

TRASTORNOS COGNITIVOS EN PACIENTES AMBULATORIOS CON LA COVID-19 EN VENEZUELA. ANÁLISIS CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO DE UNA SERIE DE CASOS

Sigfrido Sánchez,¹ Mariano Fernández-Silano ²

RESUMEN: *Inicialmente pocos estudios reportaron hallazgos cognitivos en pacientes recuperados post COVID, pues se enfocaron en describir la enfermedad, sus secuelas físicas y emocionales. Actualmente varios estudios han tomado en consideración los cambios cognitivos posteriores, particularmente en pacientes hospitalizados que hayan estado o no en unidades de cuidados intensivos. En este trabajo caracterizamos epidemiológica y clínicamente un grupo de pacientes con cuadro clínico de COVID 19 que no requirieron hospitalización, tratados ambulatoriamente, algunos requirieron del empleo de concentradores de oxígeno, que presentaron trastornos cognitivos. Métodos: se seleccionaron 14 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión, tratados ambulatoriamente por haber presentado COVID 19 y que además, presentaron queja de trastornos cognitivos. Se determinó la reserva cognitiva, el estatus funcional, autonomía, trastornos y calidad del sueño, así como ansiedad y depresión antes y después de COVID. También se evaluó fatiga y astenia post COVID. Se administraron las siguientes pruebas: se inició con el Test de MOCA luego: el Trail Making Test (TMT), test del Reloj, prueba de Símbolo-Dígito (SDMT), test de Stroop , test de fluencia fonética o verbal y el test de fluencia semántica finalmente el test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC). Resultados: El principal déficit cognitivo consistió en la alteración de funciones ejecutivas: atención selectiva, capacidad para manejar interferencia, iniciación/inhibición, flexibilidad cognitiva, pensamiento abstracto, organización de secuencias, manejo del espacio y retención, más acentuados en quienes requirieron oxigenoterapia, aunque sin alcanzar significación estadística frente a quienes no requirieron de oxígeno. La fatiga, la astenia, los trastornos del sueño, la ansiedad, y depresión, no influyeron en los resultados. Conclusión: Uno de los síntomas de la infección COVID-19 inicial puede ser la niebla cerebral. Puede continuar durante semanas o meses - luego se convierte en un síntoma de COVID largo’.*

PALABRAS CLAVE: COVID-19, Reinfeción por Sars-CoV-2, pandemia por COVID-19, Venezuela.

ABSTRACT: *Initially, few studies reported cognitive findings in recovered post-COVID patients, as they focused on describing the disease and its physical and emotional sequelae. Currently several studies have taken into consideration subsequent cognitive changes, particularly in hospitalized patients who have or have not been in intensive care units. In this work, we epidemiologically and clinically characterize a group of patients with a clinical picture of COVID 19 who did not require hospitalization, treated on an outpatient basis, some required the use of oxygen concentrators, who presented cognitive disorders. Methods: 14 patients were selected who met the inclusion/exclusion criteria, treated on an outpatient basis for having presented COVID 19 and who also presented a complaint of cognitive disorders. Cognitive reserve, functional status, autonomy, sleep disorders and quality, as well as anxiety and depression before and after COVID were determined. Post-COVID fatigue and asthenia were also evaluated. The following tests were administered: it began with the MOCA Test, then: the Trail Making Test (TMT), the Clock test, the Symbol-Digit Test (SDMT), the Stroop test, the phonetic or verbal fluency test and the semantic fluency finally the Spain Complutense Verbal Learning test (TAVEC). Results: The main cognitive deficit consisted in the alteration of executive functions: selective attention, ability to handle interference, initiation/inhibition, cognitive flexibility, abstract thinking, organization of sequences, space management and retention, more accentuated in those who required oxygen therapy, although without reaching statistical significance compared to those who did not require oxygen. Fatigue, asthenia, sleep disorders, anxiety, and depression did not influence the results. Conclusion: One of the symptoms of initial COVID-19 infection may be brain fog. May continue for weeks or months - then becomes a long-term COVID symptom.*

KEY WORDS: COVID-19, Sars-CoV-2 reinfection, COVID-19 pandemic, Venezuela.

¹ Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna y Neurología. Centro Médico Integra. Caracas. ORCID: 0000-0003-0391-3094.

² Médico Cirujano. Especialista en Epidemiólogo, PhD. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. ORCID: 0000-0002-5233-8818.

Recibido: 22/03/2022
Aceptado: 25/04/2022

INTRODUCCIÓN

Cada vez hay más pruebas de que las personas con enfermedad grave de la COVID-19 pueden tener síntomas que persisten más allá de la enfermedad inicial, incluso en las fases subaguda y en la fase crónica. Quienes han sobrevivido a la

COVID-19 con frecuencia se quejan de disfunción cognitiva. Esta se ha descrito como niebla cerebral, y forma parte de lo que se conoce como 'Long COVID' ^{1,2,3}. Hay informes coloquiales de 'niebla cerebral' con amplios síntomas psicológicos auto reportados que incluyen: baja energía, problemas de concentración, desorientación y dificultad para encontrar las palabras correctas. Paralelamente, los estudios de casos han reportado pruebas de que los pacientes con la COVID-19 pueden desarrollar una serie de complicaciones neurológicas ⁴, incluidas las derivadas de un accidente cerebrovascular ^{5,6} encefalopatías ⁷, síndrome inflamatorio ^{8,9}, micro hemorragias ⁸ y respuestas autoinmunes ⁹.

Algunos pacientes presentan además anosmia, déficits cognitivos y de atención, ansiedad de nueva aparición, depresión, psicosis, convulsiones e incluso comportamiento suicida ^{10, 11}. Estos síntomas se pueden presentar antes, durante y después del cuadro respiratorio y no están relacionados con la insuficiencia respiratoria ¹⁰, sugiriendo daño cerebral independiente. Los seguimientos

realizados en Alemania y el Reino Unido encontraron sintomatología neuropsiquiátrica post-COVID-19 entre un 20% a 70% de los pacientes, incluso en adultos jóvenes, que duraban meses después de que las manifestaciones respiratorias se resolvieran, lo que sugiere la implicación cerebral persistente ¹⁰.

Al entrar a través de los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina ¹¹, el SARS-CoV-2 puede dañar las células endoteliales provocando inflamación, trombos y daño cerebral. Además, la inflamación sistémica conduce a la disminución de monoaminas y factores tróficos y la activación de la microglía, lo que resulta en un aumento de glutamato y N-metil-D-aspartato (NMDA) ¹² y excitotoxicidad. Estas afecciones inducen a un análisis diferente de la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos nuevos o de los ya preexistentes.

Una de las áreas cognitivas afectadas y exploradas en la evaluación son los procesos atencionales. La atención es una función de alta relevancia debido a que modula otros dominios cognitivos, porque interviene en la organización y selección de

información tanto del medio exterior como de pensamientos y sensaciones internas. Los procesos atencionales subyacen a muchos procesos cognitivos, por ejemplo: percepción, memoria, motivación y acción. Les otorga a estas actividades la direccionalidad y coherencia necesarias para alcanzar metas. La variedad de procesos atencionales es tan numerosa y diversa que algunas teorías psicológicas consideran la existencia de un “sistema atencional”, compuesto a su vez por un conjunto de subsistemas ¹³. En los pacientes que han padecido infección por SARS CoV2, existe evidencia de afectación de los procesos atencionales entre otros dominios de la esfera cognitiva ¹⁴, hayan estado hospitalizados o no en áreas de cuidados intensivos o intermedios ¹⁵.

En el presente trabajo se analizaron desde el punto de vista epidemiológico, clínico y neuropsicológico 14 pacientes posterior a haber sufrido infección por SARS_CoV_2, atendidos domiciliariamente. En 9 de ellos requirieron del empleo de concentradores de oxígeno, y en la totalidad de la muestra hubo queja por parte del paciente y de los

familiares de la presencia de trastornos cognitivos en las fases aguda y subaguda. Todos asistieron a la consulta externa de un centro médico privado.

MÉTODOS

Se seleccionaron 14 pacientes que acudieron a la consulta externa de un centro médico privado, entre los meses de abril y septiembre del 2021 con cuadro clínico sugestivo de infección por SARS CoV2, 9 de ellos requirieron del aporte de oxígeno por sistemas portátiles. Durante la etapa aguda de la infección y en la convalecencia, ninguno presentó evidencia clínica o paraclínica de enfermedad vascular cerebral, encefalopatía hipoxémica, o síndrome de Guillain Barre. El tratamiento recibido fue de acuerdo con las pautas de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI) ¹⁶. Fueron excluidos pacientes en quienes se prescribieron antibióticos sin evidencia firme de sobreinfección bacteriana, pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral preexistente, con diagnóstico de epilepsia o sintomatología sugestiva, quienes requirieron sistemas de administración de oxígeno de alto

flujo, con patología psiquiátrica previa con/sin tratamiento, quienes se utilizaron esteroides fuera del esquema terapéutico ya mencionado, los que desarrollaron cardiopatía isquémica aguda y/o insuficiencia cardíaca, reagudización de la insuficiencia cardíaca, así como pacientes que desarrollaron pericarditis o miocarditis, también se excluyeron quienes presentaron trastornos del sueño de cualquier tipo que requirieron del empleo de hipnóticos o inductores del sueño.

A todos los pacientes se les realizaron exámenes de laboratorio (hematología completa, glicemia, urea, creatinina, VSG, PCR cuantificada, LDH, ferritina, dímero D, SGOT/SGTP) diagnóstico molecular de COVID 19 por RT-PCR y prueba de antígenos, TAC de Tórax, RMN cerebral y EEG (utilizando el Sistema 10-20).

Los pacientes refirieron trastornos cognitivos, refrendados por sus familiares o quienes viven con ellos. Se registraron los años de escolaridad y se determinó la reserva cognitiva¹⁷. Se les administraron cuestionarios de Lawton y Brody¹⁸ y la escala de deterioro global de Reisberg¹⁹ con el fin de comparar el status de

autonomía y funcionalidad del paciente antes y después de haber contraído COVID 19, así como las escalas de Epworth²⁰ y Pittsburg²¹ buscando información sobre la presencia de trastornos y calidad del sueño antes y después haberse enfermado, pues el impacto en la arquitectura del sueño por parte del SARS CoV2, ya ha sido demostrada²², además de los efectos sobre la cognición^{23, 24}. También se evaluó la presencia de ansiedad con la escala de Hamilton²⁵ y de depresión con la escala PHQ9²⁶, por ser variables potencialmente de confusión que son motivos frecuentes de trastornos cognitivos^{27, 28, 29}. La fatiga, fue definida como una lasitud o cansancio que se exterioriza en las esferas corporales y/o mentales³⁰. Dado que la fatiga ha sido descrita posterior a diversos agentes virales^{31, 32, 33, 34}, incluyendo la infección por SARS CoV2³⁵, fue evaluada mediante el cuestionario de Krupp³⁶.

En cuanto a la astenia fue definida como: adinamia, agotamiento, fatiga, anergia, abatimiento, falta de vigor, falta de vitalidad. Esta astenia se expresa en forma de cansancio, flojera, agotamiento, falta de energía³⁷. La niebla cerebral no es una condición

médica única; más bien, es una colección de síntomas relacionados con el pensamiento y la memoria de una persona. Algunos la describen como no ser capaz de concentrarse o pensar con claridad. Los pacientes tienen dificultades para prestar atención, hay problemas para recordar cosas o sentir agotamiento mental. El paciente se queja de tener que utilizar más tiempo para pensar en el nombre de alguien, iniciar una tarea, se le hace difícil terminarla, presenta problemas para recordar lo que iba a hacer cuando entra en una habitación ³⁸.

El protocolo de evaluación neurocognitiva, fue realizado en el consultorio, entre los 15 y 30 días luego de haber sido dados de alta posterior a la COVID-19, sin estar utilizando concentrador de oxígeno, solo tratamiento para sus patologías de base (HTA, DMNID, dislipidemia) además de esteroides inhalados y anticoagulantes orales y con saturación de oxígeno superior a 97%. Las sesiones de trabajo no excedieron los 45 minutos. Se utilizó lápiz marca Mongol N° 2 y una hoja de papel blanco tamaño carta. Los resultados de las pruebas fueron analizados y ajustados de acuerdo con la edad, sexo, años de

escolaridad y reserva cognitiva. Se inició con un test de tamizaje general, el test de MOCA versión en español ³⁹, dada la sensibilidad de un 80% y especificidad del 75% con el punto de corte de 26 puntos para daño cognitivo leve (DCL) ⁴⁰ en la detección de trastornos cognitivos tempranos, validados en poblaciones hispanas ^{40, 41} y luego se aplicaron las siguientes pruebas:

1. El Trail Making Test (TMT) ⁴², es una prueba clásica en la distinción de habilidades y atencional (Reitan, 1958) ⁴³. La primera parte (parte A) del TMT es una medida de velocidad de procesamiento y concentración del individuo. En cambio, la segunda parte (parte B) implica atención alternante (debe inhibirse la interferencia que produce el otro set de información) ⁴⁴.
2. El test del Reloj, evalúa una variedad de funciones cognoscitivas, como el entendimiento verbal de la orden, memoria, conocimiento de codificación espacial y habilidades constructivas ^{45, 46}. La puntuación fue establecida con base a los criterios de la escala previamente utilizada por Rouleau y colaboradores ⁴⁷.
3. La Prueba de Símbolo-Dígito (SDMT) ⁴⁸ fue diseñada por Smith en 1968. Su ejecución permite la

valoración de funciones cerebrales como la percepción visual, el reconocimiento de estímulos, la atención (focalizada, selectiva y sostenida), supervisión de tareas, control de la interferencia ⁴⁹.

4. El test de Stroop ⁵⁰ es un test que permite medir el nivel de interferencia generada por los automatismos en la realización de una tarea. También llamado Test de Colores y Palabras, fue elaborada por Golden con la intención de valorar aspectos como la atención selectiva y de control inhibitorio, al observarse que las personas que sabían leer tendían a tardar más tiempo en decir el color en el que estaban escritas las palabras que en leer el nombre de dichos colores (debido a que tenían más automatizada la lectura). Asimismo, permite valorar la velocidad de procesamiento ⁵¹.

5. El test de fluencia fonética o verbal y el test de fluencia semántica ⁵² fueron aplicados con las siguientes consignas: Para la fluencia fonética: *«Quiero que nombre todas las palabras que comiencen con la letra “P”. Tiene un minuto para hacer esto»*. Para la fluencia semántica *«Quiero que nombre todas las palabras que pertenecen a la*

categoría “animales”. Piense en cualquier animal que viva en el aire, en el agua, en el bosque, todas las clases de animales. Ahora quiero que me diga todos los animales que pueda. Tiene un minuto para hacer esto». Las pruebas de fluencia verbal semántica y fonológica son usadas para evaluar la capacidad de almacenamiento semántico, la habilidad de recuperación de la información y la indemnidad de las funciones ejecutivas ⁵³.

6. El Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC) está compuesto por siete sub pruebas: recuerdo libre inmediato, lista A (lista de aprendizaje de 16 ítems, presentada a través de 5 ensayos), recuerdo libre inmediato lista B, recuerdo libre a corto plazo, recuerdo libre a largo plazo, recuerdo a corto plazo y largo plazo con claves semánticas y reconocimiento. Además, la estructura y diseño de la prueba, permite distinguir los tres procesos básicos implicados en el sistema amnésico: codificación, almacenamiento y recuperación. De esta manera, se evalúa a través de las diferentes sub pruebas la capacidad de aprendizaje de material verbal, el recuerdo a corto y

a largo plazo, la utilización de claves semánticas y la memoria de reconocimiento de la información presentada previamente⁵⁴.

Para el procesamiento de los resultados, se tabularon y resumieron los datos de cada paciente, así como los resultados para cada uno de los test, el análisis estadístico se realizó con los programas MS Excel 2013 y SPSS versión 23.

RESULTADOS

Fueron evaluados 14 pacientes, 57,14% de sexo femenino y 42,8% de sexo masculino, cuya edad promedio fue de $52,78 \pm 14$ años, y tenían una escolaridad promedio de $12,79 \text{ años} \pm 3,21 \text{ años}$, no habían padecido previamente la COVID-19 y todos habían sido vacunados, el 42,85% con dos dosis de la vacuna Sputnik V y el 57,14% con dos dosis de la vacuna Sinopharm. El tiempo promedio entre la segunda dosis de la vacuna y el momento de la infección fue de $69,71 \pm 14$ días, siendo mayor tiempo para los hombres con un $71,83 \pm 4,67$ días y con relación al sexo femenino fue de $68,12 \pm 4,40$ días. En el 42,85% de los casos el mecanismo de infección fue por contacto cercano con

paciente con la enfermedad, 21,42% fue en una reunión familiar, en el 28,57% se desconoce el mecanismo de infección. La duración promedio del cuadro clínico fue de $19,5 \pm 2,52$ días, este tiempo fue mayor para los pacientes que requirieron de oxígeno por concentrador (64,3% de los pacientes) y fue utilizado un promedio de $17,89 \pm 1,76$ días (Tabla 1).

Desde el punto de vista de la anamnesis, la fiebre estuvo presente en más del 40% de los casos; intermitente o a predominio vespertino-nocturno, durante 3 días, con escalofríos, con sudoración y sin exceder los $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$. El 100% de los pacientes presentó tos seca, aislada o en salvas 3-4 veces por día. Sólo quienes requirieron oxigenoterapia, presentaron disnea posterior a los episodios de salvas de tos. Hubo rinorrea anterior acuosa, descrita como cristalina, en un 35,7 % de los casos, siendo más prevalente, en quienes recibieron oxigenoterapia. El 28,57% de los pacientes presentaron congestión nasal. La disnea estuvo presente en un 50% de los casos estudiados. La tos húmeda en un 28,57 %, siendo más frecuente en el grupo que no requirió de oxígeno, 35,72%. Hubo

Sexo	Masculino (6)	Femenino (8)
Variables		
Grupos de Edad (%)		
35-44	1 (16,7)	1 (12,5)
45-54	3 (50,0)	4 (50,0)
55-64	1 (16,7)	2 (25,0)
65-75	1 (16,6)	1 (12,5)
Comorbilidades (%)		
HTA	3 (50,0)	6 (75,0)
DM	4 (66,6)	2
Cardiopatía Isquémica	1 (16,7)	0
Trastornos Cognitivos Previos (%)	0 (0,0)	1 (12,5)
Trastornos del Humor/Personalidad (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vacunados (%)	6 (100,0)	8 (100,0)
Tiempo promedio entre Vacuna e infección	71,83 días	68,12 días
Vacuna aplicada		
Sputnik V (%)	2	4
Sinopharm (%)	4	4
Días de Enfermedad	20,5	18,75
Mecanismo de Contagio		
Contacto paciente con COVID (%)	1 (16,7)	3 (37,5)
Reunión Familiar (%)	1 (16,7)	2 (25,0)
No sabe (%)	4 (66,6)	3 (37,5)
Oxigenoterapia (%)	4 (66,6)	5 (62,5)
Días con Oxígeno	18	17,8

Tabla 1. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Características demográficas, Caracas, Venezuela. 2021. **Fuente:** Banco de historias médicas. Elaboración propia.

odinofagia en un 28,57% de los pacientes. 78,57% presentó dolor torácico, siendo más prevalente y estadísticamente significativo en los pacientes que recibieron oxigenoterapia. Desde el punto de vista neurológico, 71,42% presentó cefalea, siendo más prevalente en el grupo que no amerito de oxigenoterapia. La anosmia/ageusia estuvo presente por igual en 42,85% de los evaluados. La fatiga estuvo

presente en 50% de la muestra. La astenia se manifestó en 57,15% de los pacientes, de forma prevalente quienes estuvieron con oxigenoterapia. Al igual que con la astenia, 57,5% se quejó de la presencia de niebla mental, la cual fue estadísticamente significativa (p : 0.05) y más frecuente en quienes requirieron oxigenoterapia. (Tabla 2).

Desde el punto de vista clínico, el peso promedio fue de 71,5 kg \pm 1,70.

Síntomas	Con Oxígeno (9)		Sin Oxígeno (5)		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Fiebre	3	33,3	3	60,0	6	42,9
Tos Seca	9	100,0	5	100,0	14	100,0
Rinorrea	3	33,3	2	40,0	5	35,7
Congestión nasal	1	11,1	3	60,0	4	28,6
Dificultad respiratoria	5	55,6	2	40,0	7	50,0
Tos húmeda	0	0,0	4	80,0	4	28,6
Escalofríos/sudoración	4	44,4	1	20,0	5	35,7
Odinofagia	2	22,2	2	40,0	4	28,6
Dolor torácico	8	88,9	3	60,0	11	78,6
Cefalea	6	66,7	4	80,0	10	71,4
Anosmia	4	44,4	2	40,0	6	42,9
Ageusia	3	33,3	3	60,0	6	42,9
Fatiga	6	66,7	1	20,0	7	50,0
Astenia ²	6	66,7	2	40,0	8	57,1
Niebla Mental	7	77,8	1	20,0	8	57,1

Tabla 2. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según síntomas presentados, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias médicas. Elaboración propia.

La estatura es de 1,55 mts \pm 0,05 con un índice de masa corporal de 29,59 kg/m² \pm 2,27. La presión arterial sistólica promedio fue de 153 mm Hg \pm 12,59 y la diastólica promedio, fue de 98 mm Hg \pm 5,32 con una frecuencia cardiaca promedio de 92 \pm 4,65, respiratoria de 27 \pm 4,64 y hubo una saturación de 93 \pm 2,55 % (Tabla 3). Ninguno de los pacientes presentó aleteo nasal, uso de músculos accesorios, tiraje intercostal o respiración paradójica, cianosis central o periférica, signos auscultatorios de consolidación pulmonar, edema en miembros inferiores o inyección conjuntival. Ninguno de los evaluados presentó

signos de focalización neurológica. La presencia de roncus, de carácter universal se evidenció en el 100% de los casos, junto con los crepitantes, siendo estos bibasales y/o en campos medios y en 14,28% hubo sibilantes. En 21,42% hubo congestión faríngea (Tabla 4).

El diagnóstico de COVID 19 fue realizado con la prueba de antígenos, la cual fue positiva en el 100% de los casos. La RT-PCR fue positiva en 50% de los pacientes. La concentración de hemoglobina fue de 10,91 \pm 2,64 gr/dl y del hematocrito 31,14 \pm 1,46%. El conteo de glóbulos blancos promedio fue de 10764 \pm 751 sin diferencias entre quienes recibieron

Hallazgo	Promedio (DS)
Peso (Kg)	71,5 (1,70)
Talla (Mt)	1,55 (0,05)
Índice masa corporal (Kg/m ²)	29,59 (2,27)
Presión Arterial (mm Hg)	153/98 (12,59/5,32)
Pulso (lat/min)	92 (4,65)
Frecuencia Respiratoria (res/min)	27 (4,64)
Saturación de Oxígeno (%)	93 (2,55)

Tabla 3. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según hallazgos al examen físico, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historia médicas. Elaboración propia.

Signo		
	Casos	%
Aleteo Nasal	0	0,0
Uso de Músculos accesorios	0	0,0
Tiraje intercostal	0	0,0
Respiración Paradójica	0	0,0
Roncus	14	100,0
Sibilantes	3	21,4
Crepitantes	14	100,0
Disminución de Ruidos Respiratorios	0	0,0
Congestión Faríngea	6	42,9
Adenomegalias	0	0,0
Cianosis central /periférica	0	0,0
Edema miembros inferiores	0	0,0
Inyección Conjuntival	0	0,0

Tabla 4. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según hallazgos al examen físico por sistemas, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historia médicas. Elaboración propia.

o no oxigenoterapia. Tampoco hubo diferencias en el valor absoluto de neutrófilos ($6842 \pm 463,62$) y de linfocitos (1592 ± 397). El recuento plaquetario fue de $175785 \pm 23211,99$. Los reactantes inflamatorios de fase rápida estaban elevados (VSG $28,5 \pm 4,09$ mm /Hr, PCR $9,29 \pm 1,68$ mg/lit, Dímero D $5,22 \pm 1,14$ μ cg/lit, Ferritina $363 \pm 56,2$ ng/lit) sin diferencias entre ambos grupos. No hubo alteraciones de la función hepática (SGOT $29,64$ U/L $\pm 6,69$ SGTP $29,79$ U/L $\pm 5,78$) ni del funcionalismo renal (Urea $27,57$ mg/dl $\pm 8,57$ y Creatinina $1,09$ mg/dl $\pm 0,14$) (Tabla 5).

Desde el punto de vista imagenológico, la tomografía de tórax reveló afectación del territorio pulmonar en un $32,14 \% \pm 9,34$, el tipo predominante de imágenes fue en vidrio deslustrado periféricas y/o confluentes, posteriores, bibasales y/o en campos medios ⁵⁵. Los estudios de resonancia magnética cerebral no pusieron en evidencia signos indirectos de isquemia, agudos, ni subagudos. Tampoco signos de hemorragia craneal antigua o recientes, lesiones ocupantes de espacio, crecimiento de cavidades, alteraciones de perfusión. La medición de índice

lóbulo medial temporal (MTL) no fue anormal ⁵⁶.

Aspectos Cognitivos

El EEG fue normal en un $28,57 \%$ de los casos. Entre los hallazgos encontrados, $42,85\%$ actividad lenta /delta/theta) focal (frontal/temporal) y/o aislada actividad delta difusa, $28,57 \%$ hubo ausencia de reactividad, $21,42\%$ lenificación de la actividad basal, 7% actividad epileptiforme del tipo descargas aisladas de ondas agudas y puntas.

El nivel de escolaridad de la muestra fue de $12,78$ años $\pm 3,21$ y la reserva cognitiva 17 puntos $\pm 2,68$. Las evaluaciones fueron realizadas a los $22,28$ días $\pm 4,99$ (Tabla 6).

El comportamiento neurocognitivo de la muestra, se puede ver de manera general en el Gráfico 1, se puso en evidencia la presencia de: afectación de funciones viso espaciales, memoria semántica, iniciación/inhibición, flexibilidad cognitiva, pensamiento abstracto, recuerdo libre, capacidad para manejar interferencia, planificación. No se evidenciaron trastornos de orientación, afasia, anomia, codificación, ni afecciones sugestivas de alteración del tipo perfil hipocámpico ⁵⁷.

Examen de Laboratorio	Promedio (DS)
Hemoglobina (gr/dl)	10,91 (2,64)
Hematocrito (%)	31,14 (1,46)
Leucocitos	10764 (751)
Valor absoluto de neutrófilos	6842,85 (462,32)
Valor absoluto de linfocitos	1592,85 (397,59)
Plaquetas	175185,71 (23211,63)
VSG (mm/Hr)	28,5 (3,94)
PCR (mg/Lt)	9,29 (1,62)
Dimero D (Mcg/Lt)	5,22 (1,10)
Ferritina (ng/ml)	363,64 (56,2)
SGOT (U/L)	29,64 (6,69)
SGTP (U/L)	29,79 (5,78)
Urea (mg/dl)	27,57 (8,57)
Creatina (mg/dl)	1,09 (0,14)
RT-PCR (% Positivo)	7 (50,0)
Prueba de Antígenos (% Positivo)	14 (100,0)

Tabla 5. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según Resultados de exámenes de laboratorio, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias médicas. Elaboración propia.

Perfil Cognitivo	Resultados (DS)
Días Post COVID-19	22,28 (4,99)
Escolaridad (años)	12,78 (3,21)
Reserva Cognitiva (puntos)	17 (2,68)

Tabla 6. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según perfil general neurocognitivo, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Elaboración propia.

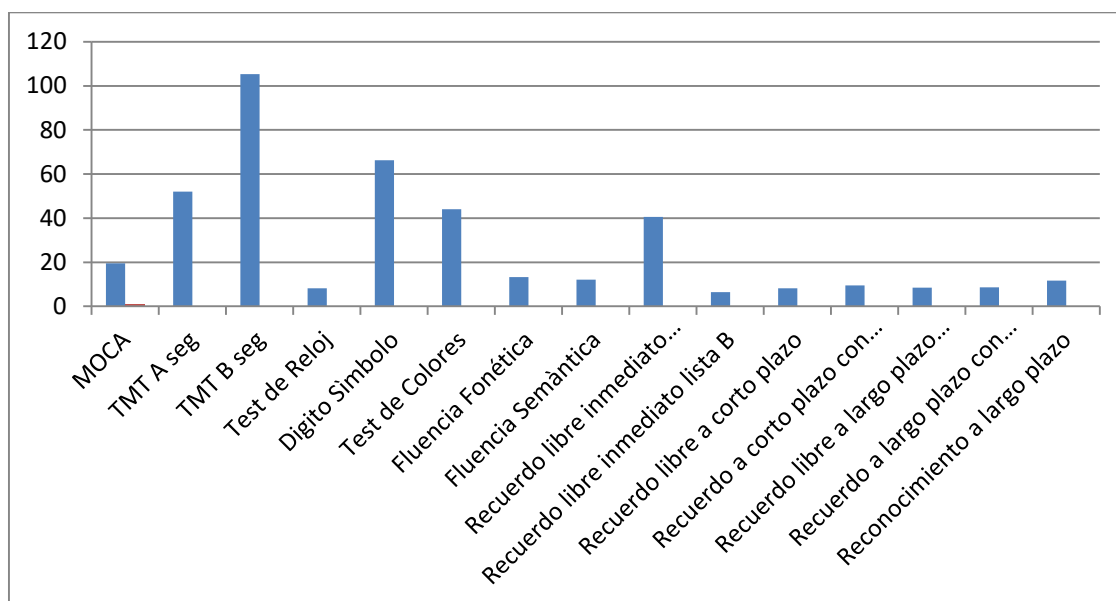


Gráfico 1. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según resultado global de las pruebas neurocognitivas, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

El test de MOCA fue lo suficientemente sensible para detectar las alteraciones cognitivas, en el 100% de los pacientes. Esta prueba reveló alteración en todos los ítems (Viso espacial/ejecutiva, atención –serie de números, leer serie de letras y restar- lenguaje – repetir, fluidez fonética, abstracción y recuerdo diferido) (Gráfico 2) Las sub pruebas identificación y orientación no estuvieron afectadas.

El test TMT reveló alteración de la atención sostenida, secuenciación y atención dividida en mayor magnitud en los pacientes que recibieron oxigenoterapia en comparación con quienes no la recibieron. El test del reloj evidenció errores de localización espacial más

frecuentes en quienes recibieron oxigenoterapia y errores de secuenciación más frecuentes en quienes no recibieron oxigenoterapia. La prueba Dígito Símbolo resultó ligeramente más alterada en los pacientes que no recibieron oxigenoterapia, aunque sin significancia estadística. El test de colores o Stroop Test involucró mayores tiempos de realización en el grupo de pacientes que recibió oxigenoterapia. Las pruebas de fluencia verbal y semántica rindieron menores resultados en quienes recibieron oxigenoterapia. La prueba de TAVEC, también resultó más alterada en quienes recibieron oxigenoterapia (Gráfico 3).

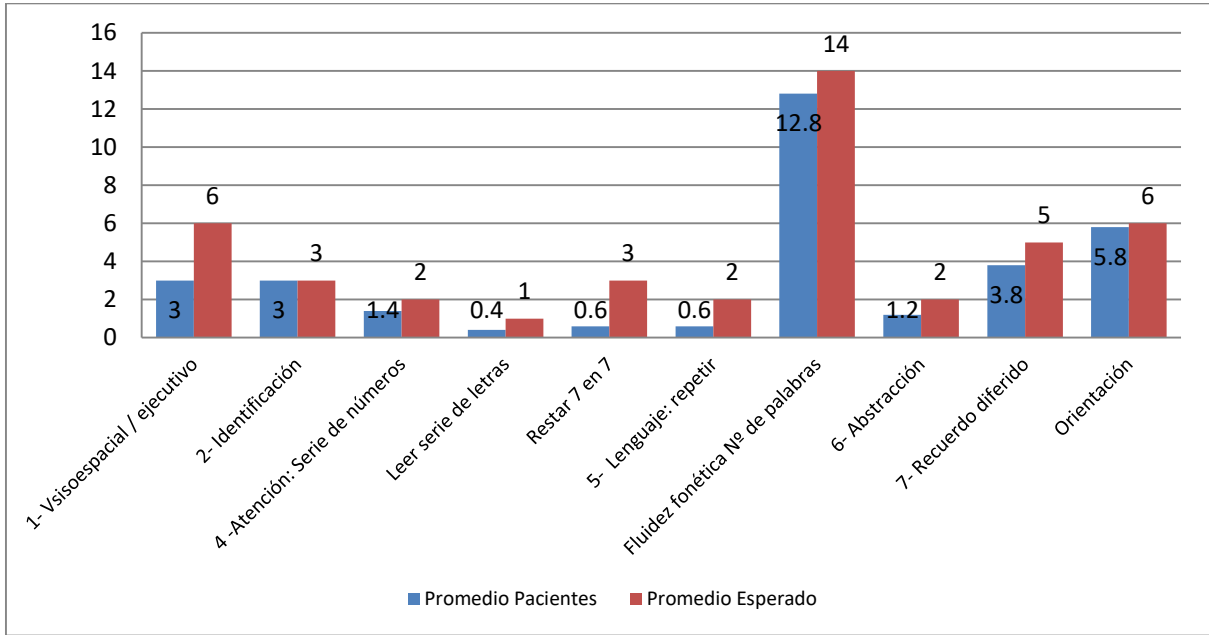


Gráfico 2. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según resultado globales de las sub pruebas del Test de MOCA, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

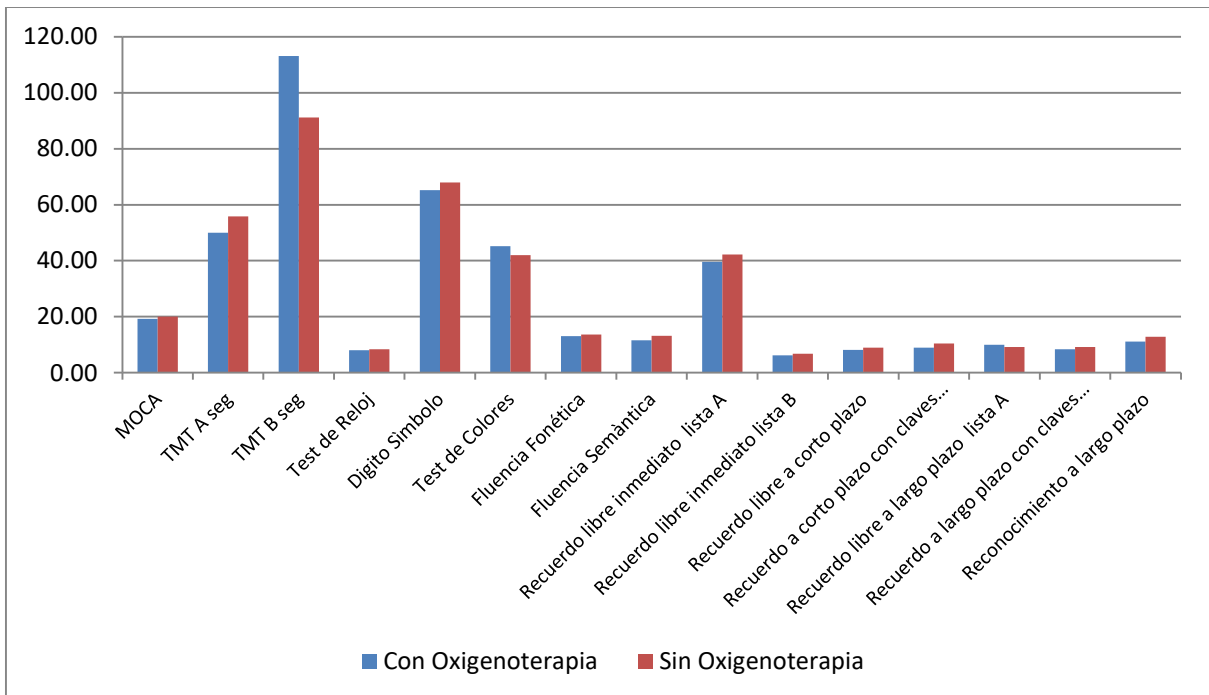


Gráfico 3. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según pruebas neurocognitivas y terapia con oxígeno, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

Hubo un ligero deterioro en la autonomía y actividades de vida diaria, evidenciadas por un descenso de la puntuación de las escala de Lawton y Brody de 7,58 puntos \pm 0,71 a 6,93 puntos \pm 0,59 (Gráfico 4) y del estatus de la escala de deterioro global de Reisberg (GDS) que paso de un 100% de los pacientes en estadio I (ausencia de alteración cognitiva) a un 59% GDS 3 (defecto cognitivo leve) 35,7 GDS 2 (disminución cognitiva muy leve) y un 7,14 % GDS 5 (defecto cognitivo moderado grave), con predominio del deterioro en el grupo que requirió oxigenoterapia, sin que ello se tradujera en la necesidad de un cuidador de forma continua. De hecho, el retorno al nivel laboral previo, se realizó a los 30 días \pm 10. Solo hubo un caso que progresó hacia un deterioro cognitivo moderado a grave. Hubo presencia de somnolencia diurna evidenciado por la escala de Epworth al pasar de 4 \pm 1,46 (somnolencia normal) pre COVID a 7,5 \pm 1,05 (somnolencia leve) ¹⁷ post COVID (Gráfico 5).

En el Gráfico 6 Se observó un detrimento en la calidad del sueño al pasar de un puntaje de la escala de Pittsburgh pre COVID de 3,21 \pm 1,42 (sin problemas del sueño) a 6,798 \pm

0,77 (requiere de atención e implementación de medidas de control de estímulo e higiene del sueño) ²¹ post COVID 19.

Desde el punto de vista neurocognitivo, en el grupo de pacientes que requirió del uso de oxígeno domiciliario por concentrador, se observó la presencia de un deterioro que afectó algunas áreas cognitivas y se tradujo en un impacto de las actividades de vida diaria y de autonomía de los pacientes. A pesar de que este grupo de pacientes tenía una escolaridad promedio de 13,33 \pm 3,46 años con un nivel de reserva cognitiva calificada como superior 17,11 \pm 3,37 ¹⁷, el puntaje obtenido en la escala de Lawton y Brody ²¹ paso de 7,78 \pm 0,67 pre COVID a 6,89 \pm 0,60 post COVID (Gráfico 7) y la escala de deterioro global de Reisberg (GDS) paso de un 88% de los pacientes en estadio I (ausencia de alteración cognitiva) a un 66% GDS 3 (defecto cognitivo leve) 22% GDS 2 (disminución cognitiva muy leve) y un 11% GDS 5 (defecto cognitivo moderado grave) ¹⁹. La afectación fue por igual para el sexo masculino y el femenino.

Hubo un discreto incremento de la somnolencia diurna medida por la

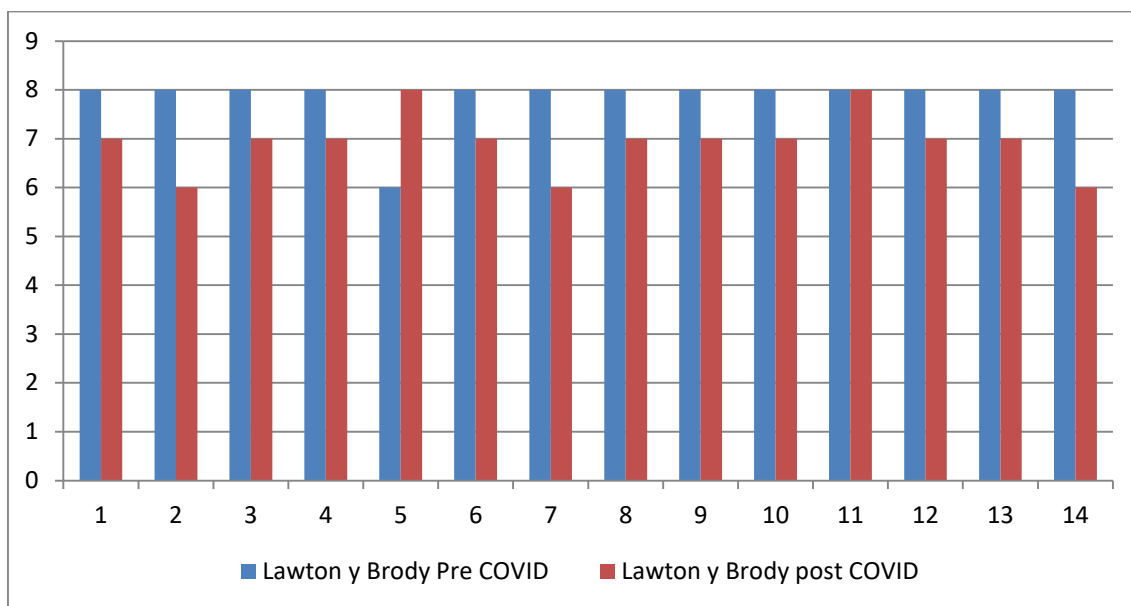


Gráfico 4. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según Resultado global de la escala de Lawton y Brody pre y post COVID, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

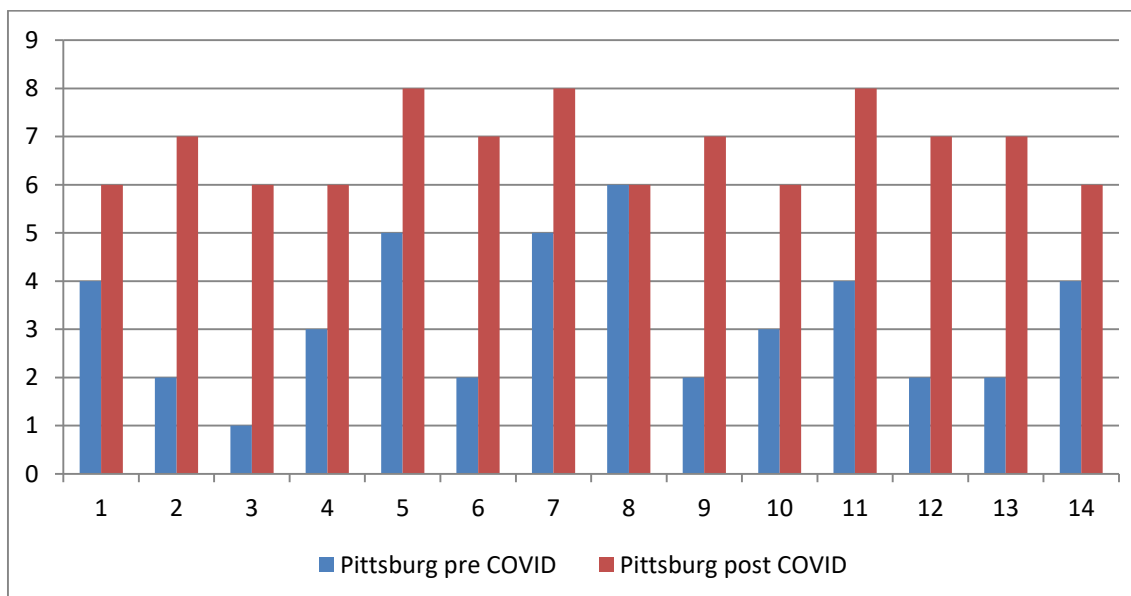


Gráfico 5. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según Escala de Epworth pre y post COVID, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

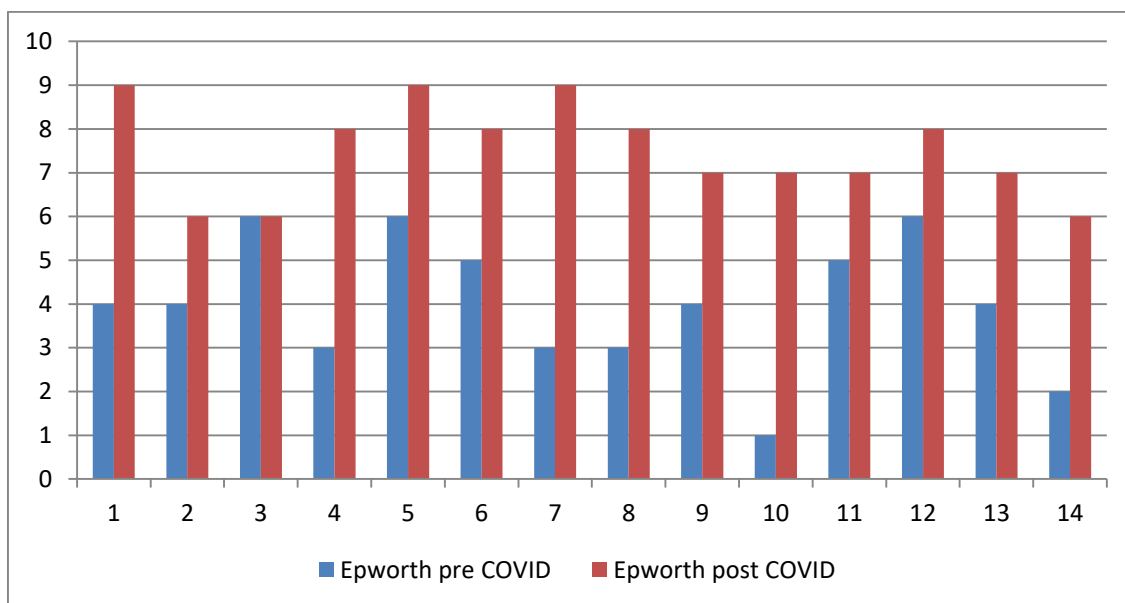


Gráfico 6. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con la COVID-19. Según Escala de Pittsburgh Pre y post COVID, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

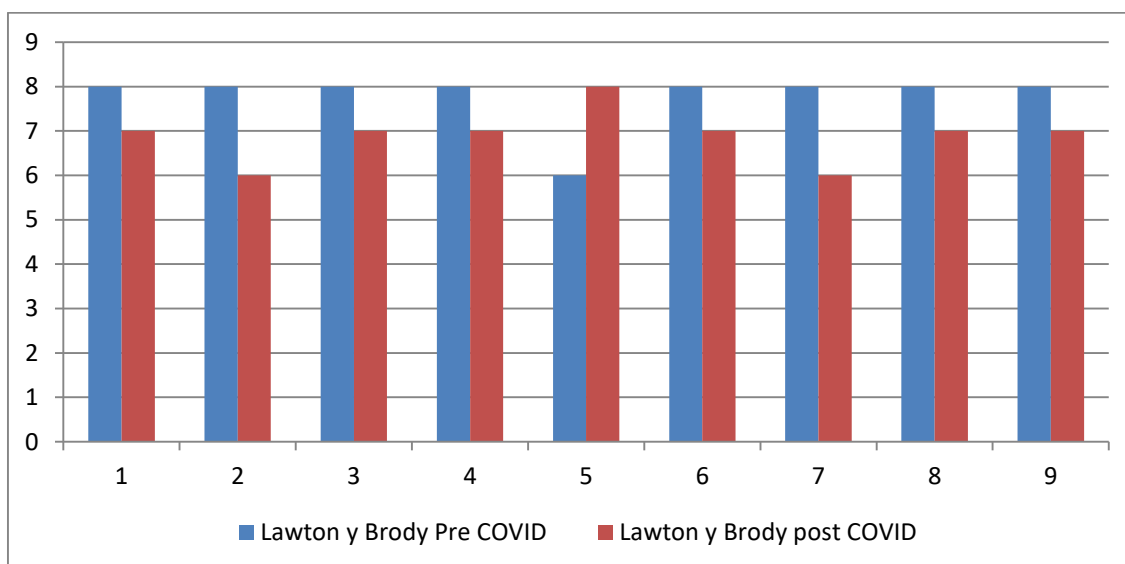


Gráfico 7. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con Oxigenoterapia con la COVID-19. Pacientes que recibieron oxigenoterapia. Escala de Lawton y Brody pre y post COVID, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

escala de Epworth al pasar de $4,22 \pm 1,20$ (somnolencia normal) pre COVID a $7,78 \pm 1,20$ (somnolencia leve) ²⁰ post COVID, así como un detrimento en la calidad del sueño al pasar de un puntaje de la escala de Pittsburg pre COVID de $3,33 \pm 1,73$ (sin problemas del sueño) a $6,78 \pm 0,83$ (requiere de atención e implementación de medidas de control de estímulo e higiene del sueño) ²¹ post COVID. (Gráficos 8 y 9).

La fatiga estuvo presente de forma significativa pero no discapacitante en los pacientes de acuerdo con los resultados de la escala de Krupp $44,67 \pm 1,22$ ⁵⁸. La ansiedad no estuvo presente de forma significativa, según los resultados de la escala de Hamilton ansiedad (25) $12,44 \pm 2,19$, tampoco la depresión evaluada por la escala PHQ9 ²¹ $3,33 \pm 1,58$. El test de Moca ⁴⁰, puso en evidencia que el 100% presentaba varias afectaciones cognitivas. Si bien es cierto que el 33,33% tenía puntajes absolutos que erróneamente podrían hacer ubicar al paciente dentro del rango de normalidad, la discriminación por áreas cognitivas que permite realizar la prueba, puso de manifiesto que todos los pacientes presentaban

afectación de funciones viso espaciales, memoria semántica, iniciación/inhibición, flexibilidad cognitiva, pensamiento abstracto, recuerdo libre, capacidad para manejar interferencia, planificación (Gráfico 10).

No se evidenciaron trastornos de orientación, de codificación, afasia, anomia, agnosia, ni afecciones sugestivas de alteración del tipo perfil hipocámpico ⁵⁷. Al discriminar las diferentes funciones ejecutivas y de atención, se evidenció en la prueba de TMT (Gráfico 11), en el 100% de los casos: Alteración de la atención sostenida, secuenciación, flexibilidad y atención dividida.

En la prueba del reloj, 44,4 % fueron normales y en el 55,6 % restante, se encontró: errores de localización espacial (33,3%) errores de secuenciación (33,3%) y distorsión espacial (11,1%). (Gráfico 12).

La prueba dígito símbolo, evidenció en el 100% de la muestra enlentecimiento de exploración y rastreo visual, atención sostenida y selectiva visual y velocidad de procesamiento de la información. En la prueba de Stroop, hubo severa alteración de: atención selectiva, control inhibitorio y la velocidad de

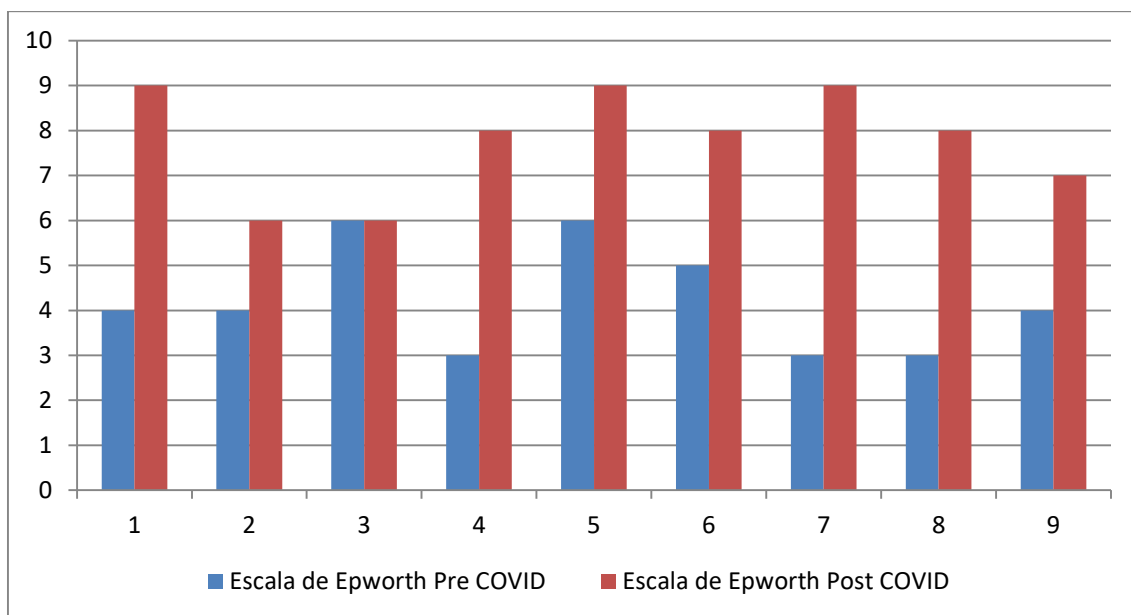


Gráfico 8. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con Oxigenoterapia con la COVID-19. Según Escala de Epworth pre y post COVID síntomas presentados, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

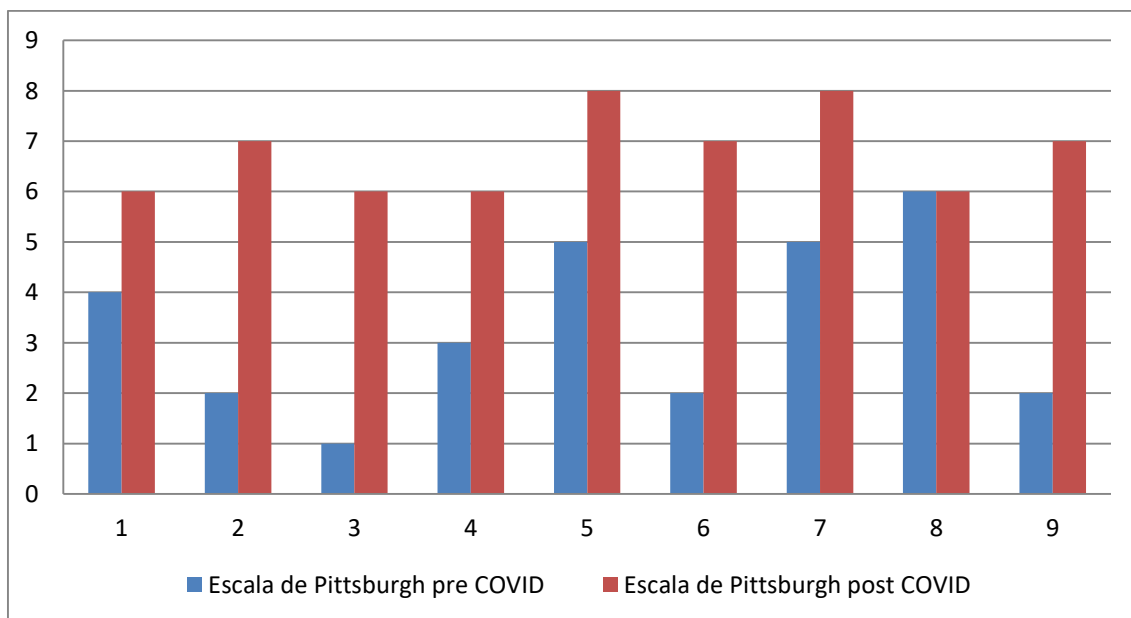


Gráfico 9. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con Oxigenoterapia con la COVID-19. Según Escala de Pittsburgh pre y post COVID síntomas presentados, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

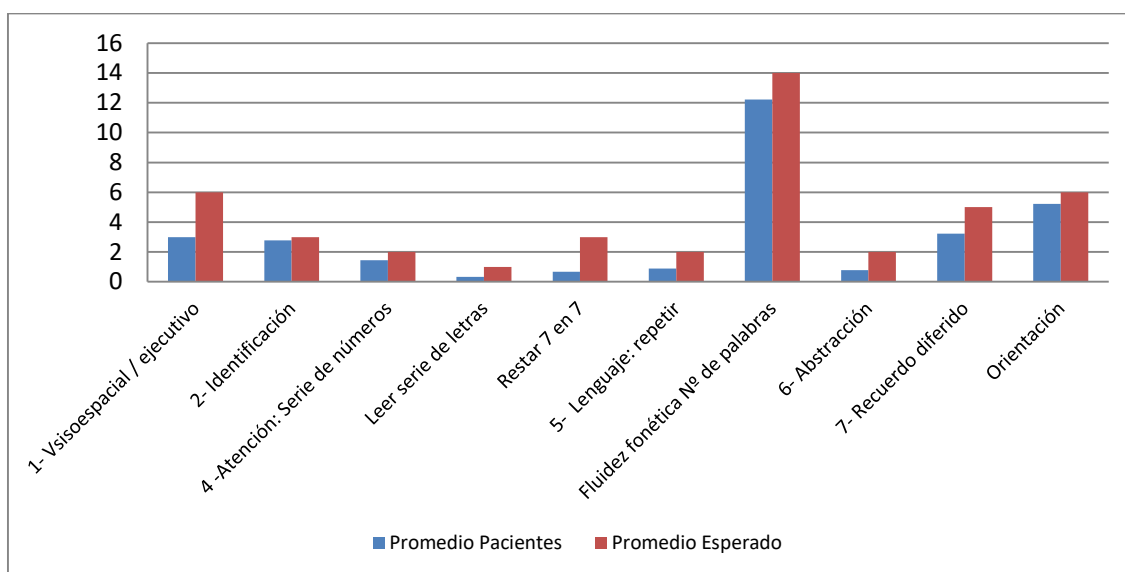


Gráfico 10. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con Oxigenoterapia con la COVID-19. Según Test de MOCA. Resultados por ITEM, Caracas, Venezuela. 2021. Pacientes que recibieron oxigenoterapia.

Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

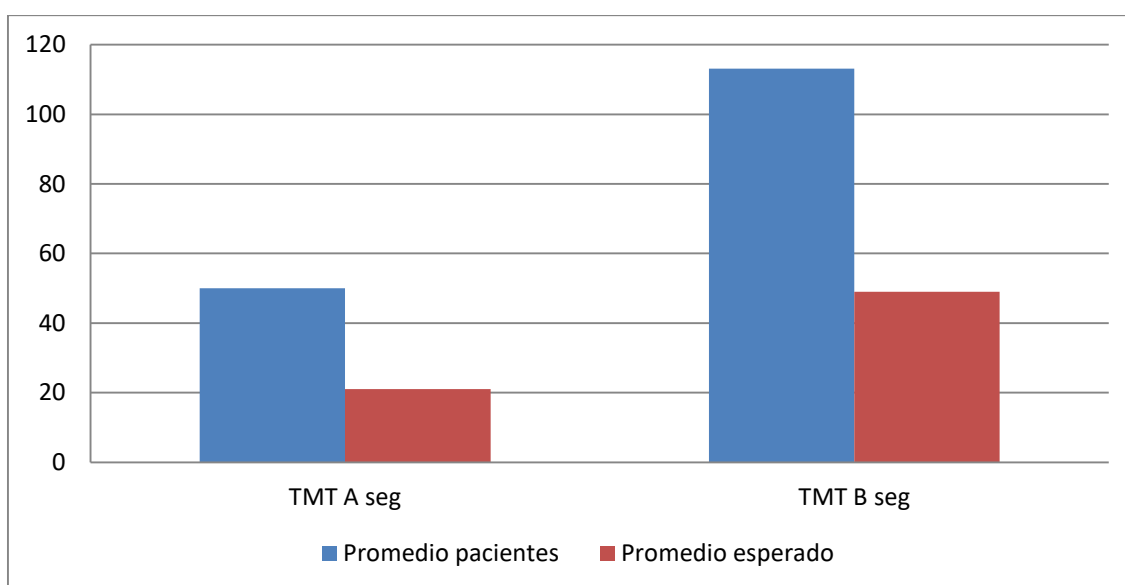


Gráfico 11. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con Oxigenoterapia con la COVID-19. Según Prueba TMT, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias médicas. Elaboración propia.

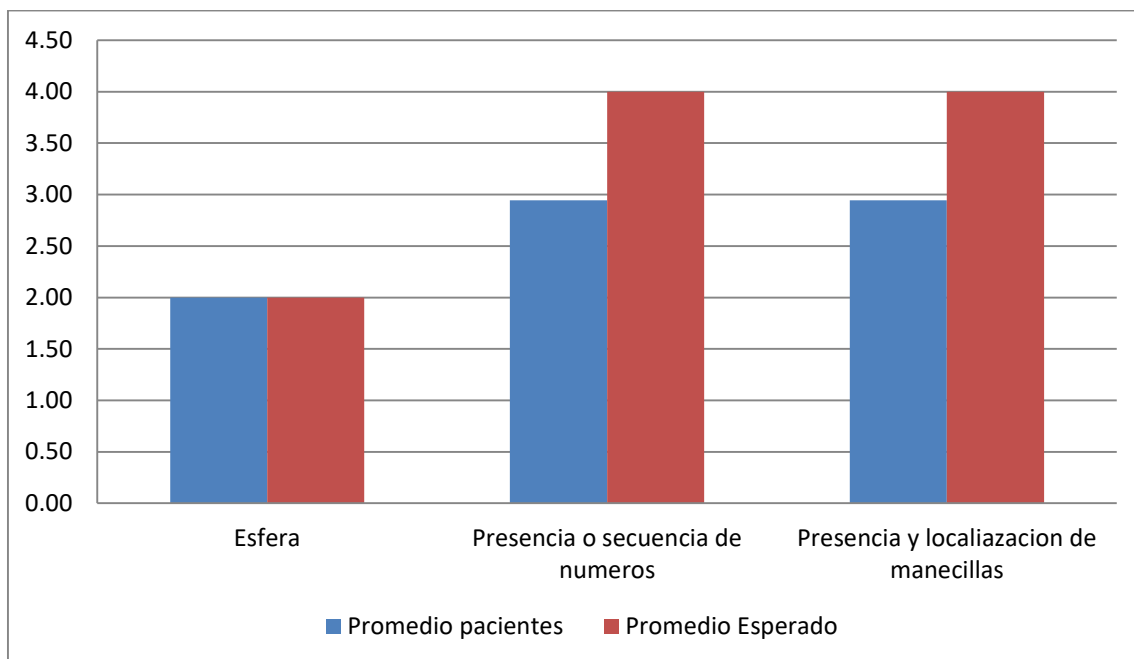


Gráfico 12. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con Oxigenoterapia con la COVID-19. Según Test del Reloj, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

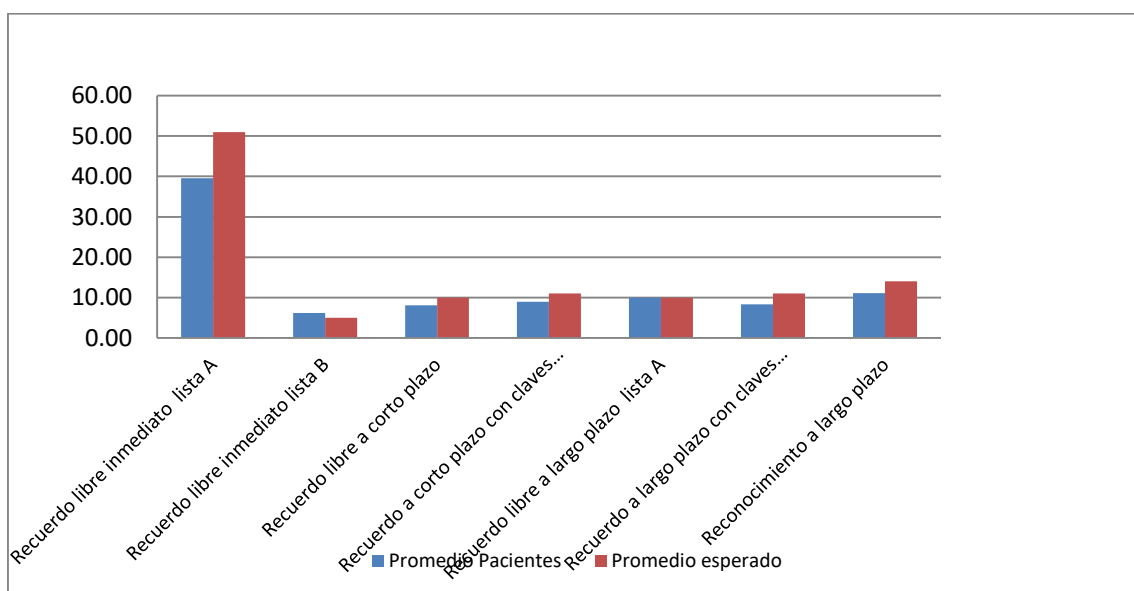


Gráfico 13. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios con Oxigenoterapia con la COVID-19. Según Prueba de TAVEC, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

procesamiento. El test de fluencia verbal y semántica, dejó de manifiesto baja fluencia en ambos casos y finalmente la prueba de TAVEC, en el 100 % de los casos arrojó: Disminución del recuerdo libre, del sistema de razonamiento, presencia de interferencia, bajo rendimiento de recuerdo libre a corto y largo plazo, buen recuerdo con claves (Gráfico 13).

En el grupo de pacientes que no requirió de la administración domiciliar de oxígeno, el nivel de escolaridad es de $11,8 \pm 3,19$ años con una reserva cognitiva de $17 \pm 1,58$ calificada como superior¹⁷. En la totalidad de los pacientes hubo un discreto deterioro de la autonomía y de la calidad de vida, evidenciado por los resultados de la escala de Lawton y Brody¹⁸, al pasar de 8 pre COVID a $7 \pm 0,71$ post COVID, y de un nivel GDS 1¹⁹ pre COVID el 100 % de los pacientes a un nivel GDS 2 en un 80% y GDS3 en un 20% post COVID (Gráfico 14).

La fatiga, de acuerdo con lo evidenciado en la escala de Krupp⁵⁵ estuvo presente de forma significativa, pero no discapacitante $45,6 \pm 1,2$. Los trastornos del sueño inducidos por la infección por SARS CoV2 se caracterizaron por un

incremento de la somnolencia diurna²⁰ de $3,6 \pm 1,85$ pre COVID (somnolencia normal a $7 \pm 0,63$ (somnolencia leve) post COVID) y la calidad del sueño paso de $3 \pm 0,89$ pre COVID a $6,8 \pm 0,75$ post COVID de acuerdo con la escala de Pittsburg²¹ (Gráfico 15).

Los puntajes de la ansiedad según la escala de Hamilton (25) $12 \pm 2,53$ y de depresión según la escala PHQ 9²⁶ $2,8 \pm 1,6$, reveló su presencia, sin alcanzar significación clínica como para haber justificar intervención farmacológica. El test de Moca⁴⁰, puso en evidencia que el 100% presentaba varias afectaciones cognitivas. El 20% obtuvo puntajes absolutos que erróneamente podrían hacer ubicarles dentro del rango de normalidad, sin embargo, la discriminación por áreas cognitivas que permite realizar la prueba, puso de manifiesto que todos los pacientes presentaban: Afectación de funciones viso espaciales, memoria semántica, iniciación/inhibición, flexibilidad cognitiva, pensamiento abstracto, recuerdo libre, capacidad para manejar interferencia, planificación. No se evidenciaron trastornos de orientación, de codificación, afasia,

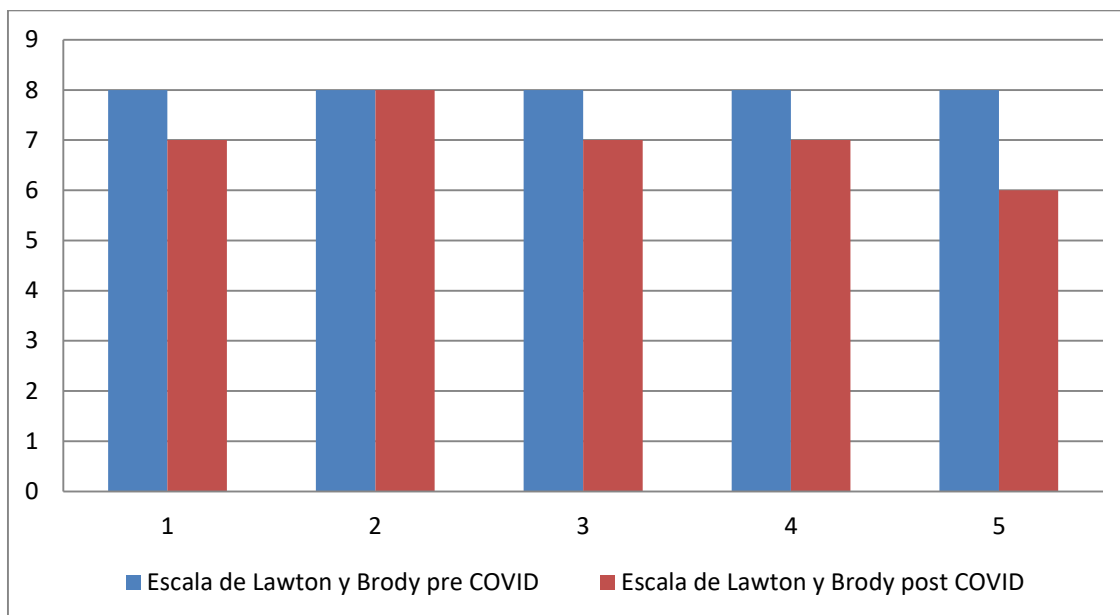


Gráfico 14. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios sin Oxigenoterapia con la COVID-19. Según Lawton y Brody pre y post COVID, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

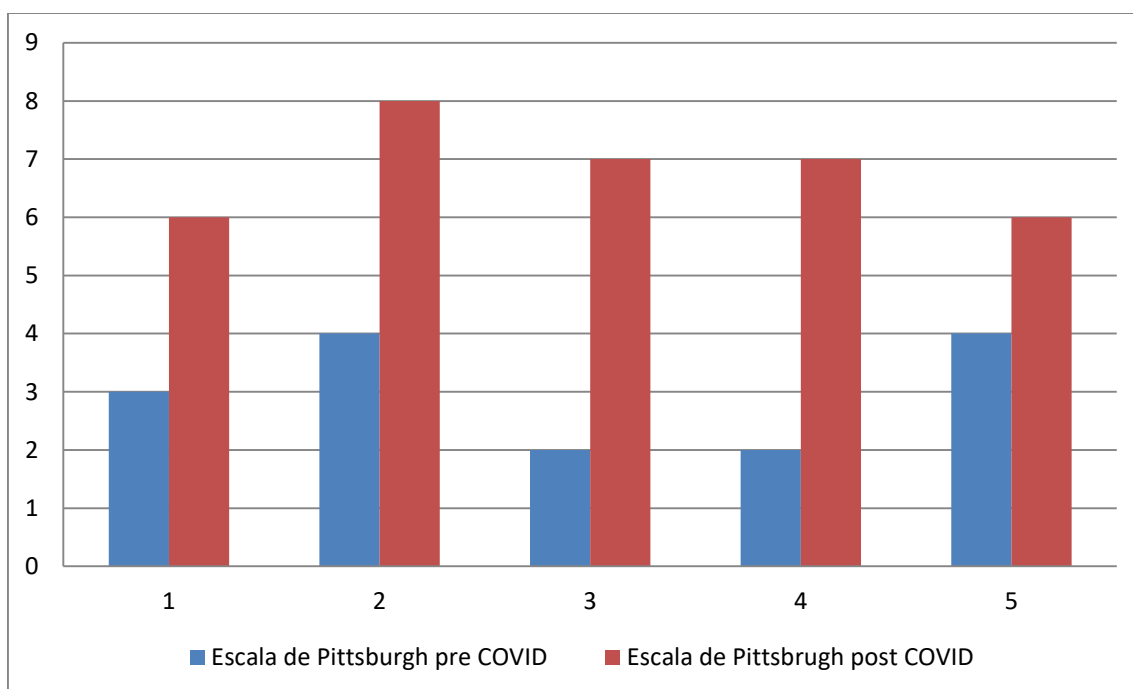


Gráfico 15. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios de COVID sin Oxigenoterapia. Según Escala de Pittsburgh, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

agnosia, anomia, ni afecciones sugestivas de alteración del tipo perfil hipocámpico⁵⁷ (Gráfico 16).

La prueba TMT reveló en el 100% de los pacientes alteración de la atención sostenida, secuenciación y atención dividida (Gráfico 17).

El test del reloj fue normal en el 60% de los casos, y en el 40% restante puso en evidencia la presencia de errores en la secuenciación (Gráfico 18).

La prueba Dígito Símbolo, resultó alterada en la totalidad de los pacientes. Reveló enlentecimiento de exploración y rastreo visual, atención selectiva visual y velocidad de procesamiento de la información que en el 60% de los casos, las alteraciones descritas fueron severas. El test de Stroop, también anormal en todos los evaluados, evidenció la presencia de alteración de la atención selectiva, control inhibitorio y la velocidad de procesamiento. Las pruebas de fluencia verbal y semántica demostraron baja fluencia. Finalmente, la prueba de TAVEC, demostró disminución del recuerdo libre, alteración del sistema de razonamiento, presencia de interferencia, bajo rendimiento de recuerdo libre a corto y largo plazo.

Buen recuerdo con claves (Gráfico 19).

DISCUSIÓN

Entre las consecuencias producidas por la COVID-19 para la salud, muchas son aún desconocidas, incluyendo las secuelas post agudas a largo plazo conocidas como COVID prolongado (PostCOVID)⁵⁸. Mientras que muchas personas con COVID-19 se recuperan en las semanas siguientes a la enfermedad, estamos viendo pacientes que experimentan síntomas que duran o aparecen días y hasta meses después⁵⁹. Los pacientes con COVID prolongado se pueden presentar alrededor de 4 semanas después de la infección inicial con nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas iniciales, no solo quienes que han estado hospitalizadas y muy enfermas o que han tenido una hospitalización prolongada, sino también las personas que pueden haber tenido una enfermedad leve, e incluso en algunos casos, personas que no sabían que estaban infectadas porque eran asintomáticas⁶⁰. El mecanismo o mecanismos que subyacen a las manifestaciones post-agudas de

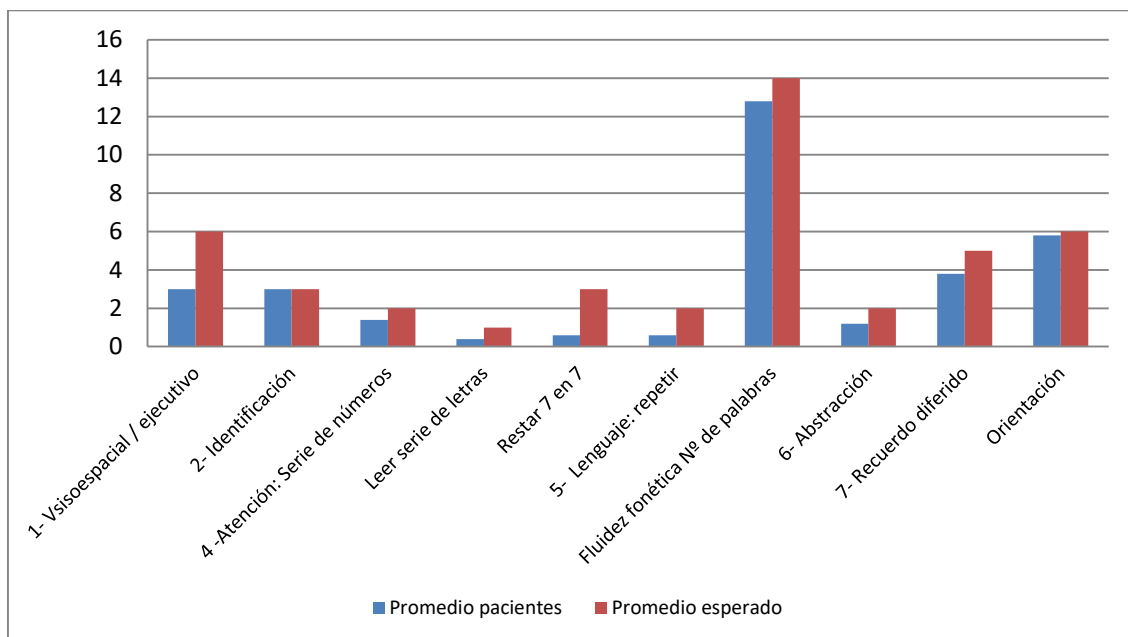


Gráfico 16. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios de COVID sin Oxigenoterapia. Según Escala de MOCA., Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

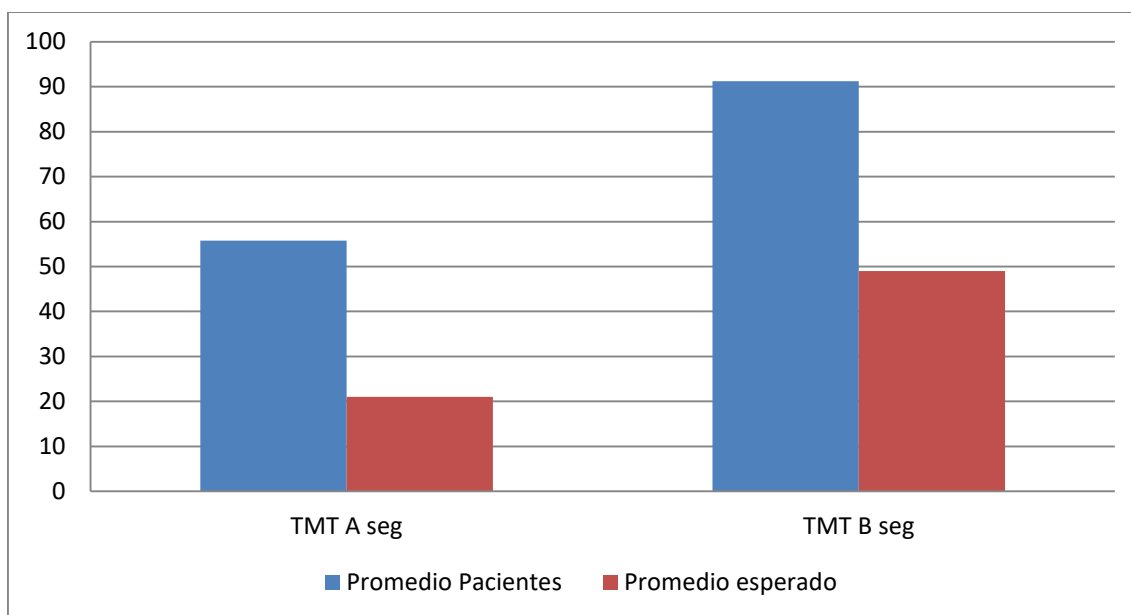


Gráfico 17. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios de COVID sin Oxigenoterapia. Según Test TMT, Caracas, Venezuela. 2021.
Fuente: Banco de historias médicas. Elaboración propia.

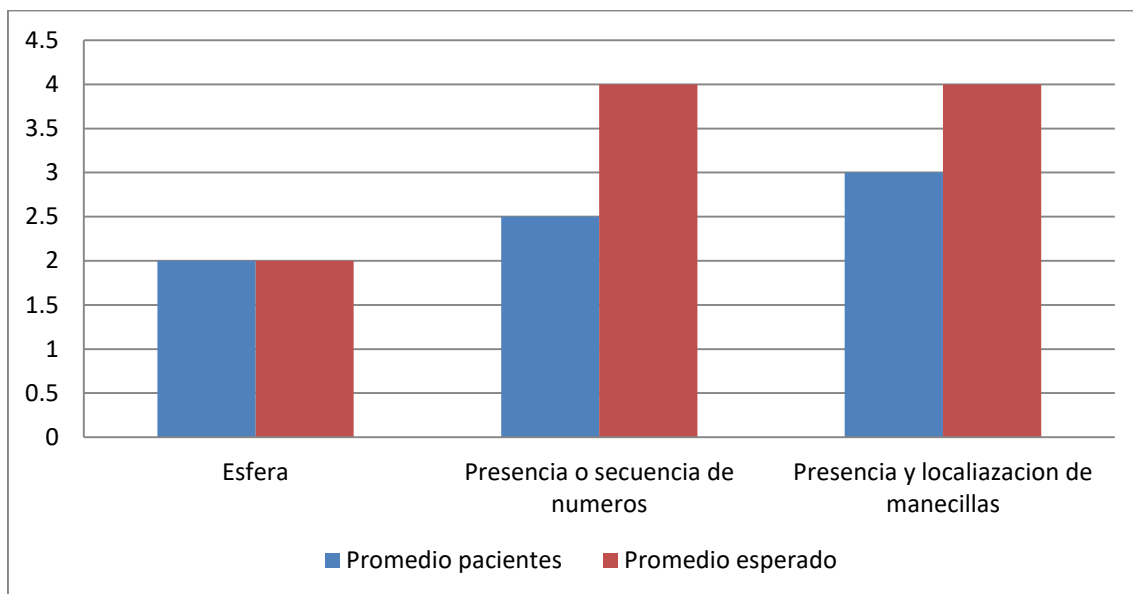


Gráfico 18. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios de COVID sin Oxigenoterapia. Según Test del Reloj, Caracas, Venezuela. 2021.

Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

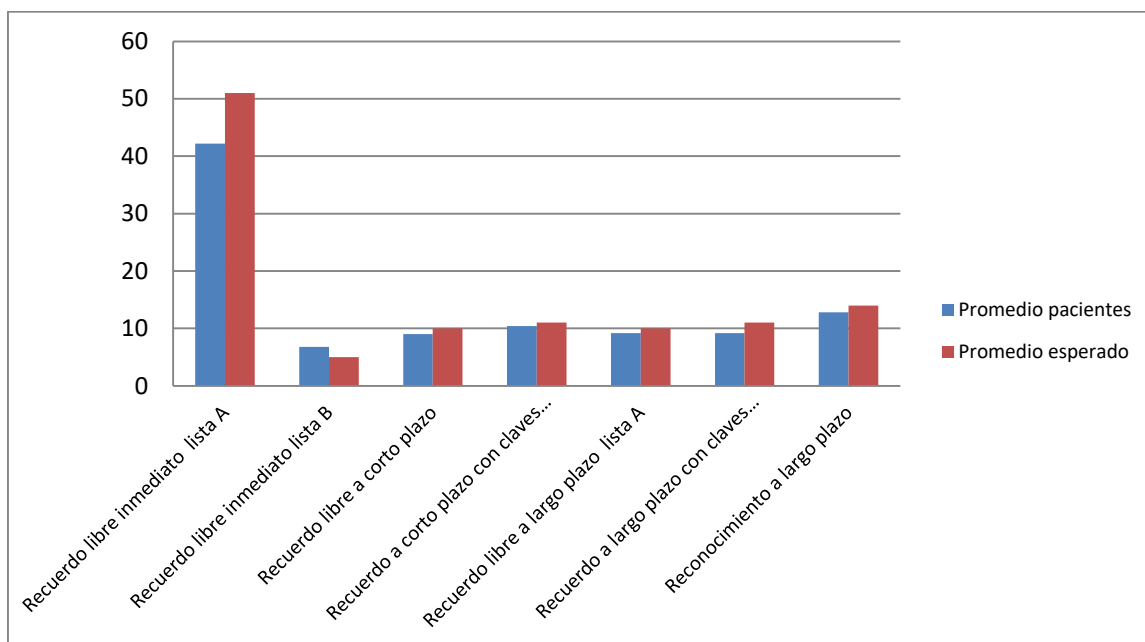


Gráfico 19. Trastornos cognitivos en pacientes ambulatorios de COVID sin Oxigenoterapia. Pacientes son oxígeno. Prueba de TAVEC. Puntuación por ítem

Fuente: Banco de historias clínicas. Elaboración propia.

COVID-19 no están del todo claros ⁶¹. Algunas de las manifestaciones pueden ser impulsadas bien sea por un efecto directo de la infección viral, y pueden explicarse por la persistencia del virus en sitios inmunes privilegiados, una respuesta inmune aberrante, hiperactivación del sistema inmune o autoinmunidad ⁶², o por efectos indirectos, incluidos los cambios sociales (por ejemplo, contacto social reducido y soledad), económicos (por ejemplo, pérdida de empleo) y condiciones de comportamiento (por ejemplo, cambios en la dieta y el ejercicio)-que pueden experimentar de manera diferente las personas con COVID19 también puede dar forma a los resultados de salud, y puede ser desencadenantes de algunas de las manifestaciones clínicas ^{63, 64}. Se necesita una mejor delineación de los efectos directos e indirectos, y una comprensión más profunda de los mecanismos biológicos subyacentes y los factores epidemiológicos, de las consecuencias multifacéticas a largo plazo de COVID-19.

En el presente trabajo, hemos objetivizado la queja subjetiva de un grupo de pacientes que habían

padecido COVID-19, y no requirieron hospitalización, aunque sí algunos necesitaron de oxigenoterapia suplementaria y fueron tratados domiciliariamente. La cefalea estuvo presente en un 78,57 %, más prevalente en quienes no requirieron oxigenoterapia aunque sin diferencia significativa. Por igual en ambos sexos la queja de la niebla mental estuvo presente en un 57,14% de los pacientes, siendo más prevalente en quienes estuvieron con oxigenoterapia de forma estadísticamente significativa, y principalmente en el sexo femenino. 50% de los estudiados reportó la fatiga como queja, 42,85% en quienes recibieron oxigenoterapia vs 20% en quienes no lo recibieron, sin diferencia de género, sin embargo, la escala de Krupp reveló la presencia de fatiga en el 100% de los pacientes estudiados. No hubo queja de trastornos del sueño, o trastornos del humor, a pesar de que las escalas de Epworth y de Pittsburg pusieron en evidencia la presencia de somnolencia diurna de grado leve y deterioro en la calidad del sueño, respectivamente, sin que ameritara de intervención farmacológica. El principal déficit cognitivo consistió en la alteración de funciones ejecutivas:

atención selectiva, capacidad para manejar interferencia, iniciación/inhibición, flexibilidad cognitiva, pensamiento abstracto, organización de secuencias, manejo del espacio y retención. Similares hallazgos fueron realizados por Laura Tabacof, Jenna Tosto-Mancuso et al ⁶⁵ estudiaron pacientes que habían sido tratados hospitalariamente (sin ingreso a UTI) o de forma ambulatoria por COVID-19 y se encontraban registrados en el Sistema de Salud del hospital Mount Sinaí en Nueva York, Estados Unidos, a través de encuesta enviada por correo electrónico a partir de la cuarta semana después de haber sido egresados. Ellos encontraron la presencia de fatiga en un 82%, seguido de niebla mental en un 67%, (Figura 1). Los trastornos cognitivos estuvieron presentes en un 63% siendo del tipo daño cognitivo mínimo, de acuerdo con la escala NEURO QoL, inicialmente diseñada para medir la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer leve a moderado ⁶⁶. La cefalea estuvo presente 60% y trastornos del sueño 59%. La ansiedad estuvo presente en un 19% y la depresión en un 28%.

En nuestra investigación encontramos que la ansiedad es más prevalente que la depresión $12 \pm 2,53$ vs $2,8 \pm 1,60$ respectivamente, aunque no requirió del empleo de tratamiento farmacológico.

La caracterización de los déficits cognitivos post COVID ha sido bien descrita entre otros autores por Abhishek Jaywant y W. Michael Vanderlind, ⁶⁷, quienes evaluaron los déficits cognitivos en pacientes hospitalizados que se recuperaron del COVID. Utilizando la Prueba corta de memoria y ejecutiva (BMET) que se compone de múltiples subtest que evalúan aspectos del funcionamiento ejecutivo y la memoria ⁶⁸. El BMET tiene ocho subtests que evalúan la orientación, el recuerdo inmediato de cinco palabras (memoria de trabajo), el recuerdo de cinco palabras (memoria retrasada), el reconocimiento de cinco palabras (reconocimiento retrasado), la correspondencia rápida del número de letras (atención dividida), la velocidad del motor, la secuencia rápida de letras (atención visual y velocidad de procesamiento), y cambio de número de letra (ajuste-cambio). La población evaluada por ellos estaba constituida por en un 75%

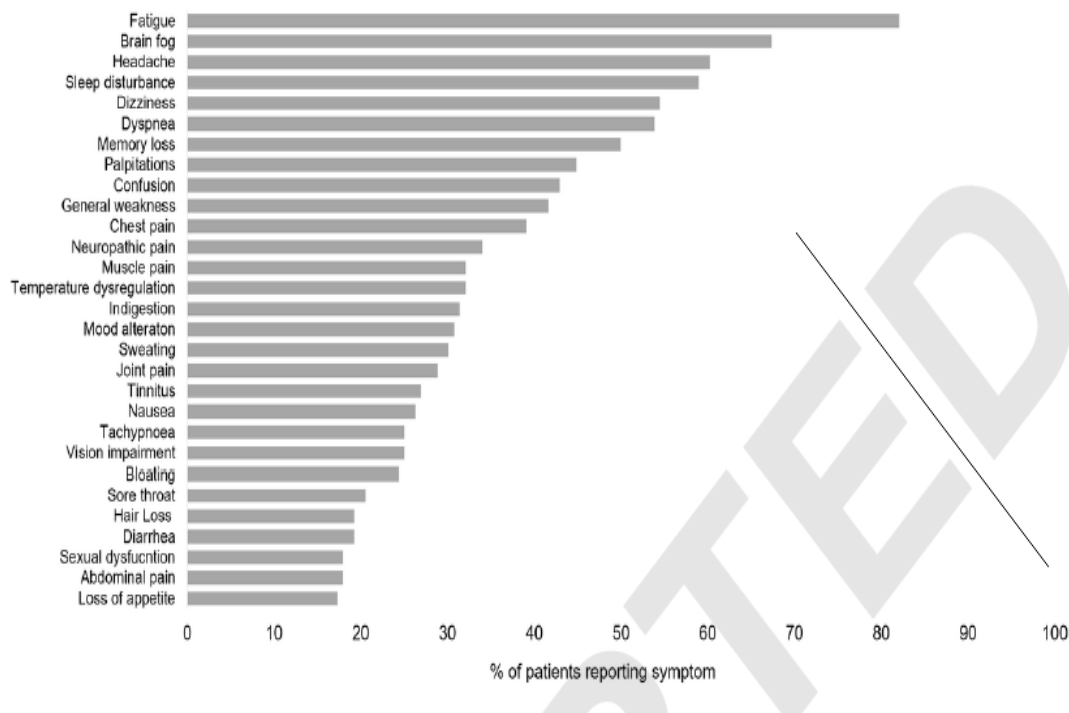


Figura 1. Síntomas persistentes más frecuentemente reportados.
Fuente: Tabacof Laura, Tostó-Mancuso Jenna ⁶⁵.

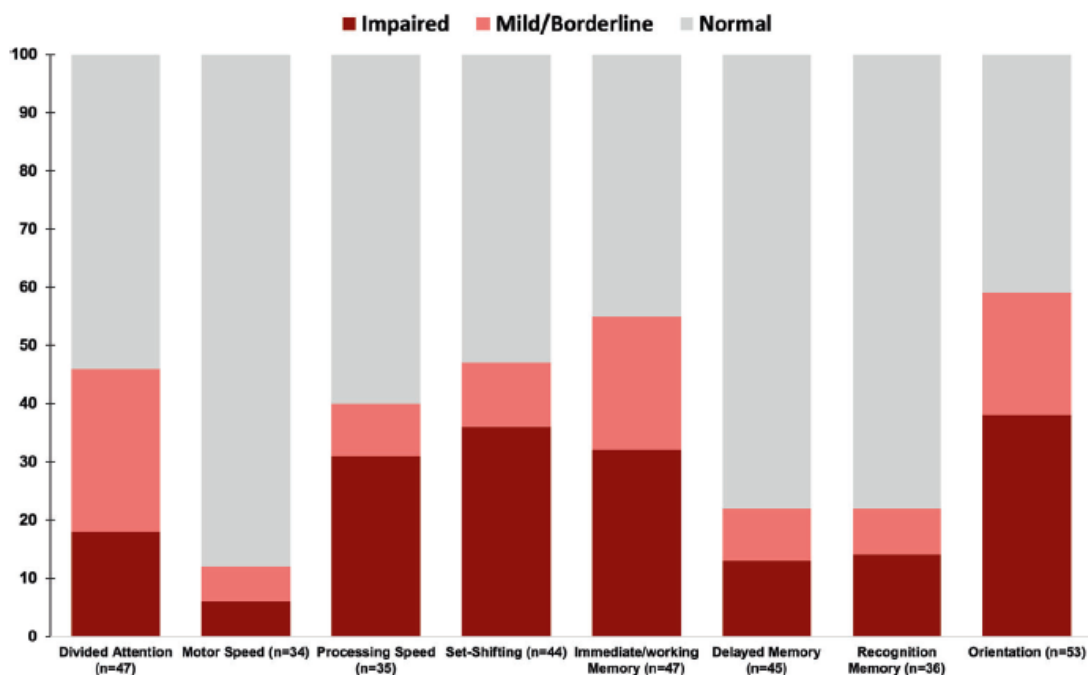


Figura 2. Deterioro porcentual por subtest de la Prueba corta de Memoria y Ejecutiva.
Fuente: Abhishek Jaywant, W. Michael Vanderlind ⁶⁸.

de sexo masculino con edad promedio de 64,5 (DE = 13,9) años. 84% eran independientes en cuanto a las actividades de la vida diaria antes de la hospitalización. El 88% presentaron hipoxia/insuficiencia respiratoria hipoxémica documentada y el 77% fueron tratados con intubación y ventilación mecánica. En el momento del ingreso en rehabilitación, todos los pacientes estaban significativamente limitados. Desde el punto de vista neurocognitivo, los resultados se presentan en la Figura 2.

Después de ajustar por edad, la atención dividida no se asoció significativamente ni con la duración de la intubación ni con el tiempo desde la extubación. Aunque la mayor duración de la ventilación mecánica predice peores resultados funcionales a largo plazo tras una enfermedad crítica ⁶⁹, no detectaron una relación significativa con la disfunción ejecutiva en esta cohorte. Las duraciones de intubación después de COVID-19 han sido significativamente más largas que en síndromes previos de dificultad respiratoria aguda ⁷⁰, por lo que es posible que después de que un determinado umbral sea superado por los pacientes COVID-19, se

presenten déficits cognitivos independientemente de la duración de la intubación. A su egreso, la prevalencia de disfunción cognitiva es del 80% para los supervivientes del síndrome de dificultad respiratoria aguda ⁷¹. A los 3 meses, el 40% de los pacientes críticamente enfermos presentan al menos déficits cognitivos leves y el 26% presentan déficits cognitivos moderados ⁷². Evaluados en un promedio de 43 días después del ingreso, encontraron un porcentaje similar de pacientes con COVID-19 con deterioro leve y moderado. Siendo el hallazgo de déficits de funcionamiento ejecutivo predominantes también es consistente con disfunción ejecutiva conocida después de una enfermedad crítica ⁷³. Aunque hay similitudes con la literatura existente sobre la enfermedad crítica, hay factores exclusivos de COVID-19 que pueden aumentar el potencial de disfunción cognitiva a largo plazo. Los pacientes habían sido intubados y ventilados durante largos períodos y se ha demostrado que las complicaciones cerebrovasculares son comunes ⁷⁴.

Los procesos inflamatorios, la hipoxia, la desregulación del eje

adrenocortical hipotalámico, la coagulopatía y el daño orgánico también pueden contribuir a los déficits cognitivos observados ⁷⁵. Jacqueline H. Becker, Jenny J. Lin y colaboradores en un estudio de corte transversal analizaron información de datos entre abril de 2020 a mayo de 2021 de una cohorte de pacientes con COVID-19 que fueron seguidos por un registro del Sistema de Salud de Mount Sinaí. Se investigaron las tasas de deterioro cognitivo en sobrevivientes de COVID-19 que fueron tratados ambulatoriamente, en servicios de emergencia (DE) o en entornos hospitalarios. La evaluación cognitiva se realizó con: Número Intervalo hacia adelante (atención) y hacia atrás (memoria de trabajo), TMT Parte A y Parte B (velocidad de procesamiento y funcionamiento ejecutivo, respectivamente), fluencia fonética y semántica, y el Hopkins Verbal Learning Test- Revised (codificación de memoria, recuerdo y reconocimiento). Los déficits más destacados fueron la velocidad de procesamiento (18%, n = 133), el funcionamiento ejecutivo (16%, n = 118), la fluidez fonética (15%, n = 111) y la fluidez de categoría (20%, n = 148), la codificación de la

memoria (24%, n = 178) y la memoria de evocación (23%, n = 170); En los análisis ajustados, los pacientes hospitalizados tuvieron mayor probabilidad de presentar alteraciones en la atención (odds ratio [OR]: 2,8; IC95%: 1,3-5,9), funcionamiento ejecutivo (OR: 1,8; IC95%: 1,0-3,4), fluidez de categoría (OR: 3,0; IC95%: 1,7-5,2), codificación de memoria (OR: 2,3; IC95%: 1,3-4,1), y recuerdo (OR: 2,2; IC95%: 1,3-3,8) que los pacientes ambulatorios, contrariamente a los hallazgos de nuestra evaluación, realizada en pacientes tratados domiciliariamente. Los pacientes tratados en la DE tuvieron más probabilidades de presentar alteración de la fluidez de categoría (OR: 1,8; IC95%: 1,1-3,1) y codificación de la memoria (OR: 1,7; IC 95%: 1,0-3,0) que los tratados en el entorno ambulatorio. No se observaron diferencias significativas de deterioro en otros dominios entre grupos (Tabla 7) ⁷⁶.

Alemanno y sus colegas ⁷⁷ clasificaron con deterioro cognitivo al 19,6% de los pacientes como con déficit cognitivo basado en las puntuaciones totales de MMSE, y al 73,2% en las puntuaciones totales de MOCA. También reportaron

puntuaciones más altas en pacientes más jóvenes y, curiosamente, en aquellos que tuvieron la terapia de oxígeno/respiratoria más agresiva. Tres estudios evaluaron a pacientes con Batería de Evaluación Frontal (FAB) ^{78, 79, 80}, que evalúan diferentes aspectos de las funciones ejecutivas, como fluidez, inhibición, conceptualización y más. Los tres estudios encontraron resultados ejecutivos anormales, en diversos grados. Beaud et al. ⁷⁹ encontraron puntuaciones anormales en 8/13 pacientes (61%). Cuatro estudios encontraron deficiencias en tareas de fluidez y lenguaje. Beaud et al. ⁷⁹ encontraron déficits con fluidez léxica, mientras que tanto Almeria et al. ⁸¹ como Negrini et al. ⁸² encontraron puntuaciones patológicas de fluidez fonética en el 11% de los pacientes. Sin embargo, cuando se trata de fluidez semántica, Almería et al. ⁸¹ sólo encontraron que el 5,7% tenía deterioro, mientras que en nuestro estudio el 100 de los pacientes (14/14) presentaban baja fluidez tanto fonética como semántica.

La etiología del trastorno cognitivo posterior a la infección por SARS-CoV-2 es ciertamente multifactorial, pero los mecanismos

fisiopatológicos exactos que conducen a las consecuencias neurológicas y psiquiátricas de COVID-19 todavía no está claro. En las primeras infecciones por coronavirus, se describen los siguientes mecanismos neurotóxicos:

1. Neurotropismo y capacidad directa para entrar en las neuronas y las células gliales, lo que conduce a la disfunción neuronal y el daño (neuroinvasión), y en segundo lugar a la encefalitis. El virus puede llegar al SNC indirectamente a través de la barrera hematoencefálica y/o directamente por transmisión axonal a través de las neuronas olfativas ^{83, 84}.
2. Afección de los vasos sanguíneos cerebrales y coagulopatías causantes de accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos ^{85, 86}.
3. Consecuencias negativas secundarias de respuestas inflamatorias sistémicas excesivas, "tormenta de citoquinas" y disfunciones de órganos periféricos que afectan al cerebro ^{87, 88}.
4. Isquemia global secundaria a insuficiencia respiratoria, tratamiento respiratorio y síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA ⁸⁹.

Cognitive domain	Impaired (z score ≤1.5), No. (%)				Adjusted odds ratio (95% CI) ^a	
	Total (N = 740)	Outpatient (n = 379)	ED (n = 165)	Hospitalized (n = 196)	ED vs outpatient	Hospital vs outpatient
Attention	74 (10)	19 (5)	10 (6)	29 (15)	0.8 (0.3-2.0)	2.8 (1.3-5.9)
Working memory	74 (10)	30 (8)	17 (10)	29 (15)	1.0 (0.5-2.2)	1.7 (0.8-3.3)
Processing speed	133 (18)	57 (15)	21 (13)	55 (28)	0.7 (0.4-1.3)	1.4 (0.8-2.5)
Executive functioning	118 (16)	45 (12)	23 (14)	53 (27)	1.0 (0.5-1.8)	1.8 (1.0-3.4)
Phonemic fluency	111 (15)	42 (11)	25 (15)	39 (20)	0.9 (0.5-1.8)	1.5 (0.8-2.8)
Category fluency	148 (20)	49 (13)	35 (21)	69 (35)	1.8 (1.1-3.1)	3.0 (1.7-5.2)
Memory encoding	178 (24)	61 (16)	43 (26)	73 (37)	1.7 (1.0-3.0)	2.3 (1.3-4.1)
Memory recall	170 (23)	45 (12)	38 (23)	76 (39)	1.5 (0.9-2.6)	2.2 (1.3-3.8)
Memory recognition	74 (10)	34 (9)	20 (12)	25 (13)	1.5 (0.8-3.0)	1.1 (0.5-2.4)

Abbreviation: ED, emergency department.

^a Adjusted for race and ethnicity, smoking history, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared), comorbidities, and depressive symptoms.

JAMA Network Open. 2021;4(10):e2130645. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.30645

October 22, 2021

Tabla 7. Prevalencia de trastornos cognitivos posterior a la infección por SARS CoV2. Fuente: Jacqueline H. Becker, Jenny J. Lin y col.⁷⁶

Profile of cognitive, mood, and behavioural symptoms in patients with post-COVID-19 cognitive impairment (the most frequent symptoms are marked with asterisks).

Cognitive symptoms
Global cognitive function*Concentration*Memory*Working memory*Verbal episodic memory*Visual memory*Executive function*Sustained attention*Information processing speed*Visuospatial processing*Language
Affective symptoms
Anxiety*Depression*Post-traumatic stress disorder
Behavioural symptoms
IrritabilitySleep disorders
Other symptoms
Fatigue*

Tabla 8. Deterioro cognitivo post COVID-19.

Fuente: R. Daroische, M.S. Hemminghyth, T.H. Eilertsen, M.H. Breitve, L.J. Chwiszczuk⁹².

En cuanto al perfil cognitivo, la batería de evaluación aplicada incluyó pruebas diseñadas para permitir que los diferentes aspectos de la cognición se examinaran a gran escala. Los déficits afectaron múltiples pruebas, pero en diferentes grados. Al examinar a toda la población, los déficits fueron más pronunciados para los paradigmas que aprovechan funciones cognitivas como el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación espacial y la detección de objetivos. Estos resultados concuerdan con los informes de Long-COVID, donde la niebla cerebral (brain fog), dificulta para concentrarse y para encontrar las palabras correctas como comunes.

En este estudio se han identificado dificultades de atención y planificación, disminución de la velocidad de procesamiento de la información y déficits en la memoria a corto plazo, abstracción y orientación; otras alteraciones que incluyen anomia y dificultad para entender el lenguaje hablado y escrito, han sido más frecuentes entre los pacientes que requirieron ingreso en la UCI.⁹⁰ Los problemas lingüísticos pueden repercutir negativamente en la interacción

social de los pacientes y en su reincorporación al trabajo. Los estudios que realizan encuestas masivas en línea también reportan la función ejecutiva como el dominio cognitivo más severamente dañado en estos pacientes, aunque hasta el 50.5% de los pacientes reportan problemas de memoria a los 7 meses después de la infección aguda⁹¹ (Tabla 8)⁹².

CONCLUSIONES

En este trabajo se caracterizó epidemiológica y clínicamente un grupo de pacientes con cuadro clínico de COVID 19 que no requirieron hospitalización, tratados ambulatoriamente, que presentaron trastornos cognitivos. El principal déficit cognitivo encontrado consistió en la alteración de funciones ejecutivas: atención selectiva, capacidad para manejar interferencia, iniciación/inhibición, flexibilidad cognitiva, pensamiento abstracto, organización de secuencias, manejo del espacio y retención, más acentuados en quienes requirieron oxigenoterapia, aunque sin alcanzar significación estadística frente a quienes no requirieron de oxígeno. La fatiga, la astenia, los trastornos del sueño, la

ansiedad, y depresión, no influyeron en los resultados. Se concluye que uno de los síntomas de la infección COVID-19 inicial puede ser la niebla cerebral, la cual puede continuar durante semanas o meses, y luego se convierte en un síntoma de COVID largo.

La evidencia actual sugiere que las secuelas cognitivas son frecuentes después de COVID-19, incluso en casos leves que no requieren hospitalización o ingreso en la UCI. Estas alteraciones cognitivas incluyen disfunción ejecutiva y, en menor medida, deterioro de la memoria, que mejora progresivamente en la mayoría de los casos. No se ha establecido un tratamiento específico para estos pacientes, aunque se recomienda la estimulación cognitiva personalizada cuando los síntomas causan limitaciones funcionales.

Se deben realizar estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la prevalencia de deterioro cognitivo post-COVID-19, su impacto en los sistemas de salud pública y los recursos necesarios para tratar a estos pacientes. Esta información nos permitirá cuantificar el impacto global de estas secuelas

desde una perspectiva clínica, económica y laboral.

REFERENCIAS

1. Baig AM. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol.* 2021;93(5):2555-2556. doi: 10.1002/jmv.26624.
2. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Johannesson B, Pope R, Alwan NA. Why the patient-made term 'long Covid' is needed. *Wellcome Open Research;* 2020; 5:224. doi: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16307.1>
3. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426.
4. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
5. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020; 1;143(10):3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
6. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(8):889-891. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586

7. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268–2270.
8. von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet* 2020;395(10241):e109.
9. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382(26):2574–2576.
10. Woo MS, Malsy J, Pottgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020; 2 (2): fcaa205. doi:10.1093/braincomms/fcaa205
11. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168-175.
12. Roman M, Irwin MR. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression. *Brain Behav Immun.* 2020;83:7-21. doi:10.1016/j.bbi.2019.09.016
13. Raz, A., & Buhle, J. Typologies of attentional networks. *Nature Reviews Neuroscience.* 2006; 7: 367- 379. doi: 10.1038/nrn1903
14. Hampshire Adam, Trender William, Chamberlain Samuel R et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2021; 39:101044
15. Meppiel Elodie , Peiffer-Smadja Nathan , Maury Alexandra , Bekri Imen Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):458-466.
16. Sociedad Venezolana de Infectología. COVID 19: Abordaje terapéutico y recomendaciones. Consenso de recomendaciones terapéuticas y generales para el abordaje médico en adultos con COVID-19, con base en la evidencia científica. SVI [Internet] 30 septiembre de 2020 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view>
17. Circunvalación del hipocampo. Cuestionario de Reserva Cognitiva. Hipocampo.org [Internet] 2020 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.hipocampo.org/CRC.asp>
18. Circunvalación del hipocampo. Escala de Lawton y Brody. Hipocampo.org [Internet] 2020 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.hipocampo.org/lawton-brody.asp>
19. Circunvalación del hipocampo. Escala del deterioro global (GDS). Hipocampo.org [Internet] 2020 [Consultado el 30 de septiembre de

- 2021]. Disponible en: <https://www.hipocampo.org/reisberg.asp>
20. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Herramientas Clínicas Seen. Valoración de somnolencia - Escala de Epworth. SEEN [Internet] 2020 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.seen.es/herramientasClinicas/calculadoras/calculadoraValoracionSomnolencia.aspx>
21. Clínica del estilo de vida. Calidad el sueño de Pittsburgh. Cuestionario sobre calidad de sueño. CDEDV [Internet] 2020 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.jotform.com/es/form-templates/calidad-del-sueno-de-pittsburgh>
22. Sánchez Sigfrido. COVID-19: Manifestaciones neurológicas aisladas. Reporte de cinco casos. Revista de la Facultad de Medicina. 2021; 44 (1): 81-94.
23. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):50-58. doi: 10.1159/000335363.
24. Brochu Emilie Fortier, Morin Charles M. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep* 2014 Nov 1;37(11):1787-1798. doi: 10.5665/sleep.4172.
25. EDOC. Manual Escala de Ansiedad de Hamilton. EDOC [Internet] 2020 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://qdoc.tips/manual-escala-de-ansiedad-de-hamilton-pdf-free.html>
26. Fundación MF. Cuestionario para Depresión (DHQ9). FMF [Internet] 2020 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.fundacionmf.org.ar/visor-producto.php?cod_producto=3226
27. Almeida Osvaldo P , Hankey Graeme J , Yeap Bu B , Golledge Jonathan , Flicker Leon Depression as a risk factor for cognitive impairment in later life: the Health In Men cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* .2016 Apr;31(4):412-420. doi: 10.1002/gps.4347.
28. Gao Yuan ¹, Huang Changquan , Zhao Kexiang , Ma Louyan , Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(5):441-449. doi: 10.1002/gps.3845.
29. Shu Jun, Qiang Qiang, Yan Yuning, Wen Yang. Distinct Patterns of Brain Atrophy associated with Mild Behavioral Impairment in Cognitively Normal Elderly Adults. *Int J Med Sci*. 2021;18(13):2950-2956. doi: 10.7150/ijms.60810

30. Berrios GE. Feelings of fatigue and psychopathology: A conceptual history. *Compr Psychiatry*. 1990;31(2):140–151.
31. Sowa Nathaniel A, Bengtson Angela, Gaynes Bradley N, Pence Brian W. Predictors of depression recovery in HIV-infected individuals managed through measurement-based care in infectious disease clinics. *J Affect Disord*. 2016;192 (1):153-161. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.031.
32. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Síntomas de la Influenza y sus complicaciones. CDC [Internet] 2021 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm>
33. Racero I. Tinoco, Gómez N. Caro, Rodríguez Leal C., and Tinoco López E. Infecciones por el virus del Epstein Barr y citomegalovirus. *Medicine (Madr)*. 2014; 11(50): 2954-2964.. doi: 10.1016/S0304-5412(14)70722-X
34. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Hepatitis A. SVMI [Internet] 2021 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://svmi.web.ve/comunidad/hepatitis-A.php>
35. Jacobs Laurie G, Paleoudis Elli Gourn, Lesky-Di Bari Dineen, Nyirenda Themba, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One* 2020 Dec 11;15(12):e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882.
36. FSS. Escala de la Severidad de la Fatiga. FSS [Internet] 2021 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.sleepontario.com/docs/scales/FSS/FSS_Spanish.pdf
37. Aula Angelini. Astenia. *Psiquiatría.com* [Internet] 2022 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://psiquiatria.com/glosario/index.php?url=astenia>
38. Taquet M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8: 416-427. doi:10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
39. mocatest.org. Evaluación Cognitiva Montreal. *Catchon.org* [Internet] 2004 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://catchon.org/wp-content/uploads/2016/12/MoCA-Test-Spanish.pdf>
40. Navarro Aguilar Sara G, Alvarado Mimenza Alberto J, García Palacios Alberto A, Cruz Samudio Alejandra, Gutiérrez Gutiérrez Lidia A. Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2018; 47 (4): 237-243.

41. Pedraza Olga Lucía, Salazar Ana María, Sierra Fabio Alexander, Soler David. Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá. *Acta Médica Colombiana*. 2016; 41 (4). doi: <https://doi.org/10.36104/amc.2016.693>
42. Center-TBI. Trail Making Test. Center-TBI [Internet] 2004 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.center-tbi.eu/files/approved-translations/Spanish/SPANISH_TMT.pdf
43. Reitan, R. M. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958; 8: 271-276. doi: [10.2466/pms.1958.8.3.271](https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271)
44. Margulis, L. E., Squillace, M. R., y Ferreres, A. R. Baremo del Trail Making Test para Capital Federal y Gran Buenos Aires. *RACC*. 2018; 10 (3): 54-63.
45. Agrell A, Dehlin O. The clock-drawing test. *Age and Aging*. 1998; 27: 399-403.
46. Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test?. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000; 15: 548-61.
47. Rouleau I, Salmon DP, Butters N, Kennedy C, McGuire K. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn*.1992; 18: 70-87.
48. Aaron Smith. Test de Símbolos y Dígitos. Academia.org [Internet] 2000 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/36891345/Test_de_S%C3%ADmbolos_y_D%C3%ADgitos_Symbol_Digit Modalities_Test
49. Ramos-Galarza Carlos, Acosta-Rodas Pamela, Jadán-Guerrero Janio. Evaluación Neuropsicológica de la Atención: Test de Símbolos y Dígitos. *Rev. Ecuat. Neurol*. 2018; 27 (1): 30-33.
49. Charles Golden. Test de colores y palabras. Academia.org [Internet] 2000 [Consultado el 30 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/8930130/STROOP_Test_de_Colores_y_Palabras
51. <https://psicologiyamente.com/psicologia/test-de-stroop>
52. Butman Judtih, Allegri Ricardo F, Harris Paula, Drake Marina. Fluencia verbal en español. Datos normativos en Argentina. *Medicina*. 2000; 60(5): 561-564.
53. M. Chávez-Oliveros, Y. Rodríguez-Agudelo, I. Acosta-Castillo, N. García-Ramírez, G. Rojas de la Torre, A.L. Sosa-Ortiz. Semantic verbal fluency in elderly Mexican adults: reference values. *Neurología*. 2015; 30(4):189-194.
54. García-Herranz Sara, Díaz-Mardomingo María C. y Peraita

- Herminia. Evaluación y seguimiento del envejecimiento sano. y con deterioro cognitivo leve (DCL) a través del TAVEC. *Anales de psicología*. 2014;30 (1): 372-379. doi: <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.30.1.150711>
55. Visser P J, Verhey F R J , Hofman P A M, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):491-497. doi: 10.1136/jnnp.72.4.491.
56. Lies Clerx; Ineke A. van Rossum; Leah Burns; Dirk L. Knol; Philip Scheltens; Frans Verhey et al. Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*. 2013;34(8):2003-2013
57. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*. 2007;69(19):1859-1867. doi: 0.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7.
58. F.J. Carod-Artal . Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev. Neurol*. 2021;72:384-396. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>
59. Caitlyn Stulpin. Long COVID: A 'mysterious' syndrome with 'no clear pattern' of symptoms. *Healio.com* [Internet] 2021 [Consultado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.healio.com/news/infectious-disease/20210713/long-covid-a-mysterious-syndrome-with-no-clear-pattern-of-symptoms?>
60. Serrano, Raquel. 50 secuelas de la COVID 19. [Internet] 2021 [Consultado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.diariomedico.com › 50-s...>
61. Al-Aly, Z., Xie, Y. & Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021; 594: 259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
62. Advisory Group of the British Society for Immunology. Long-term Immunological Health Consequences of COVID-19. London: British Society for Immunology; 2020.
63. Figueroa, J. D. et al. Distinguishing between direct and indirect consequences of Covid-19. *Br. Med. J*. 2020; 369: m2377.
64. Townsend, E. COVID-19 policies in the UK and consequences for mental health. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7:1014-1015.
65. Tabacof Laura, Tosto-Mancuso Jenna. Post -acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life and participation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022; 101(1):48-52. doi: 10.1097/PHM.0000000000001910.

66. Gómez-Gallego M, Gómez-Amor J, Gómez-García J. Validación de la versión española de la escala QoL-AD en pacientes con enfermedad de Alzheimer, cuidadores y profesionales sanitarios *Neurología*. 2012;27(1):4-10. doi 10.1016/j.nrl.2011.03.006.
67. Jaywant Abhishek, Vanderlind W, Michael et al, Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19 *Neuropsychopharmacology*. 2021; 46:2235–2240. doi: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>
68. Brookes RL, Hollocks MJ, Khan U, Morris RG, Markus HS. The Brief Memory and Executive Test (BMET) for detecting vascular cognitive impairment in small vessel disease: a validation study. *BMC Med*. 2015;13:1–8.
69. Wilson ME, Barwise A, Heise KJ, Loftsgard TO, Dziadzko M, Cheville A, et al. Longterm return to functional baseline after mechanical ventilation in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:562–569.
70. Zilberberg MD, Nathanson BH, Ways J, Shorr AF. Characteristics, hospital course, and outcomes of patients requiring prolonged acute versus short-term mechanical ventilation in the United States, 2014-8. *Crit Care Med* 2020; 48:1587–1594.
71. Honarmand K, Lalli RS, Priestap F, Chen JL, McIntyre CW, Owen AM, et al. Natural history of cognitive impairment in critical illness survivors a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:193–201.
72. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl J Med*. 2013;369: 1306–1316.
73. Honarmand K, Lalli RS, Priestap F, Chen JL, McIntyre CW, Owen AM, et al. Natural history of cognitive impairment in critical illness survivors a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:193–201.
74. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the global COVID-19 stroke registry. *Stroke*. 2020;51:e254–e258.
75. Ladecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. 2020;183:16–27.
76. Becker Jacqueline H, Lin Jenny J et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*. 2021;4(10):e2130645. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.30645
77. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*.

- 2021;16:e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590
78. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, de Sire A, et al. Neuropsychological features of severe hospitalized coronavirus disease 2019 patients at clinical stability and clues for postacute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021; 102:155–8. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.376
79. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, Vaucher J, Bernard-Valnet R, Du Pasquier R, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92:567–568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173
80. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci.* 2021; 420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271
81. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health.* 2020; 9:100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163
82. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, de Sire A, et al. Neuropsychological features of severe hospitalized coronavirus disease 2019 patients at clinical stability and clues for postacute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021; 102:155–158. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.376
83. Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 198:106116. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106116
84. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021; 24:168–175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
85. Jackson JC, Hopkins RO, Miller RR, Gordon SM, Wheeler AP, Ely EW. Acute respiratory distress syndrome, sepsis, and cognitive decline: a review and case study. *South Med J.* 2009; 102:1150–1157. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181b6a592
86. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, et al. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Curr Neurovasc Res.* 2013; 10:247–255. doi: 10.2174/15672026113109990003
87. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017; 39:517–528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8
88. Clark IA, Vissel B. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge. *Semin*

Immunopathol. 2017;39:505-516. doi:
10.1007/s00281-017-0628-y

89. Jackson JC, Hopkins RO, Miller RR, Gordon SM, Wheeler AP, Ely EW. Acute respiratory distress syndrome, sepsis, and cognitive decline: a review and case study. *South Med J.* 2009;102:1150–1157. doi:

10.1097/SMJ.0b013e3181b6a592

90. Potential for cognitive communication impairment in COVID-19 survivors: a call to action for speech-language pathologists. *Am J Speech-Language Pathol.* 2020; 29:1821-1832. doi:

https://doi.org/10.1044/2020_AJSLP-20-00147

91. H.E. Davis, G.S. Assaf, L. McCorkell, H. Wei, R.J. Low, Y. Re'em, et al.

Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019. doi:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>

92. R. Daroische, M.S. Hemminghyth, T.H. Eilertsen, M.H. Breivte, L.J. Chwiszczuk. Cognitive impairment after COVID-19—a review on objective test data [Internet]. *Front Neurol.* 2021; 12:1238. doi:

<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00837> | Medline

CORRESPONDENCIA

Sigfrido Sánchez. Dirección: Centro Médico Integra. Teléfono: 04142829842. Dirección de correo electrónico: neurona06@gmail.com.