



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CAMBIOS FUNCIONALES A NIVEL CEREBRAL MEDIDOS A TRAVÉS DE LA TRACTOGRAFIA (DTI) EN PACIENTE PEDIÁTRICOS POST COVID-19 GRAVE.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Neurología Pediátrica

PRESENTA:

Dra. Darinka Teresa Contreras Castro.

TUTORES:

Dr. Daniel Eduardo Álvarez Amado.

Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez.



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

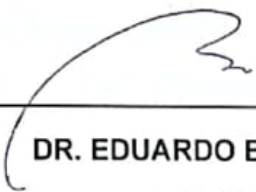
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## HOJA DE FIRMAS


---

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



---

**DR. EDUARDO BARRAGAN PÉREZ**  
**TUTOR DE TESIS**  
**JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**DIRECTOR DE TESIS**  
**DR. DANIEL EDUARDO ALVAREZ AMADO**  
**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

# **CAMBIOS FUNCIONALES A NIVEL CEREBRAL MEDIDOS A TRAVÉS DE LA TRACTOGRAFÍA (DTI) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS POST COVID-19 GRAVE**

## **INVESTIGADORES:**

### **Tutor de tesis:**

Dr. Daniel Eduardo Álvarez Amado.

Médico Adscrito al servicio de Neurología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **Asesor de tesis:**

Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez

Jefe de Departamento de Neurología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **Tesista:**

Dra. Darinka Teresa Contreras Castro

Médico Residente de 5ª año de Neurología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Mi entero agradecimiento a Jesús quien hizo posible el sueño de convertirme en  
Neuróloga Pediatra, siendo mi roca y fortaleza.

A mis padres Gonzalo y Teresa por ser mi motor de perseverancia, fuente de amor  
y apoyo incondicional.

A mi esposo Rodrigo, por su comprensión y paciencia han sido invaluable  
durante los largos días de estudio y trabajo, cuando mi tiempo se veía consumido  
por las responsabilidades académicas.

A mi hermano Emmanuel por ser mi eterno compañero de juegos y aventuras.

A mis compañeros de residencia, por haberme permitido encontrar en ellos una  
segunda familia.

A los niños, quienes nos enseñaron a ser mejores profesionales y mejores  
humanos.

A mis maestros, por su guía y sabiduría. Sin ustedes, este logro no sería posible.

Gracias por ser mi inspiración y creer en mí.

## INDICE

I. ANTECEDENTES.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	9
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
V. JUSTIFICACIÓN.....	25
VI. HIPÓTESIS.....	26
VII. OBJETIVOS.....	27
OBJETIVO GENERAL.....	27
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	27
VIII. MÉTODO.....	28
AREA Y PERIODO DE ESTUDIO.....	28
UNIVERSO.....	28
MUESTRA.....	28
TIPO DE MUESTREO.....	28
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	29
FUENTE DE LA INFORMACIÓN.....	29
CONSIDERACIONES ETICAS.....	29
IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	31
XI. RESULTADOS.....	32
XII. DISCUSIÓN.....	33
XIII. CONCLUSIÓN.....	36
XIV. CRONOGRAMA.....	37
XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	38
XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	42
XVII. ANEXOS.....	43

## I. ANTECEDENTES

Apareciendo por primera vez en Wuhan, China el año 2019 la enfermedad por SARS-CoV-2 (Coronavirus tipo 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo), fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo del 2020, teniendo un impacto de escala internacional. La afectación a nivel pediátrico es de 1-5%, representando los cuadros graves un 1.2%<sup>(1)</sup>, con una mortalidad en niños de menos de 0.03% y requiriendo hospitalización en UCIP un 2.3%<sup>(2)</sup>.

La gran mayoría de los sobrevivientes de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) hospitalizados muestran un deterioro cognitivo de hasta un 81%, que variaba de leve a grave; los déficits más comunes han sido en la memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas<sup>(3)</sup>.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se evaluaron a 1072 pacientes con infección SARS-CoV-2 y se encontraron en 163 (15.2%) alteraciones neurológicas al ingreso, las más comunes fueron cefalea (41.7%), mialgia (38.5%), disgeusia (8%) y anosmia (7%); 18 pacientes presentaron alteración del estado mental, siendo más frecuente los que desarrollaron eventos neurológicos intrahospitalarios (6.7% vs. 0.8%  $p < 0.001$ ). De un meta-análisis de 985 artículos, se concluyó que las medidas de aislamiento por el COVID-19 se asociaron a reacciones “negativas” en la salud mental de los niños, pero de manera vaga.<sup>(15)</sup> La gran mayoría de los sobrevivientes de COVID-19 hospitalizados muestran un deterioro cognitivo de hasta un 81%, que variaba de leve a grave; los déficits más comunes han sido en la memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas.<sup>(1)</sup>

Un metaanálisis con seguimiento de 77 días después de la infección aguda de COVID-19, encontró que los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes fueron: alteración del sueño (27.4%), fatiga (24.4%), deterioro cognitivo (20.2%), ansiedad (19.1%) y estrés postraumático (15.7%)<sup>(4)</sup>. Algunos autores observaron la presencia síndrome disejecutivo, caracterizado por desorientación, falta de

atención y conductas mal organizadas. Mala respuesta a las órdenes, en más de un tercio de los pacientes con COVID-19<sup>(5)</sup>.

Dentro de los pacientes que refieren sufrir de nube mental o también llamada “brain Fog”, Edith L. Graham encontró que el 80% de estos pacientes tenía post COVID-19 y descritas vagamente como dificultades o falta de enfoque/concentración, pensamiento lento, confusión, éstos pacientes con peor desempeño en tareas cognitivas de atención y memoria de trabajo<sup>(6)</sup>.

Steven J. Lamontagne exploró las secuelas del síndrome de COVID largo con enfoque en los síntomas depresivos; observó un fenotipo anhedónico, marcado por reducciones en la capacidad de placer y el afecto positivo, así como una pérdida de interés en actividades previamente gratificantes, asociado con un deterioro selectivo en el funcionamiento ejecutivo, pero no con orientación o alerta atencional, lo que destaca la disfunción cognitiva posterior al COVID-19. No se relacionaron con la gravedad de la enfermedad o la hospitalización; una importante limitación de éste estudio es que incluyó a un grupo de 20 y 30 años, lo que sugiere que el COVID largo podría afectar a un grupo demográfico más amplio<sup>(7)</sup>.

En el arduo esfuerzo de encontrar la posible explicación a los efectos a nivel cognitivo encontrados en pacientes con COVID-19 grave, se realizan varios estudios, dentro de los cuales resaltan aquellos realizados en base a hallazgos imagenológicos. En un estudio realizado por YuanYuan Quin, comparando grupo control con pacientes con COVID-19 grave, mostró significativamente un espesor cortical reducido en el lado izquierdo de la ínsula, hipocampo izquierdo, y giro temporal superior izquierdo<sup>(8)</sup>. No se observaron diferencias significativas entre el grupo control y COVID-19 moderado, o entre el grupo con COVID-19 moderado y grave. En comparación con el grupo de control, el grupo con COVID-19 grave mostró cambios en 33 segmentos tractográficos en 3 parámetros diferentes (volumen: 12; longitud: 5; Fracción anisotrópica (FA): 16)<sup>(8)</sup>. En el grupo con COVID-19 grave mostró valores más bajos en general en la radiación talámica anterior derecha, cíngulo dorsal derecho, tracto corticoespinal izquierdo, tracto



frontal derecho, fórnix izquierdo fascículo fronto-occipital inferior derecho, en ambos fascículos, radiación óptica derecha<sup>(8)</sup>.

Newcombe realizó un estudio de neuroimagen con resonancia magnética nuclear (RMN) en 19 pacientes, todos con resultados normales en las secuencias habituales, por lo que se amplió el estudio con tensor de difusión, encontrando que todos los pacientes con COVID-19 mostraron anomalías generalizadas en comparación con los controles, con aumento de la difusividad media (DM) en las regiones frontal, temporal, parietal y cortezas occipitales e hipocampos, con edema vasogénico. Por el contrario, el mesencéfalo y puente mostraron reducciones significativas de la difusión, sugiriendo edema citotóxico. Sin diferencias significativas en ganglios basales o tálamos. Los pacientes presentaron una anisotropía fraccional significativamente más baja en varios tractos de materia blanca, lo que sugiere una disrupción microestructural<sup>(9)</sup>.

Existen pocos estudios sobre tractografías en población adulta y sin estudios en población pediátrica luego de haber padecido COVID-19 grave.

## II. MARCO TEÓRICO

### COVID-19

En el transcurso de los últimos 20 años se han observado tres brotes importantes del virus coronavirus: Síndrome respiratorio agudo severo (SARS), síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) y el SARS-CoV-2 apareciendo por primera vez en Wuhan, China el 2019, la enfermedad por coronavirus (COVID-19) es causada por SARS-CoV-2<sup>(10)</sup>.

Dentro de las definiciones proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud, está el caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2 <sup>(11)</sup>:

A. Persona que cumple los criterios clínicos Y epidemiológicos: Criterios clínicos: Aparición súbita de fiebre y tos; o aparición súbita de tres o más signos o síntomas de la lista siguiente: fiebre, tos, debilidad general/fatiga, cefalea, mialgia, dolor de garganta, resfriado nasal, disnea, anorexia/náuseas/vómitos, diarrea, estado mental alterado. Criterios epidemiológicos: Contacto de un caso probable o confirmado, o vinculado con un conglomerado de casos de COVID-19<sup>(11)</sup>.

B. Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (Infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida igual o superior a 38 °C; y tos; con inicio en los últimos 10 días; y que precisa hospitalización)<sup>(11)</sup>.

C. Persona asintomática y que no cumple los criterios epidemiológicos, que ha dado positivo en una prueba antigénica rápida del SARS-CoV-2 de uso profesional o auto administrada<sup>(11)</sup>.

Caso probable de infección por SARS-CoV-2:

A. Paciente que cumple los criterios clínicos mencionados anteriormente Y es contacto de un caso probable o confirmado, o está vinculado a un conglomerado de casos de COVID-19<sup>(11)</sup>.

B. Muerte, sin otra causa conocida, en un adulto con dificultad respiratoria antes de fallecer y que haya sido contacto de un caso probable o confirmado o esté vinculado con un conglomerado de casos de COVID-19<sup>(11)</sup>.

Caso confirmado de infección por SARS-CoV-2:

A. Persona que ha dado positivo en una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), independientemente de los criterios clínicos o epidemiológicos<sup>(11)</sup>.

B. Persona Que cumple los criterios clínicos y/o los epidemiológicos (caso sospechoso A) Que ha dado positivo en una prueba antigénica rápida del SARS-CoV-2 de uso profesional o auto administrada<sup>(11)</sup>.

En México, el primer caso COVID-19 se reportó el 27 de febrero de 2020 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en la Ciudad de México en un paciente con antecedente de haber viajado a Italia. El primer fallecimiento aconteció el 18 de marzo de ese mismo año. Hasta el 10 de febrero del 2023 en México se registraron 7.400.848 personas confirmadas de coronavirus<sup>(12)</sup>.

### **El virus y sistema nervioso central (SNC)**

El SARS-CoV-2 humano expresa una similitud genómica del 96.2% con el coronavirus de los murciélagos. Debido a esto, los murciélagos se han considerado como hospedadores naturales del virus. Por lo tanto, se especuló que el SARS-CoV-2 humano podría transmitirse a los humanos desde los murciélagos a través de otros huéspedes mamíferos<sup>(13)</sup>. Según estudios epidemiológicos, la primera infección humana por SARS-CoV-2 probablemente tuvo lugar en el mercado de mariscos de Wuhan, donde se vendían animales vivos. Se confirmaron los primeros casos de COVID-19 en personas que habían visitado previamente este mercado. Sin embargo, los siguientes casos de COVID-19 no estuvieron expuestos a este tipo de infección relacionada con el mercado de mariscos. Por lo tanto, se sugirió que una posible transmisión de persona a persona sería la principal fuente de propagación del virus<sup>(13)</sup>. El virus

se transmite entre individuos a través de gotitas respiratorias que produce una persona infectada al estornudar, toser, hablar y permanecer a corta distancia de otro individuo.

Existe una conexión intrínseca entre las funciones neurológicas y respiratorias. Durante las últimas décadas, se ha reconocido cada vez más que los pulmones y el cerebro representan un conjunto fisiológico integrado, de modo que las agresiones que involucran a un órgano necesariamente afectarán al otro. Por ejemplo, se ha demostrado que afecciones neurológicas como la muerte cerebral, la lesión cerebral traumática o el estado epiléptico pueden causar edema pulmonar y lesión pulmonar, lo que empeora aún más los resultados clínicos. Por otro lado, los trastornos respiratorios graves como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) pueden ser responsables de malos resultados neurocognitivos<sup>(10)</sup>.

Las manifestaciones neurológicas en la enfermedad de COVID-19 se han categorizado en tres grupos: (1) compromiso del SNC, caracterizado por mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda y epilepsia; (2) compromiso del sistema nervioso periférico, que incluye anosmia, hipogeusia, discapacidad visual y neuralgia; y (3) deterioro del músculo esquelético. Síntomas neurológicos, como pérdida del sentido del olfato y del gusto, dolor de cabeza, fatiga, náuseas y vómitos, mareos, se informan en más de un tercio de los pacientes con COVID-19 pero manifestaciones más graves, así como encefalopatía, accidente cerebrovascular, Síndrome de Guillain-Barré, encefalitis necrosante hemorrágica aguda y encefalitis diseminada aguda son menos comunes. Diferentes estudios se han realizado sobre la prevalencia de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con COVID-19 y varían desde un 7% hasta un 84%<sup>(5)</sup>.

Las manifestaciones neurológicas podrían ser causadas por el SARS-CoV-2 a través de un mecanismo directo o indirecto. Los posibles mecanismos del deterioro neurológico que se han identificado hasta ahora son: un efecto directo del virus en el SNC; inmunomediada parainfecciosa o posinfecciosa; o una

afectación secundaria del SNC tras los efectos sistémicos de COVID-19, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y fallo multiorgánico. Los diferentes mecanismos no son mutuamente excluyentes y podrían coexistir. Asimismo, el Neuro-COVID también ha sido descrito como un proceso en tres fases: (i) neuroinvasión; (ii) limpieza del sistema nervioso central (SNC); y (iii) respuesta inmunitaria<sup>(5)</sup>.

En la primera fase, el virus llega al SNC a través de la circulación sistémica y/o por la vía transcribiforme a lo largo del nervio olfatorio; parece que la carga viral en el líquido cefalorraquídeo aumenta gradualmente hasta la segunda fase. En la segunda fase, la interacción entre la subunidad S1 de la proteína espiga y el receptor ACE2 permite la entrada viral en las células neuronales, poco después de la infección, el daño neuronal conduce al inicio de anosmia o disgeusia, mientras que más tarde lleva a la afectación del núcleo del tracto solitario pudiendo causar insuficiencia respiratoria grave. Durante ésta fase, la carga viral comienza a disminuir hasta que el SARS-CoV-2 afecta indirectamente al SNC. En la tercera y última fase, la infección viral causa inmunomediación, deterioro del SNC. El virus podría estimular la producción de anticuerpos contra las células gliales, como un mecanismo postinfeccioso, similar al observado después de otras infecciones virales. En esta fase, los síntomas respiratorios pueden volverse aún más severos, lo que lleva a hipoxia neurotóxica y daño cerebral<sup>(5)</sup>.

El término "neurotropismo" se refiere a la capacidad de un virus para infectar y replicarse en células del sistema nervioso. Múltiples estudios han demostrado la presencia del SARS-CoV-2 en muestras del sistema nervioso central, como el líquido cefalorraquídeo, tejido cerebral y nervios periféricos. Se ha detectado ARN viral y se han aislado partículas virales intactas en estos tejidos, lo que indica una replicación activa del virus en el sistema nervioso.

El neurotropismo del SARS-CoV-2 puede ocurrir a través de diferentes mecanismos. Se cree que el virus puede ingresar al SNC a través de varias rutas, incluyendo la invasión directa de las células del sistema nervioso o la transmigración a través de la barrera hematoencefálica. Además, se ha

observado que el virus puede aprovechar las vías de transporte axonal para propagarse desde las vías respiratorias superiores hasta el cerebro<sup>(5)</sup>.

Una vez dentro del SNC, el SARS-CoV-2 puede infectar diferentes células, incluyendo neuronas, células gliales y células endoteliales. La expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es el receptor principal utilizado por el virus para ingresar a las células, ha sido identificada en varios tipos de células cerebrales. Además, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede causar daño directo en las células del sistema nervioso y desencadenar respuestas inflamatorias y disfunciones del sistema inmunológico en el cerebro.

En términos de manifestaciones clínicas, se ha observado una variedad de síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19. Estos síntomas pueden ser leves, como dolor de cabeza y pérdida del olfato o gusto, o más graves, como encefalitis, accidente cerebrovascular y trastornos del movimiento. Además, se ha informado de complicaciones neurológicas a largo plazo en algunos pacientes, como trastornos neuropsiquiátricos y síndrome de fatiga crónica.

Es importante destacar que aún hay mucho por investigar en relación con el neurotropismo del SARS-CoV-2. Se necesitan más estudios para comprender los mecanismos precisos de la invasión viral en el SNC. Estos estudios son necesarios para plantear estrategias de prevención y tratamiento más efectivas para proteger el sistema nervioso de los efectos adversos del virus.

### **Long COVID y Nube Mental**

A largo plazo las secuelas de la COVID-19 en el cerebro pueden ser más sutiles, como el deterioro persistente en la cognición. En la fase aguda (4 a 6 semanas posteriores al inicio de la enfermedad), la gran mayoría de los sobrevivientes de COVID-19 hospitalizados muestran un deterioro cognitivo de hasta un 81%, que varía de leve a grave; los déficits más comunes son en la memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas. La disfunción neurológica, pulmonar, cardíaca y gastrointestinal puede persistir en la fase postaguda y constituir un síndrome de secuelas post COVID-19, a diferencia del complejo sintomático multiorgánico que

afecta a aquellos pacientes que han padecido COVID-19 y que permanecen con sintomatología tras la fase aguda, pasadas 4 e incluso 12 semanas, persistiendo los síntomas en el tiempo llamado Long COVID, este término fue utilizado por primera vez por Elisa Perego en 20 de mayo 2020<sup>(5)</sup>.

Dentro de las principales teorías postuladas están; A) persistencia del virus en el organismo, originando una afección latente. Existen antecedentes de virus que no se insertan en el material genético, y se cronifican por ejemplo el virus de la hepatitis C, virus de la polio, el virus del ébola. Diversos estudios demuestran la existencia del virus acantonado en el tubo digestivo así como en la mucosa olfatoria desde donde progresaría hacia el sistema nervioso central. Aunque la afectación fundamental es respiratoria y por ello para realizar el diagnóstico, se realiza la toma de muestra a nivel orofaríngeo, en investigación es frecuente la realización de PCR en heces en busca de restos virales. B) la infección desencadena una tormenta inflamatoria, la llamada “tormenta de citoquinas”, por el virus completo o fragmentos del mismo, en su fase aguda o acantonada. Este evento, conocido como tormenta de citosinas, es una característica inmunopatológica de COVID-19 y se ha asociado con la gravedad de la enfermedad y también con la persistencia de síntomas. Algunas de estas moléculas se han propuesto como biomarcadores para monitorizar la evolución clínica y determinar la selección del tratamiento para los pacientes con COVID-19, pero es importante considerar que algunas de estas moléculas, citoquinas y quimiocinas, funcionan de manera dependiente del contexto. C) Existencia de anticuerpos en la COVID-19 que pueden actuar contra proteínas inmunomoduladoras, perturbando la función inmunológica. En algunos casos se evidencia la reactividad de autoanticuerpos contra las proteínas inmunomoduladoras, incluidas las citosinas, las quimiocinas, el complemento y las proteínas de la superficie celular. Estos autoanticuerpos perturban la función inmune y deterioran el control virológico al inhibir la señalización de los inmunoreceptores y al alterar la composición de células inmunes periféricas.

Todo ello podría contribuir a la inmunopatología de la COVID-19, agravando sus síntomas<sup>(5)</sup>.

### **Long Covid en pediatría**

La pandemia de COVID-19 ha afectado a millones de personas en todo el mundo, incluidos los niños. Si bien la enfermedad aguda por COVID-19 tiende a ser menos grave en niños que en adultos, se ha observado un fenómeno conocido como "Long Covid" o "COVID prolongado" en algunos pacientes, tanto adultos como niños.

Varios estudios han informado sobre la prevalencia de síntomas persistentes en niños con infección por COVID-19. Los síntomas más comunes incluyen fatiga, dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, dificultad para respirar, dolor muscular y articular, y trastornos del sueño. Estos síntomas pueden afectar la calidad de vida y el funcionamiento diario de los niños. Mecanismos subyacentes: se han propuesto varias hipótesis. Estas incluyen una respuesta inmune disfuncional, inflamación persistente, daño vascular y afectación directa de órganos como el cerebro y el corazón. Se necesitan más investigaciones para comprender completamente estos mecanismos y su implicación en el Long Covid pediátrico. El diagnóstico del Long Covid en niños puede ser un desafío, ya que los síntomas pueden ser inespecíficos y superponerse con otras afecciones pediátricas. Se deben realizar evaluaciones médicas exhaustivas para descartar otras causas subyacentes y se pueden utilizar escalas de evaluación específicas para identificar y cuantificar los síntomas persistentes. El manejo del Long Covid en niños se basa en enfoques multidisciplinarios que abordan los síntomas individuales y promueven la rehabilitación y el apoyo psicológico. El impacto a largo plazo del Long Covid en niños aún no se ha determinado por completo. Sin embargo, se han informado casos de afectación prolongada de la calidad de vida y el rendimiento académico. Además, se ha observado un posible aumento en el riesgo de trastornos psiquiátricos, como la depresión y la ansiedad, en niños con Long Covid. Es fundamental realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para comprender mejor las implicaciones y brindarles la atención y el



apoyo adecuados. En resumen el Long Covid en niños representa un desafío clínico y científico. Aunque la infección por COVID-19 suele ser menos grave en la población pediátrica, es crucial reconocer y abordar los síntomas persistentes que pueden afectar la calidad de vida de los niños. Se necesitan más investigaciones para comprender los mecanismos subyacentes, establecer criterios de diagnóstico y desarrollar intervenciones eficaces para el manejo del Long Covid en niños. La atención multidisciplinaria y el seguimiento a largo plazo son fundamentales para garantizar una atención adecuada y mejorar los resultados en esta población.

### **Resonancia Magnética**

Para entender los principios físicos de la resonancia magnética, debemos empezar comprendiendo que el cuerpo humano se compone de átomos que poseen electrones, protones y neutrones; con diferentes cargas. Estructuralmente, el átomo se compone de protones y neutrones en su núcleo y electrones en su parte más externa. Estas partículas se encuentran girando sobre su propio eje en un movimiento denominado spin; este movimiento característico genera una corriente eléctrica y por consiguiente un pequeño campo magnético. Esta propiedad generada por el spin es el principio físico en el cual se basa la resonancia magnética; se somete al cuerpo humano a un campo magnético con cierta intensidad, provocando que los pequeños campos magnéticos se emparejen con el campo externo, de manera paralela y antiparalela; es importante decir que existe una diferencia entre el número de aquellos que están alineados paralelamente y aquellos que se alinean de manera antiparalela. Para poder detectar un contraste de los tejidos es necesario generar perturbaciones a la magnetización longitudinal, esto se logra generando pulsos de radiofrecuencia que debe tener la misma frecuencia de precesión. Los pulsos de radiofrecuencia generados pueden provocar dos efectos, disminuir la magnetización longitudinal al alinear algunos protones de manera antiparalela o que los protones comiencen una magnetización transversal. Una vez se detiene el pulso de radio frecuencia los átomos generan una señal de resonancia magnética o eco que es medida por

medio de antenas y que aportan información con más contraste entre los tejidos. El tiempo de eco es el tiempo que transcurre entre el momento en el que se genera el pulso y el momento en el que se capta la señal y es un factor importante en la generación de imágenes.

Uno de los primeros estudios sobre síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19, una cohorte retrospectiva de 2611 adultos, se realizaron exámenes de resonancia magnética y tomografía computarizada de encéfalo, disponibles en el 1,6% y el 6,6% de los pacientes, lo que muestra una baja prevalencia de estudios de neuroimagen en pacientes con COVID-19. Se seleccionaron pacientes con manifestaciones neurológicas y resonancia magnética (RM) cerebral entre 16 hospitales franceses en el transcurso del año 2020, excluyendo infartos isquémicos, trombosis venosa cerebral y lesiones crónicas previas. Entre estos 37 pacientes seleccionados hubo varios patrones que pueden estar estrictamente relacionados con los hallazgos neuro-radiológicos durante la COVID-19. Curiosamente, 43 % con restricción en FLAIR o hiperintensidades en la difusión en lóbulo temporal mesial; 30% mostraron lesiones multifocales hiperintensas de sustancia blanca en FLAIR/difusión, con realce variable, asociado a lesiones hemorrágicas; 24% mostraron microhemorragias extensas y aisladas de sustancia blanca; 11% mostraron hiperintensidades en FLAIR de sustancia blanca supratentorial confluentes; 5% hiperintensidades en la parte central del esplenio del cuerpo calloso; 5% mostraron multifocalidad de lesiones hiperintensas de sustancia blanca en FLAIR/difusión con realce variable.(13)

La resonancia magnética cerebral en niños infectados por COVID-19, y con manifestaciones neurológicas, ha demostrado lesiones agudas del cuerpo calloso, como el edema en parénquima (13). Las grandes series de casos en pacientes adultos con afección del SNC destacan la presencia de infartos agudos y subagudos, leucoencefalopatía de la materia blanca subcortical y profunda, anomalías corticales, microhemorragias y realce leptomeníngeo como los rasgos más comunes (13). Algunas lesiones menos frecuentes son el síndrome parecido a encefalopatía reversible posterior, la encefalopatía necrozante hemorrágica

aguda y la trombosis del seno venoso dural. Solo 15% de los pacientes tienen imágenes normales (13). No existen grandes estudios al respecto en niños, por tanto, no puede asegurarse con certeza si tales hallazgos también podrían estar presentes en este grupo poblacional. Es posible incluso que ciertos cambios radiológicos solo estén presentes en adultos.

### **Tractografías y DTI (Tensor de difusión)**

La difusión es un fenómeno en el cual las moléculas presentes en un líquido cambian su posición de forma aleatoria debido a la vibración de las partículas que lo componen, este movimiento aleatorio se rige e implica solo los movimientos de traslación y no los de vibración o rotación. En el cuerpo, la difusión se suele limitar según el tipo de tejido, en algunos las moléculas se mueven libremente mientras que en otros como en los axones neuronales la difusión suele limitarse a algunos ejes.

La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas de agua y de la integridad de las fibras de la sustancia blanca, por lo tanto, la integridad estructural y la conectividad cerebral se evalúan con una técnica denominada anisotropía fraccional. Los tractos más densos (con mayor cantidad de agua) muestran un mayor grado de anisotropía, mientras que la sustancia gris tiene menor grado respecto a la sustancia blanca. Por otro lado, la tractografía es una reconstrucción en 3D de la información obtenida por imágenes con tensor-difusor, nos permite obtener un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas de agua a lo largo de los ejes X (eje lateromedial), Y (anteroposterior) y Z (rostrocaudal) (14).

Las tres variables usadas para valorar los resultados de tractografías son:

- **Anisotropía Fraccional:** La anisotropía fraccional se refiere a la medida de la dirección preferencial de la difusión molecular en un medio heterogéneo, como puede ser un tejido biológico. Es una medida de cuánto varía la difusión en diferentes direcciones. Se calcula como la fracción de la difusión en una dirección

específica en relación con la difusión isotrópica total. Un valor de anisotropía fraccional cercano a 1 indica una difusión altamente direccional, mientras que un valor cercano a 0 indica una difusión isotrópica o sin preferencia direccional.

- **Anisotropía Cuantitativa:** La anisotropía cuantitativa se refiere a una medida numérica que cuantifica la dirección y el grado de anisotropía en un medio. Proporciona información más detallada sobre la dirección preferencial y la magnitud de la difusión en diferentes direcciones. Se calcula utilizando técnicas avanzadas de análisis de imágenes de difusión, como la resonancia magnética de difusión (RMD). La anisotropía cuantitativa puede expresarse como un valor escalar o mediante un mapa de color que representa la orientación preferencial de la difusión en diferentes regiones del medio.

- **Coefficiente de Difusión Aparente:** El coeficiente de difusión aparente es una medida de la velocidad promedio a la cual las moléculas se difunden en un medio. Se utiliza en el contexto de la difusión en tejidos biológicos y se calcula a partir de imágenes de difusión, como las obtenidas mediante resonancia magnética de difusión (RMD). El coeficiente de difusión aparente es una combinación de los coeficientes de difusión verdaderos en diferentes direcciones, teniendo en cuenta la anisotropía del medio. Proporciona información sobre la movilidad de las moléculas y puede utilizarse para investigar la microestructura y las propiedades tisulares en una amplia gama de aplicaciones médicas y científicas.

La resonancia magnética hace uso de este principio de difusión para poder reconstruir imágenes con datos de difusión, la técnica de adquisición consiste en hacer uso de gradientes de campo magnético, estos gradientes pueden ser modificados en los diferentes ejes y puede modificarse su separación con el fin de obtener una mejor calidad de imagen. Inicialmente, se genera un pulso de  $180^\circ$  que produce una perturbación en las moléculas en función de la posición en la que se encuentren; existen moléculas que se moverán y otras que permanecen estáticas por lo que cuando se aplique el segundo pulso se puede observar que aquellas que permanecieron estáticas recuperan la misma fase mientras que

aquellas que se movieron cambian la fase de su spin, esto provocará que la señal disminuya y se obtengan los datos de difusión. La adquisición de las imágenes por tensor de difusión presenta una buena calidad cuando generan un contraste que muestre esta propiedad en gran medida sin que se generen artefactos que afecten la calidad de la imagen; por lo tanto, la selección de un buen valor de  $b$  es muy importante para obtener una buena imagen.

La tractografía es una técnica relativamente nueva, usada con el fin de reconstruir los tractos neuronales a partir de imágenes por tensor de difusión (DTI), mostrando las conexiones neuronales existentes entre las diferentes secciones del cerebro. Dado que en la sustancia blanca la difusión es muy restringida o tiene un alto nivel de anisotropía, las imágenes por tensor de difusión son una muy buena técnica.

A partir del parámetro de la fracción anisotrópica es posible obtener mapas e imágenes que muestran estructuralmente las conexiones neuronales en la sustancia blanca. Se usan mapas de colores que indican la reconstrucción realizada de los axones neuronales. El color rojo muestra la dirección que se presenta entre hemisferios o de izquierda a derecha, el color verde indica la dirección anteroposterior y el color azul indica en la dirección cráneo caudal. Los mapas generados por tractografía pueden tener representaciones bidimensionales y tridimensionales y para su obtención es necesario realizar una serie de pasos de procesamiento de los datos obtenidos; existen algoritmos que permiten realizar este procesamiento teniendo en cuenta los parámetros usados para la adquisición de datos.

### **Cambios imagenológicos y COVID-19**

La imagenología médica, incluida la resonancia magnética (RMN) y la tomografía computarizada (TC), ha permitido una visualización más detallada de las estructuras del cerebro y la detección sobre lesiones o anomalías estructurales que podrían ser causantes de los síntomas neurológicos. La capacidad de tomar imágenes tridimensionales de alta resolución del cerebro y la médula espinal ha

facilitado el diagnóstico preciso de enfermedades como tumores cerebrales, malformaciones congénitas, accidentes cerebrovasculares, enfermedades desmielinizantes entre otras.

Además, la imagenología funcional, como la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), ha cambiado la forma en que entendemos cómo funciona el cerebro. Estas técnicas permiten mapear la actividad cerebral e identificar las áreas que se activan durante la ejecución de tareas o en reposo.

Esto ha sido crucial para el estudio del lenguaje, la memoria, las emociones, la plasticidad cerebral y otras funciones cognitivas. Además, ha permitido investigar los mecanismos subyacentes de las enfermedades neurológicas y desarrollar terapias basadas en la estimulación o la modulación de regiones específicas del cerebro.

Desde el inicio de la pandemia, se ha tomado principal importancia al efecto de la enfermedad en el sistema nervioso, sobre todo en el sistema nervioso central, por lo que se han planteado diferentes hipótesis sobre un daño estructural, es así que se han realizado diferentes estudios con diferentes técnicas imagenológicas buscando cambios estructurales a éste nivel<sup>(14)</sup>.

Tomografía computarizada (TC) y radiografía de tórax: Estas modalidades de imagen se utilizan principalmente para evaluar los cambios pulmonares en pacientes con COVID-19, pero también pueden revelar hallazgos relacionados con el SNC. Algunos estudios han informado de la presencia de hallazgos no específicos en la TC cerebral, como atrofia cortical y lesiones hipodensas. Sin embargo, se necesita más estudios para comprender la relevancia clínica de estos hallazgos. <sup>(14)</sup>

Angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) y resonancia magnética angiográfica (angio-RM): Estas técnicas se utilizan para evaluar el sistema vascular cerebral. En pacientes con COVID-19, se han observado hallazgos sugestivos de trombosis venosa cerebral, trombosis arterial y vasculitis. Estos

hallazgos respaldan la evidencia de la implicación vascular del virus en el SNC y pueden explicar algunos de los síntomas neurológicos observados.

Los hallazgos imagenológicos en el SNC de pacientes con COVID-19 indican una amplia gama de afectaciones, que incluyen cambios inflamatorios, daño vascular y disfunción neuronal. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede afectar directamente al SNC y pueden explicar los síntomas neurológicos observados en algunos pacientes. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes, la relevancia clínica y las implicaciones a largo plazo de estos hallazgos. La colaboración multidisciplinaria entre neurólogos, radiólogos y otros especialistas es crucial para abordar y comprender mejor la afectación del SNC en pacientes con COVID-19.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **Formulación**

Se ha observado que el virus SARS-CoV-2 puede afectar el sistema nervioso central y desencadenar una respuesta inflamatoria que podría tener consecuencias descritas ampliamente con el Síndrome de COVID largo (Long COVID). Dentro de los cambios estructurales hallados en la población adulta se describen disminución de volumen cortical en diferentes regiones. En la población pediátrica se pone especial importancia al riesgo de presentar alteraciones conductuales y emocionales, sin embargo no queda claro si el riesgo es causado por la sola existencia del virus (neurotropismo) o por factores externos como el aislamiento durante la pandemia.

En la mayoría de los casos con COVID-19 con síntomas neurológicos, la resonancia magnética convencional no detecta lesiones estructurales en el sistema nervioso central (SNC) incluso cuando los hallazgos focales neurológicos clínicamente graves están presentes. Algunos autores observaron la presencia de un síndrome disejecutivo, caracterizado por desorientación y falta de atención. Existen pocos estudios realizados en adultos, y ninguno en población pediátrica. A pesar de que en la población pediátrica el COVID-19 grave se presenta en un 1.2%, éstos pacientes se encuentran en mayor riesgo de sufrir secuelas, incluyendo a nivel del SNC. La presente investigación busca detectar la presencia cambios funcionales a nivel cerebral medidos a través de la tractografía (DTI) en pacientes pediátricos post COVID-19 grave en comparación con un grupo control que no cuso con COVID-19 grave.



#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existen cambios funcionales a nivel cerebral medidos a través de la tractografía (DTI) en pacientes pediátricos post COVID-19 grave?

## **V. JUSTIFICACIÓN**

La pandemia producida por SARS-CoV-2, representa un gran impacto en la salud de las personas a nivel mundial. Si bien la enfermedad es conocida por la mayoría por su impacto a nivel pulmonar, las manifestaciones de forma sistémica a tomado un papel protagónico en las investigaciones, sobre todo a nivel cognitivo. Un área particularmente preocupante es el efecto potencial del virus en el sistema nervioso central y su impacto en el desarrollo cerebral de los niños. La neuroimagen funcional se utiliza para investigar la conectividad de las fibras nerviosas en el cerebro, alteraciones a éste nivel podrían explicar las manifestaciones clínicas cognitivas encontradas en éstos pacientes.

Aunque inicialmente se consideraba que los niños tenían un riesgo menor de desarrollar síntomas graves, se ha descubierto que muchos de ellos experimentan una variedad de síntomas a nivel neurológico. Este estudio es relevante y oportuno debido a la escasez de investigaciones sobre las consecuencias neurológicas de la infección por COVID-19 en los niños. Comprender los cambios en la conectividad cerebral en esta población es esencial para identificar posibles alteraciones funcionales y cognitivas, y para desarrollar intervenciones tempranas y estrategias de rehabilitación adecuadas. Además, la tractografía por Resonancia Magnética ofrece la ventaja de ser una técnica no invasiva y segura para evaluar la conectividad cerebral en niños, lo que facilita su aplicación en estudios longitudinales y seguimiento a largo plazo. Los resultados de este estudio podrían tener implicaciones significativas para la práctica clínica al proporcionar información sobre los efectos a largo plazo del COVID-19 en el cerebro de los niños, lo que podría influir en las decisiones de tratamiento y en la planificación de los servicios de salud para esta población.

## **VI. HIPÓTESIS**

Hipótesis nula: No existen cambios funcionales a nivel cerebral medidos a través de la tractografía (DTI) en pacientes pediátricos post COVID-19 grave en comparación a un grupo control que no cursó con COVID-19 grave.

Hipótesis alterna: Existen cambios funcionales a nivel cerebral medidos a través de la tractografía (DTI) en pacientes pediátricos post COVID-19 grave en comparación a un grupo control que no cursó con COVID-19 grave.

## **VII. OBJETIVOS**

**Objetivo general:** Demostrar cambios funcionales a nivel cerebral medidos a través de la tractografía (DTI) en pacientes pediátricos post COVID-19 grave en comparación a un grupo control que no cursó con COVID-19 grave.

### **Objetivos específicos:**

- Medir la fracción anisotrópica a través de la tractografía (DTI) en pacientes pediátricos post COVID-19 grave en comparación a pacientes que no cursaron con COVID-19 grave.
- Describir las comorbilidades más frecuentes en pacientes pediátricos post COVID-19 grave.
- Conocer las características de la hospitalización en pacientes pediátricos post COVID-19 grave.

## **VIII. DISEÑO METODOLOGICO**

### **Área y periodo de estudio**

El presente estudio se realizó en pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19 grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el periodo de mayo del año 2020 a noviembre del año 2021.

### **Universo**

El total de pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19 en el periodo de estudio establecido.

### **Muestra**

No calculada

Para el proceso de selección de la muestra se tomaron en cuenta todos los pacientes hospitalizados en los periodos mencionados fueron 265. Con rango de edad 7 a 14 años. Se excluyeron 201 pacientes que presentaban comorbilidades neurológicas, 64 pacientes fueron contactados vía telefónica, y 23 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se incluyeron controles pareados por edad y sexo.

### **Tipo de estudio:**

Casos y controles

### **Población de estudio:**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de 7 a 14 años que requirieron hospitalización por infección por COVID-19 entre mayo del año 2020 y noviembre del año 2021
- Pacientes sin contar con diagnóstico de discapacidad intelectual en cualquiera de sus severidades o cualquier trastorno neurológico o del neurodesarrollo
- Pacientes que acuden a escuela regular sin apoyo psicopedagógico

**Criterios de exclusión:**

-Pacientes con marcapasos, objetos metálicos, órtesis

**Criterios de eliminación**

-Pacientes que no estén de acuerdo con la firma del consentimiento informado

- Pacientes que no acudan a la realización del estudio programado.

**Criterios de inclusión controles**

-Pacientes previos sanos de 7 a 14 años sin antecedente y cuadro actual de COVID-19

**Fuente de información**

Primaria: Resultados de estudios tractográficos +-6 meses luego del alta.

Secundaria: Revisión del expediente clínico.

**Consideraciones éticas:**

Durante el desarrollo del presente estudio se siguieron los principios y recomendaciones de la Declaración de Helsinki para el desarrollo de investigaciones biomédicas. Por otro lado, se siguieron las recomendaciones éticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se contó con la autorización de las autoridades del hospital. Los autores de esta tesis declaran no tener ningún conflicto de interés ni académico ni financiero. Se obtuvo la autorización por parte de los padres para realizar el estudio de neuroimagen sin representar ningún daño o requerir procedimiento anestésico.

## IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Análisis y métodos estadísticos de los datos:** Para la descripción de las características clínicas se realizó estadística descriptiva, paramétrica con medidas de tendencia central y dispersión.

Al completar la rutina computacional que encuentra correlaciones significativas entre algún segmento de tracto y la variable de estudio, los resultados se enlistan en orden descendente según el porcentaje de correlación. Se utilizó el parámetro de fracción anisotrópica contra la variable tipo ordinal “diagnóstico”, misma que caracteriza la pertenencia de los pacientes a cada grupo. Los resultados se presentan en términos de correlaciones positivas, negativas o ambas, donde se calcula una tasa de descubrimientos falsos (FDR False Discovery Rate), debido a que es factible encontrar falsos positivos, generados por el ruido presente en las imágenes. Esta FDR determina de algún modo la confiabilidad de los resultados, valores por debajo de 0,04 arrojan resultados específicos significativos, mientras que valores por encima de este límite solo se pueden interpretar en términos explorativos. Se utilizó un esquema de adquisición para varias direcciones HARDI (por sus siglas en inglés High angular resolution diffusion imaging) y se adquirió un total de 128 direcciones de muestro de difusión. La reconstrucción de los datos de difusión en el espacio MNI (Montreal Neurological Institute Space) se realizó con una reconstrucción difeomórfica del espacio-q generalizado, para obtener sus funciones de distribución de espines. Se utilizó una relación de longitud de muestreo de difusión de 1.5, la resolución de salida isotrópica fue de 2mm. La anisotropía cuantitativa se extrajo de la huella digital del conectoma local.

Se empleó el modelo de regresión múltiple para considerarlo en los sanos y con COVID-19, se utilizó además un umbral de 3 para el T-score, para seleccionar los conectomas locales rastreados utilizando un algoritmo determinista de seguimiento de fibras. Se utilizó un umbral de longitud de 20 voxels de distancia para selección de los tractos.

## X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Características demográficas, resultados tensor de difusión; anisotropía fraccional, anisotropía cuantitativa, coeficiente de difusión aparente.

Variable	Definición operacional	Clasificación metodológica	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, en años desde su nacimiento	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Órganos sexuales	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo	Cualitativa nominal	Ciudad de México Foráneo
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario	Cualitativa, dicotómica	Si No
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes ingresados en el hospital	Cuantitativa Discreta	Días
Uso de Oxígeno	Aporte de oxígeno adicional del que obtendría una persona al respirar a una presión de aire normal	Cuantitativa Discreta	Días
Intubación endotraqueal	Colocación de sonda traqueal para permeabilización y aislamiento de la vía aérea	Cuantitativa Discreta	Días
Anisotropía fraccional	Medida de la dirección preferencial de la difusión molecular en un medio heterogéneo	Cuantitativa Continua	1 0
Anisotropía cuantitativa	Cuantifica la dirección y el grado de anisotropía en un medio	Cuantitativa Continua	1 0



## **XI. RESULTADOS**

De los 23 pacientes estudiados se encontró una mediana de edad de 13.09 años, en un 56.5% femenino, la mayoría previo sano en un 56.5%, hospitalizados en todos los casos, con media de días de estancia hospitalaria de 6.7, requerimiento de oxígeno suplementario en un 91.3%, recibiendo ventilación mecánica en un 39.1%, egreso a domicilio con oxígeno en un 26%. (Anexos, tabla 1 y 2)

Se utilizó la conectometría de resonancia magnética de difusión. Observando una disminución estadísticamente significativa de la fracción anisotrópica en comparación con los controles en las regiones de cíngulo con un porcentaje de 4.6%, vía corticoestriada en un 4.3%, cuerpo calloso en un 16%, en cerebelo un porcentaje de 28%, vermis cerebeloso 5.6%, y pedúnculo cerebeloso medio 3.9%, éstas como las más representativas. (Anexos, Tabla 3 y Figura 1)

## **XII. DISCUSION**

No existen estudios previos de alteraciones en neuroimagen en población pediátrica, la investigación se centra en el denominado “Long COVID” o manifestaciones neurológicas, lo cual pudiera explicarse por alteraciones funcionales en diferentes áreas demostradas en el presente estudio, al igual que en los estudios rea del cerebro, como se demostró en el estudio realizado por YuanYuan Quin donde identifican disminución del espesor cortical en región de hipocamos, área ampliamente relacionada a procesos cognitivos.

La disminución de FA en cíngulos (4.6%) encontrada en nuestro estudio, al igual que un estudio realizado en pacientes adultos sin alteraciones neurológicas que cursaron con COVID severo, concluyendo que estas alteraciones pudieran explicarse por una lesión indirecta relacionada con la tormenta inflamatoria, la hipoxemia relacionada con COVID-19 y/o la disfunción del endotelio vascular. El cíngulo está involucrado en funciones cognitivas superiores, como la atención, la toma de decisiones, la memoria y el procesamiento emocional. Se compone de diferentes regiones, relacionadas con la cognición, control ejecutivo, memoria y la atención. Alteraciones en éstos niveles han sido descritos en pacientes pos-COVID-19, clínica que podría ser explicada por los hallazgos descritos<sup>(8)</sup>.

En relación a la vía corticoestriada que demostró disminución de FA en un 4.3%. Estudios poblacionales de seguimiento a largo plazo realizados en niños por Muetzel, et al., han demostrado que alteraciones en dichas áreas pudieran ser marcadores tempranos de problemas conductuales<sup>(19)</sup>. La vía corticoestriada se refiere a las conexiones entre la corteza cerebral, responsable de funciones cognitivas, y los ganglios basales, que incluyen el cuerpo estriado y la sustancia negra. Esta vía juega un papel crucial en la modulación del comportamiento y el control de los impulsos. Por ejemplo, una hiperactividad o una hipoactividad en esta vía se ha relacionado con trastornos del control de los impulsos, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el trastorno explosivo intermitente y la adicción<sup>(19)</sup>.

Se encontró una reducción de la FA (16%), corresponde a una caída en la conectividad en las cortezas frontal, temporal y occipital. En un estudio con RMN convencional realizado en niños que cursaron con manifestaciones neurológicas secundarias a infección por SARS-CoV-2 se detectó alteraciones en el cuerpo calloso. Sugiriendo mayor susceptibilidad en esta región en la población pediátrica<sup>(20)</sup>. En un análisis de Tensor de Difusión (DIT) se determinó que las fibras occipito-callosas siguen un patrón general de organización con el esplenio: las áreas visuales dorsales mandan proyecciones por una banda en medio del esplenio, mientras que las áreas visuales ventrales mandan proyecciones que pasan a través de la esquina inferior-anterior del esplenio<sup>(19)</sup>. Alteraciones visuales no han tomadas en cuenta en los estudios realizados en pacientes pos-COVID-19, sin embargo debe ser un área de tomarse en cuenta en la evaluación de los mismos, sobre todo en los niños. En casi la mitad (40%) de niños con agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso se han observado interacciones sociales inusuales, pero las diferencias más comunes son inmadurez emocional, falta de introspección, alteración en la competencia social, déficits en el juicio social y la planificación y una pobre comunicación de emociones<sup>(26)</sup>.

Una revisión realizada por Huang et al sobre los cambios en neuroimagen relacionados a los pacientes adultos que cursaron con COVID-19 indica que existe evidencia de que alteraciones cerebelares se acompañan de una disminución de la función cerebral, que se manifiesta como hiposmia persistente, alteración de la memoria y deterioro cognitivo, encontrando en nuestro estudio una disminución de la FA en cerebelo (28%), vermis (5.6%), y pedúnculo cerebeloso medio (3,9%)<sup>(22)</sup>. El cerebelo se ha asociado tradicionalmente y principalmente con la coordinación motora y el equilibrio, estudios recientes han demostrado que también juega un papel en la cognición, el aprendizaje, regulación emocional, regulación de la impulsividad, desinhibición. En cuanto a la memoria el cerebelo no tiene la función de almacenar recuerdos a largo plazo, pero se ha investigado que está involucrado en algunos aspectos de la memoria procedimental o habilidades motoras aprendidas. El cerebelo contribuye a la formación de la memoria motora al ayudar a aprender y automatizar movimientos

complejos. Como resultado, las lesiones cerebelosas pueden tener un impacto negativo en la adquisición y retención de habilidades motoras aprendidas<sup>(26)</sup>.

En relación a los tractos corticotalámicos, parieto pontinos, cortico espinales, que también demostraron alteración en FA no se consideraron clínicamente relevantes por no tener una función específica.

### **XIII. CONCLUSIONES**

- Existen cambios funcionales cerebrales, identificados como disminución de la fracción anisotrópica en pacientes pediátricos post COVID-19 grave en comparación con los pacientes sin ésta exposición.
- La mayoría de los pacientes fue previo sano, y la entidad más asociada a pacientes con COVID-19, con un 13%, fue leucemia linfoblástica aguda en etapa de remisión, constituyendo un grupo importante de pacientes inmunodeprimidos, lo que concuerda con el riesgo de contraer enfermedades virales como COVID-19.
- Más del 90% de los pacientes requirió oxígeno suplementario durante su internación, de los cuales cerca a la mitad requirió ventilación invasiva, representando un porcentaje mucho más elevado que el descrito en la literatura (39% vs 2.3% respectivamente). Sin datos imagenológicos de hipoxia.
- Se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo de esta cohorte de pacientes para determinar si los hallazgos funcionales fueron transicionales o permanecen a lo largo del tiempo.

#### XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Agosto-Septiembre 2023	Octubre-noviembre 2023	Febrero 2023	Marzo 2023	Abril 2023
Elección de tema de investigación										
Objetivos de la investigación										
Metodología de la investigación										
Revisión bibliográfica										
Elaboración del protocolo de investigación										
Entrevista y revisión de expediente										
Análisis de los datos										
Presentación de resultados										
Presentación de tesis										

## **XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. (2021) Preliminary evidence on long COVID. *Acta Pediátrica* . Wiley. Rome.
2. Nepal G, Sunder G, Holly J, Prasad B, Ojha R. (2021) Neurological Manifestations of COVID-19 Associated Multi-system Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nepal Health Res Counc* 2021 Jan-Mar;19(50): 10-18
3. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. (2021) Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. ;46(13):2235-2240.
4. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD, et al. (2021). Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun*. 17;4(1):fcab297
5. Priori A. (2021). *Neurology of COVID-19*. 1ed. Milano. University Press
6. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann Clin Transl Neurol*. 8(5):1073-1085.
7. Lamontagne SJ, Winters MF, Pizzagalli DA, Olmstead MC. (2021) Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment. *Brain Behav Immun Health*.
8. Yuanyuan Q, Wang J, Zhu W. (2021) Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *J Clin Invest*;131(8):e147329.
9. Newcombe V, Spindler L, Winczeck S, Allinson K, Stamatakis E, Menon D. (2021) Neuroanatomical substrates of generalized brain dysfunction in COVID-19. *Intensive Care Med*.47:116–118

10. Driggin E., Madhavan M., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J, Biondi G., et al. (2020) Cardiovascular Considerations for Patients, Health CareWorkers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 75:2352–71
11. WHO/2019-nCoV/Surveillance\_Case\_Definition/2022.
12. Escudero X, Guarner J, Galindo-Fraga A, Escudero-Salamanca M, Alcocer-Gamba MA, Del-Río C.(2020) La pandemia de Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): Situación actual e implicaciones para México. *Arch Cardiol Mex [Internet].*;90(Supl):7–14. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v90s1/1405-9940-ACM-90-Supl-7.pdf>
13. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. (2021) Preliminary evidence on long COVID. *Acta Pediátrica . Wiley. Rome.*
14. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, et al. (2020) Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective. *N Engl J Med*;383(23):2255-2273.
15. Plasencia-Martínez, J. M., Rovira, À., Domínguez, P. C., Barber, I., García-Garrigós, E., & Arenas-Jiménez, J. J. (2021). Extrathoracic manifestations of COVID-19 in adults and presentation of the disease in children. *Radiología (English Edition)*, 63(4), 370-383.
16. Romero, C., Ghisi, J. P., Mazzuco, J., & Ternak, A. (2007). Imágenes con Tensor de Difusión en Resonancia Magnética. *Revista Argentina de Neurocirugía*, 21, 49-52.
17. Halabe J, Robledo Z, Fajardo G. (2022) Síndrome Post-COVID-19. Primera Edición. Ciudad de México. Panamericana. Pp 37-40
18. Latini F, Fahistrom M, Fallmar D, MAklund N, Cunningham J, Feresiadou A. (2022) Can diffusion tensor imaging (DTI) outperform standard magnetic resonance imaging (MRI) investigations in post-COVID-19 autoimmune encephalitis?. *Journal of Medical Sciences.* 127, e8562
19. Muetzel, et al. (2018). Tracking brain development and dimensional psychiatric symptoms in children: a longitudinal population-based neuroimaging study. *American Journal of psychiatry*, 175(1), 54-62.



20. Lindan, C. E., Mankad, K., Ram, D., Kociolek, L. K., Silvera, V. M., Boddaert, N., Vézina, G. (2021). Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(3), 167-177
21. Huang, Y., Ling, Q., Manyande, A., Wu, D., & Xiang, B. (2022). Brain imaging changes in patients recovered from COVID-19: A Narrative Review. *Frontiers in Neuroscience*, 508.
22. Barrios, M., & Guàrdia, J. (2001). Relación del cerebelo con las funciones cognitivas: evidencias neuroanatómicas, clínicas y de neuroimagen. *Rev Neurol*, 33(6), 582-591.
23. Zhang Y. (2020) The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *Chinese Journal of Epidemiology* (by The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team)
24. Douaud G, Lee S, Alfaro F, Arthofer C, Wang C, Mc Carthy P, et al. (2022) SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. UK.
25. Estévez F, Webster F, Piedra M. (2020) Cerebelo: No Sólo Función Motora. A Propósito de un Caso. *Rev. Ecuat. Neurol.* Vol. 29, No 3
26. Gómez M, Santos E, García M, Toner C, Báez A. (2014) Desarrollo de la vía Dopaminérgica nigroestriatal. *Arch Neurocién (Mex)* Vol. 19, No. 2: 95-103
27. Nath A. (2020) Neurologic Complications of Coronavirus Infections. *Neurology*;94(19):809-810.
28. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. (2020) Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.*77(8):1028-1029.
29. Román GC, Spencer PS, Reis J, et al. (2020) The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* ;414:116884.

30. Nogrady B. (2020) What COVID-19's Long-Term Toll on Kids Might Look Like. *Nature*. Dec;588(7839):506-509.
31. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. (2021) Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* ;110(7):2208-2211
32. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. (2021) Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.*;24(2):168-175.
33. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.*;87:18-22.
34. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, et al. (2020) Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck.*;42(6):1252-1258.

## **XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Dentro de nuestras principales limitaciones, encontramos que no todas las áreas con disminución de la fracción anisotrópica tienen un correlato clínico concreto. Los hallazgos de tractografía no equivalen a la manifestación clínica de COVID-19, nos encontramos analizando los resultados de aquellos pacientes que aceptaron la realización de estudios clínicos para confirmar si existe un correlato. Los hallazgos no se deben generalizar a toda la población pediátrica ya que éste grupo de pacientes se trata de aquellos que cursaron con COVID-19 grave únicamente, además de haber representado un número reducido de pacientes tomados en cuenta en el estudio.

## XVII. ANEXOS

**Tabla 1: Características demográficas de los pacientes del estudio.**

<b>Total</b>	<b>N 23</b>
Edad (media (DE))	13.09 (1.50)
Sexo = Femenino (%)	13 (56.5)
Procedencia	N (%)
Ciudad de México	11 (47.8)
Estado de México	11 (47.8)
Hidalgo	1 (4.3)
<b>Diagnósticos</b>	
Celulitis	1 (4.3)
CIV	1 (4.3)
Dermatitis atópica	2 (8.7)
Esclerosis sistémica	1 (4.3)
LLA	3 (13)
Osteomilitis crónica	1 (4.3)
Vasculitis por ANCA	1 (4.3)
Previo sano	13 (56.5)

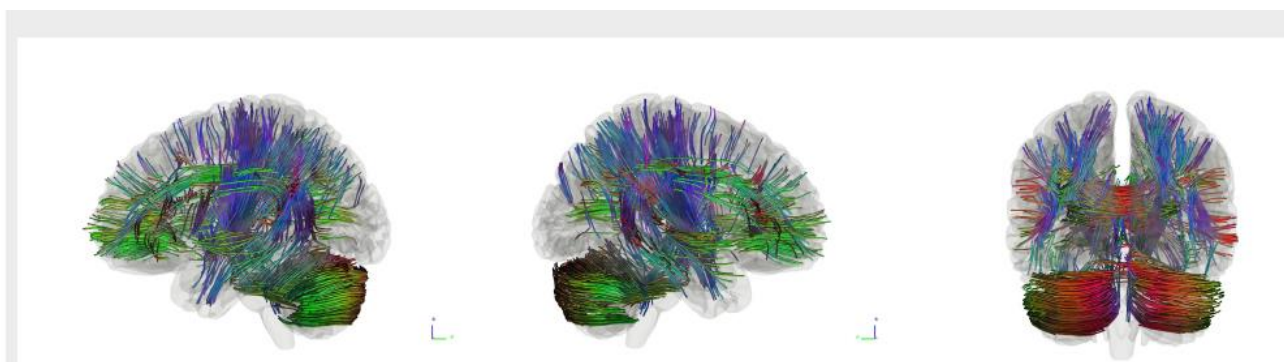
**Tabla 2. Características de hospitalización de los pacientes del estudio**

Total	23
Días de hospitalización (media (DE))	6.7 (4.88)
Uso de oxígeno (%)	21 (91.31)
Días con oxígeno (media (DE))	4.39 (2.27)
Ventilación mecánica (%)	9 (39.1)
Días de Ventilación mecánica (media(DE))	1.39 (1.88)

**Tabla 3. Resultados de disminución de fracción anisotrópica en relación a los controles**

Cerebelo izquierdo	18%
Cuerpo calloso	16%
Cerebelo derecho	10%
Tracto parietopontino derecho	6,50%
Vermis	5,60%
Tracto parietopontino izquierdo	4,40%
Tracto corticotalámico derecho	4,40%
Tracto corticotalámico izquierdo	4%
Pedúnculo cerebeloso medio	3,90%
Cíngulo derecho	3,40%
Tracto cortico espinal derecho	3,30%
Tracto corticoestriatal izquierdo	2,60%
Tracto corticoespinal izquierdo	2,30%
Fibra en U derecha	2%
Tracto corticoestriatal derecho	1,70%
Fibra en U izquierda	1,50%
Cíngulo izquierdo	1,20%
Fascículo arcuato izquierdo	1%

**Figura 1. Tractografías con Fracción anisotrópica disminuida en pacientes con COVID-19 correlacionadas con “diagnóstico”**



## Anexo: Instrumento de recolección de datos.



### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



#### 1. DATOS GENERALES:

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_.

NUMERO DE REGISTRO: \_\_\_\_\_.

NUMERO DE TELEFONO: \_\_\_\_\_.

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_.

SEXO: \_\_\_\_\_.

EDAD: \_\_\_\_\_.

PROCEDENCIA: \_\_\_\_\_.

RAZA: \_\_\_\_\_.

PESO: \_\_\_\_\_, TALLA: \_\_\_\_\_, P/E: \_\_\_\_\_ E/P: \_\_\_\_\_ L/E: \_\_\_\_\_ P/T: \_\_\_\_\_ P/L: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_.

VACUNAS: COMPLETAS: \_\_\_\_, INCOMPLETAS: \_\_\_\_, ¿CUAL FALTA?: \_\_\_\_\_.

#### 2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

**Comorbilidad general:** Obesidad: \_\_\_\_, Asma: \_\_\_\_, Diabetes: \_\_\_\_, Hipertensión arterial: \_\_\_\_, Inmunosupresión: \_\_\_\_.

Otro: \_\_\_\_. ¿Cual?: \_\_\_\_\_.

**Comorbilidad neurológica:** Epilepsia: \_\_\_\_, Esclerosis múltiple: \_\_\_\_, Neuritis ópticas: \_\_\_\_, Miastenia: \_\_\_\_.

Otro: \_\_\_\_. ¿Cual?: \_\_\_\_\_.

#### 3. DATOS DE LA ENFERMEDAD

Fecha de inicio de síntomas: \_\_\_\_\_, ¿Cuál síntoma?: \_\_\_\_\_.

Fecha de inicio de manifestaciones neurológicas: \_\_\_\_\_, ¿Cuál síntoma?: \_\_\_\_\_.

¿Estuvo hospitalizado?: Si: \_\_\_\_, No: \_\_\_\_.

Días de estancia intrahospitalaria: \_\_\_\_\_.

¿Requirió oxígeno?: Si: \_\_\_\_, No: \_\_\_\_.

¿Requirió intubación?: Si: \_\_\_\_, No: \_\_\_\_ En caso afirmativo, ¿fue egresado con oxígeno? Si: \_\_\_\_, No: \_\_\_\_.

Método diagnóstico de la infección: \_\_\_\_\_.