secuelas post-agudas (50).

El estudio incluyó a 216 individuos, y el 31.02% de ellos tenía obesidad. La obesidad estuvo asociada con debilidad muscular (aOR = 20.04) (50).

Los investigadores concluyeron que en pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19, las secuelas post-agudas están asociados con la obesidad. Identificar la obesidad como una comorbilidad clave es esencial para desarrollar estrategias dirigidas a la prevención de complicaciones de COVID-19 en niños (50).

El estudio realizado por Charlotte Warren-Gash y colaboradores, publicado en 2023, se propuso describir la prevalencia de la condición post-COVID-19 y comparar los síntomas persistentes entre niños con un test positivo de SARS-CoV-2 y aquellos sin historial de infección confirmada o sospechada. Utilizando datos de encuestas repetidas en una gran cohorte de escolares ingleses durante el año escolar 2021-2022, el estudio encontró que el 1.8% de los alumnos de primaria, el 4.5% de los alumnos de secundaria en los años 7 a 11, y el 6.9% de los de los años 12 a 13 cumplían con una definición de condición post-COVID-19 en marzo de 2022. Se observó que síntomas específicos persistentes, como la ansiedad o dificultad para concentrarse, eran frecuentemente reportados independientemente del historial de infección y aumentaban con la edad (51).

El estudio concluyó que los síntomas continuos eran frecuentemente reportados por los escolares ingleses, independientemente de los resultados de las pruebas de SARS-CoV-2, y algunos síntomas específicos como la pérdida del olfato y del gusto eran más prevalentes en aquellos con un historial positivo de la prueba (51).

## **Resultados Globales**

Los artículos recuperados y analizados presentaron diferencias sustanciales en cuanto a la metodología empleada y las variables medidas en cada caso. De manera global, la mayoría de los estudios de cohorte se centraron en caracterizar el tipo de síntomas y persistencia de los mismos en COVID largo. Las poblaciones investigadas en cada estudio muestran diferencias marcadas entre los datos demográficos

recopilados y en cuanto a los criterios de selección e inclusión proporcionados, así como entre objetivos, lo que explica la heterogeneidad de los resultados presentados (39,40,42,46–48,51).

Entre los síntomas neurológicos más comunes posterior a infecciones por SARS-CoV 2 destacan anosmia, ageusia, fatiga, astenia, problemas de concentración, problemas de memoria, debilidad muscular, ansiedad, depresión, trastornos del sueño y cefalea (39,40,43–46,49,51).

De manera general, la información recabada por estudios con poblaciones numerosas menciona que las secuelas de COVID-19 en población pediátrica suelen presentarse en el periodo inmediato posterior a la infección, y que en su mayoría se resolverán por sí mismas sin necesidad de un tratamiento adicional, no representando un riesgo mayor para la salud de los pacientes en edad pediátrica.

## **DISCUSIÓN.**

Pese a las limitaciones metodológicas y de diseño de los estudios recopilados, es adecuado inferir que algunos pacientes pediátricos presentan síntomas persistentes asociados a la exposición previa a infección de COVID-19, aunque de acuerdo a la evidencia disponible no se puede afirmar que se trate de síntomas persistentes que formen parte del periodo de convalecencia, de un síndrome distinto a la enfermedad por COVID-19 en sí mismo, o bien de secuelas neurológicas irreversibles.

En cuanto a los estudios de series de casos los resultados son aún más heterogéneos, coincidiendo en su caso las conclusiones de los autores de estudios con poblaciones grandes, o bien, difiriendo totalmente de las mismas y afirmando que en esta población las secuelas pudieran ser incluso más intensas y prevalentes que en población adulta. De lo anterior es conveniente mencionar que para estos casos no se utilizaron definiciones operacionales para su investigación, y que en estos estudios los criterios de selección e inclusión para pacientes no fueron debidamente establecidos, llegando incluso a realizarse la investigación con pacientes referidos por

cuadros compatibles con COVID largo pero no confirmándose dicho diagnóstico por otros métodos (42,45,47,48).

Otro aspecto importante a destacar, no relacionado directamente con los objetivos de los estudios presentados, es el reporte de un mayor nivel de ausentismo escolar para todas las edades pediátricas evaluadas relacionado con la persistencia de los síntomas presentados, principalmente aquellos sistémicos o respiratorios (41,45,51).

Algunas de las limitaciones importantes a considerar en cuanto a los resultados obtenidos son el hecho de que no existe consenso en cuanto a una definición universalmente aceptada respecto al síndrome de COVID largo, la falta de estudios que se realicen con metodología rigurosa que contemple el control de los factores confusores. Respecto a esto, conviene destacar los resultados obtenidos en la evaluación de la calidad de la evidencia, en los cuales se puede observar que no se tomaron en cuenta estrategias para evitar sesgos asociados a las mediciones realizadas, por lo que dicha conclusión pudiera tener aún menos significancia de la esperada (40–42,44,46).

## **Limitantes**

La principal y más importante de las limitaciones de la realización de la presente revisión sistemática se encuentra en la calidad metodológica y de la evidencia de los estudios recuperados, debido a que, pese a haber realizado una búsqueda extensa en las bases de datos biomédicas previamente mencionadas, los resultados de la búsqueda no cumplían con los criterios de inclusión propios de la revisión.

El principal criterio que se incumplía era la inclusión exclusiva de pacientes pediátricos, ya que la mayor parte de los estudios realizados contaban con población adulta o mixta, sin embargo, tales estudios no se incluyeron debido a que podrían sesgar los resultados de la revisión sistemática.

Finalmente, otra de las limitantes del presente trabajo se encuentra en el número de estudios realizados cuyo objetivo fuera directamente caracterizar los síntomas clínicos y no como un objetivo secundario, por lo que es importante señalar la necesidad de la realización de estudios con mayor calidad metodológica y mayor

criterio de reproducibilidad con el objetivo de caracterizar el fenómeno de manera correcta y dirigida.

## **Implicaciones en la práctica**

La enfermedad por SARS-CoV-2 sigue siendo altamente prevalente, por lo que es importante diagnosticarla y clasificarla adecuadamente.

En población pediátrica, es importante tener en cuenta todos los factores que determinan la salud global de dichos pacientes, tales como las consecuencias sociales y educativas que puedan influir en la presentación clínica de dichos síntomas.

La elaboración de una adecuada historia clínica, y la entrevista con los tutores de los pacientes sigue siendo un pilar fundamental para poder realizar una anamnesis adecuada que contemple todos los posibles factores externos que puedan afectar el curso de esta enfermedad.

A la fecha de realización de esta revisión, no se cuenta con un cuadro clínico que describa adecuadamente y con seguridad el espectro de secuelas neurológicas que pudieran aparecer posterior a padecer COVID-19, sin embargo, queda de manifiesto la importancia de proporcionar, en la medida de lo posible, una atención a la salud individualizada, la cual nos permita contemplar las manifestaciones clínicas posibles, y en su caso, poder derivar a los pacientes que lo requieran, a centros profesionales con personal capacitado que sea capaz de brindarle un tratamiento especializado.

Finalmente, es necesario hacer énfasis en la necesidad de investigación en esta área, de manera que en un futuro a través de esta se puedan establecer criterios y consensos multidisciplinarios de amplia reproducibilidad, permitiendo mejorar la práctica médica en pediatría y garantizando los mejores resultados posibles basados en la evidencia disponible.

## REFERENCIAS.

1. Eurosurveillance editorial team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. febrero de 2020;25(5):200131e.
2. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Aiano F, Hayden I, Lacy J, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child*. 1 de diciembre de 2020;105(12):1180-5.
3. Boussuges A, Brégeon F, Blanc P, Gil JM, Poirette L. Characteristics of the paralysed diaphragm studied by M-mode ultrasonography. *Clin Physiol Funct Imaging*. marzo de 2019;39(2):143-9.
4. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 9 de julio de 2020;383(2):187-90.
5. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study - PubMed [Internet]. [citado 27 de enero de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353347/>
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. junio de 2020;145(6):e20200702.
7. Suratannon N, Dik WA, Chatchatee P, Hagen PM van. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. septiembre de 2020;38(3):170-7.
8. NEJAD BIGLARI H, SINA EI R, PEZESHKI S, KHAJEH HASANI F. Acute transverse myelitis of childhood due to novel coronavirus disease 2019: The first pediatric case report and review of literature. *Iran J Child Neurol*. 2021;15(1):107-12.
9. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 23 de octubre de 2020;371:m3862.
10. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 14 de julio de 2020;53(1):19-25.
11. Maltezou HC, Magaziotou I, Dedoukou X, Eleftheriou E, Raftopoulos V, Michos A, et al. Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. *Pediatr Infect Dis J*. diciembre de 2020;39(12):e388.
12. Maltezou HC, Vorou R, Papadima K, Kossyvakis A, Spanakis N, Gioula G, et al. Transmission dynamics of SARS-CoV-2 within families with children in Greece: A study of 23 clusters. *J Med Virol*. 2021;93(3):1414-20.
13. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics*. agosto de 2020;146(2):e20201576.
14. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. febrero de 2021;135:104715.
15. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute

- COVID-19. *JAMA*. 16 de marzo de 2021;325(11):1074-87.
16. Verma S, Lumba R, Dapul HM, Gold-von Simson G, Phoon CK, Lighter JL, et al. Characteristics of Hospitalized Children With SARS-CoV-2 in the New York City Metropolitan Area. *Hosp Pediatr*. enero de 2021;11(1):71-8.
  17. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. julio de 2020;24:100433.
  18. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLOS ONE*. 7 de diciembre de 2020;15(12):e0243191.
  19. COVID-19 High risk groups [Internet]. [citado 31 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/information/high-risk-groups>
  20. Felsenstein S, Hedrich CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol*. septiembre de 2020;2(9):e514-6.
  21. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 de julio de 2020;58(7):1135-8.
  22. Katal S, Johnston SK, Johnston JH, Gholamrezanezhad A. Imaging Findings of SARS-CoV-2 Infection in Pediatrics: A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in 850 Patients. *Acad Radiol*. 1 de noviembre de 2020;27(11):1608-21.
  23. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 6 de octubre de 2020;324(13):1330-41.
  24. Case SM, Son MB. COVID-19 in Pediatrics. *Rheum Dis Clin N Am*. 1 de noviembre de 2021;47(4):797-811.
  25. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 1 de noviembre de 2020;18(11):3099-105.
  26. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2 de junio de 2021;47:123.
  27. Zhang C, Huang L, Tang X, Zhang Y, Zhou X. Pulmonary sequelae of pediatric patients after discharge for COVID-19: An observational study. *Pediatr Pulmonol*. mayo de 2021;56(5):1266-9.
  28. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 31 de enero de 2024]. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c.html>
  29. Young TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*. 1 de febrero de 2021;157(2):207-12.

30. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol.* 1 de mayo de 2021;78(5):536-47.
31. Kalyanaraman M, Anderson MR. COVID-19 in Children. *Pediatr Clin North Am.* junio de 2022;69(3):547-71.
32. Fisler G, Izard SM, Shah S, Lewis D, Kainth MK, Hagmann SHF, et al. Characteristics and risk factors associated with critical illness in pediatric COVID-19. *Ann Intensive Care.* 19 de diciembre de 2020;10(1):171.
33. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J.* noviembre de 2020;39(11):e340.
34. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2 de noviembre de 2020;130(11):5942-50.
35. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2 de noviembre de 2020;130(11):5967-75.
36. Dionne A, Mah DY, Son MBF, Lee PY, Henderson L, Baker AL, et al. Atrioventricular Block in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics.* 1 de noviembre de 2020;146(5):e2020009704.
37. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* abril de 2021;73(4):e13-29.
38. Mauricio Pierdant-Pérez, Andrés Castillo-Dimas, Ricardo Daniel Tirado-Aguilar. Como leer un artículo de investigación: en ciencias de la salud. 1a edición. Vol. 1. San Luis Potosí: UASLP; 2022. 94 p.
39. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, Zhou F, Linchusen DW, Hansen BA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med.* 2021;27(9):1607-13.
40. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1597-607.
41. Hicks SD. Comparison of Symptom Duration Between Children With SARS-CoV-2 and Peers With Other Viral Illnesses During the COVID-19 Pandemic. *Clin Pediatr (Phila).* 2023;62(9):1101-8.
42. Horikoshi Y, Shibata M, Funakoshi H, Baba S, Miyama S. Post coronavirus disease 2019 condition in children at a children's hospital in Japan. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2023;65(1):e15458.
43. Liu TH, Huang PY, Wu JY, Chuang MH, Hsu WH, Tsai YW, et al. Post-COVID-19 condition risk in patients with intellectual and developmental disabilities: a retrospective cohort study involving 36,308 patients. *BMC Med.* 2023;21(1):505.
44. Mancino E, Nenna R, Matera L, La Regina DP, Petrarca L, Iovine E, et al. A Single

- Center Observational Study on Clinical Manifestations and Associated Factors of Pediatric Long COVID. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023 [citado 2 de enero de 9d. C.];20(18). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37754658/>
45. Morrow AK, Ng R, Vargas G, Jashar DT, Henning E, Stinson N, et al. Postacute/Long COVID in Pediatrics: Development of a Multidisciplinary Rehabilitation Clinic and Preliminary Case Series. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(12):1140-7.
  46. Ng R, Vargas G, Jashar DT, Morrow A, Malone LA. Neurocognitive and Psychosocial Characteristics of Pediatric Patients With Post-Acute/Long-COVID: A Retrospective Clinical Case Series. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2022;37(8):1633-43.
  47. Sakurada Y, Otsuka Y, Tokumasu K, Sunada N, Honda H, Nakano Y, et al. Trends in Long COVID Symptoms in Japanese Teenage Patients. *Med Kaunas Lith* [Internet]. 2023 [citado 2 de enero de 1d. C.];59(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36837463/>
  48. Stephenson T, Pinto Pereira SM, Nugawela MD, McOwat K, Simmons R, Chalder T, et al. Long COVID-six months of prospective follow-up of changes in symptom profiles of non-hospitalised children and young people after SARS-CoV-2 testing: A national matched cohort study (The CLoCk) study. *PLoS One*. 2023;18(3):e0277704.
  49. Trapani G, Verlato G, Bertino E, Maiocco G, Vesentini R, Spadavecchia A, et al. Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):83.
  50. Valenzuela G, Alarcon-Andrade G, Schulze-Schiapacasse C, Rodriguez R, Garcia-Salum T, Pardo-Roa C, et al. Short-term complications and post-acute sequelae in hospitalized paediatric patients with COVID-19 and obesity: A multicenter cohort study. *Pediatr Obes*. 2023;18(2):e12980.
  51. Warren-Gash C, Lacey A, Cook S, Stocker D, Toon S, Lelli F, et al. Post-COVID-19 condition and persisting symptoms in English schoolchildren: repeated surveys to March 2022. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):201.