

Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible (UNIDES)



Facultad de ciencias médicas

Medicina y cirugía general

Informe final de investigación

Para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía General con el tema a estudio:

“Deterioro cognitivo en pacientes que sobrevivieron al COVID-19: una revisión sistemática”

Autores:

Br. Víctor Enrique Hernández Picado

Estudiante egresado

Br. William Guillermo Rivera Canales

Estudiante egresado

Tutor:

Dr. Jorge Luis Espinoza MD, PhD.

Médico y Cirujano

Especialista en Medicina de Emergencias

Subespecialidad en Hematología y Oncología

Managua, Nicaragua

Julio, 2022

Índice

I	Agradecimiento	I
II	Dedicatoria	II
III	Resumen	III
IV	Opinión del tutor clínico	IV
V	Introducción	1
VI	Planteamiento del problema	3
6.1	Pregunta general	4
6.1.1	¿Cuál es la importancia de identificar el Deterioro cognitivo entre los pacientes que sobrevivieron al COVID-19?	4
6.2	Preguntas específicas	4
6.2.1	¿Cuáles son las principales evidencias de daño cognitivo en pacientes que han sobrevivido COVID-19?	4
6.2.2	¿Cuáles son las estrategias para el diagnóstico de daño cognitivo en pacientes que han sobrevivido al COVID-19?	4
6.2.3	¿Cuál es la tasa de prevalencia del daño cognitivo en pacientes que han sobrevivido al COVID-19?	4
VII	Antecedentes	5
VIII	Justificación	7
IX	Objetivos	8
9.1	Objetivo general	8
9.1.1	Colectar, organizar y analizar la evidencia médica y científica sobre las posibles alteraciones cognitivas encontradas en pacientes que han sobrevivido a COVID-19 por medio de una revisión sistemática de la literatura	8
9.2	Objetivos específicos	8
9.2.1	Identificar las principales alteraciones cognitivas en pacientes que han sobrevivido a COVID-19	8
9.2.2	Conocer la frecuencia de las alteraciones en la función cognitiva en pacientes que han sobrevivido a COVID-19	8
9.2.3	Identificar las principales evidencias de daño cognitivo en pacientes que han sobrevivido a COVID-19	8
X	Marco teórico	9
10.1	¿Qué es la función cognitiva?	9

10.2	¿Cómo está controlada la función cognitiva a nivel cerebral?.....	9
10.3	Evaluación de las funciones cognitivas.....	10
10.3.1	Pruebas para evaluar las funciones cognitivas	10
10.3.2	Escala o prueba cognitiva de Montreal (MoCA).....	10
10.3.3	Mini examen del estado mental (MMSE).....	13
10.3.4	Otras pruebas utilizadas para valorar la función cognitiva.....	14
10.4	Enfermedades que pueden llegar a afectar la función cognitiva.....	15
10.4.1	Signos y síntomas de deterioro cognitivo.....	16
10.5	Aspectos fundamentales del SARS-Cov-2 (COVID 19)	16
10.5.1	¿Qué es el COVID 19?	16
10.5.2	Fisiopatología del SARS-Cov-2	17
10.5.3	Inicio del mecanismo de infección	18
10.5.4	Proteínas importantes del SARS-Cov-2	19
10.6	Epidemiología de COVID-19	19
10.6.1	Variantes del COVID 19	19
10.6.2	Esquema de clasificación según variantes de SARS-Cov-2.....	20
10.7	Neurobiología de la COVID-19: ¿cómo puede afectar el virus al cerebro?	21
10.7.1	Acción del virus dentro del sistema nervioso central	21
10.7.2	Manifestaciones psiquiátricas asociadas al coronavirus.....	21
XI	Diseño metodológico.....	23
XII	Resultados	25
XIII	Discusión y análisis.....	30
XIV	Conclusiones	34
XV	Recomendaciones.....	35
XVI	Bibliografía.....	36
XVII	Anexos	40
17.1	Anexo 1	40
17.1.1	Esquema de la función cognitiva.....	40
17.2	Anexo 2	40
17.2.1	Escala o prueba cognitiva de Montreal.....	40
17.2.2	Escala o prueba cognitiva de Montreal.....	41
17.2.3	Mini examen del estado mental	42

17.3	Anexo 3	43
17.3.1	Afección de la función cognitiva.....	43
17.3.2	Afección de la función cognitiva.....	43
17.4	Anexo 4	44
17.4.1	Estructura del COVID 19	44
17.4.2	Fisiopatología del COVID 19.....	44
17.5	Anexo 5	45
17.5.1	Esquema de clasificación según las variantes del SARS-Cov-2	45
17.6	Anexo 6	46
17.6.1	Diseño metodológico.....	46
17.7	Anexo 7	47
17.7.1	Porcentaje de hombres y mujeres, número de pacientes y rango de edades de estudios incluidos	47
17.7.2	Estudios incluidos y sus hallazgos	47

I Agradecimiento

Primeramente, a Dios por brindarnos la sabiduría y entendimiento, a nuestros docentes por guiarnos y brindarnos las herramientas necesarias para salir adelante, a nuestros familiares y amigos que nos dieron apoyo incondicional y por último y no menos importante a nuestro tutor que nos orientó con gran amabilidad, paciencia y dedicación.

II Dedicatoria

A Dios siendo nuestro dador de vida, y que nos permitió culminar nuestra formación académica

A nuestros padres y tutores que con su sacrificio y esfuerzo nos ayudaron a cumplir nuestra meta

A nuestros docentes que siempre hicieron su mejor esfuerzo para trasmitirnos el conocimiento necesario

A nuestra alma mater por brindarnos educación y formación de calidad

A la memoria de quienes nos alentaron a ser mejores cada día y que lamentablemente no están físicamente presentes

III Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad contagiosa causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) cuyas manifestaciones clínicas son variables, que van desde síntomas respiratorios leves hasta enfermedad grave con neumonía y falla sistémica múltiple y aunque la mayoría de las pacientes se recuperan completamente después de la fase aguda del COVID-19, algunos pacientes continúan experimentando manifestaciones clínicas variadas, tal como fatiga, insomnio, cefalea entre otros, aun meses después de la recuperación. La evidencia acumulada indica que además una importante proporción de pacientes que sobrevivieron al COVID-19 presentan algún grado de daño en ciertas funciones cognitivas. En este estudio se realizó una revisión sistemática de las publicaciones en que se han documentado o investigado las alteraciones cognitivas entre los sobrevivientes de COVID-19. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed de artículos publicados hasta el 30 de octubre de 2021, utilizando palabras claves específicas y criterios de selección basado en los postulados “PRISMA” para la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se identificaron nueve estudios (1.511 sujetos). De ellos, dos estudios fueron realizados en EE. UU, dos en España y un estudio de China, Austria, Italia, Brasil y el Reino Unido. No encontramos estudios realizados en países latinoamericanos. Los informes indican que un gran porcentaje de pacientes que sufrieron COVID-19 manifiestan alteraciones en la función cognitiva, especialmente a nivel de la cognición visoespacial, lenguaje y la memoria verbal. Otros trastornos neurocognitivos como síntomas depresivos, ansiedad y sueño fueron también reportados en algunos estudios. Además, algunas alteraciones cognitivas estaban presentes varios meses después de que los pacientes habían superado la infección aguda, inclusive entre pacientes que habían tenido una infección leve. La mayoría de los estudios fueron observacionales, sin embargo, en dos pequeños estudios (uno prospectivo y otro retrospectivo), los investigadores evaluaron el impacto de la rehabilitación temprana en las secuelas cognitivas del COVID-19 y ambos estudios observaron que los sujetos con COVID-19 que recibieron terapia de rehabilitación por un equipo multidisciplinario de terapeutas, sin embargo, los resultados fueron inconcluyentes. Aunque todos los estudios reportaron que las alteraciones cognitivas en los sobrevivientes de COVID-19 son relativamente frecuentes, aun se necesitan más estudios para elucidar la fisiopatología de estos trastornos, así como para definir los factores de riesgo y sobre todo determinar los efectos a largo plazo del COVID-19 en las funciones cognitivas.

IV Opinión del tutor clínico

Las manifestaciones clínicas del COVID-19 varían desde síntomas leves hasta cuadros severos y aunque la mayoría de las pacientes se recuperan de la fase aguda de la enfermedad, algunas personas, continúan experimentando una variedad de efectos a largo plazo, como fatiga, insomnio, depresión, etc. durante semanas o meses después de la recuperación, una condición llamada “COVID prolongado”. De manera que para muchos pacientes con COVID-19, sobrevivir al virus puede ser solo el comienzo de un largo, tortuoso e incierto proceso de recuperación. Algunos pacientes, incluso entre aquellos que se recuperan de infecciones leves, presentan un cuadro de “COVID prolongado” conocido como "niebla mental" (del inglés “brain fog”) que se manifiesta como problemas para recordar eventos recientes y problemas para retener y manipular información, así como una disminución en la velocidad de procesamiento de la información. Este cuadro clínico y otras manifestaciones neurológicas complejas constituyen el abanico de alteraciones cognitivas asociadas al COVID-19.

En este estudio, Hernández-Picado y Rivera-Canales realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados hasta el día 30 de octubre del año 2021 sobre las alteraciones cognitivas asociadas al COVID-19. Para ello se siguieron los postulados y recomendaciones PRISMA que constituyen la metodología estándar para este tipo de estudios. Los datos obtenidos y sistemáticamente organizados en esta monografía son muy interesantes, no solo porque reflejan la alta frecuencia del problema, sino porque además documentan que las alteraciones cognitivas se producen en individuos de distintas edades, diverso origen étnico y que pueden ocurrir aún en personas que presentaron un COVID-19 leve. El estudio de Hernández-Picado y Rivera-Canales ha cumplido sus objetivos y por tratarse de un tema actual y de mucha importancia a nivel de salud pública tiene un altísimo potencial para ser publicado en una revista internacional, el cual sería el próximo objetivo por cumplir.

En la actualidad se continúan realizando investigaciones sobre este tema, especialmente estudios para indagar los efectos a largo plazo de la enfermedad y al momento de escribir este texto, nuevos hallazgos sobre las características clínicas de esta entidad, así como sobre los factores de riesgo y sobre la fisiopatología de estas complicaciones a largo plazo están siendo publicados. Por ejemplo, un estudio de la Universidad de California-San Francisco revela que la “niebla mental” podría ser resultado de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo causadas por el virus, al igual que ocurren con otras enfermedades que atacan el cerebro. Si bien esto es solo un comienzo, este trabajo es un primer paso importante para comprender los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 afecta el cerebro humano.

Atentamente

Jorge Luis Espinoza

Hematología y Oncología.

V Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una patología contagiosa causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El primer caso conocido se identificó en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y desde entonces la enfermedad se ha extendido por todo el mundo, lo que ha llevado a la pandemia de COVID-19 en curso, también conocida como pandemia de coronavirus (1).

Al menos un tercio de las personas infectadas con SARS-CoV-2 no desarrollan síntomas notables y estos portadores asintomáticos tienden a no hacerse la prueba y pueden propagar la enfermedad. Entre aquellos con manifestaciones clínicas, los síntomas varían desde síntomas leves hasta una enfermedad grave. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos, dolor de cabeza, fatiga, dificultad para respirar y pérdida del olfato y el gusto. Los síntomas pueden comenzar de uno a catorce días después de la exposición al virus y entre aquellos que desarrollan síntomas notables, el 81% desarrolla solo síntomas leves a moderados (hasta neumonía leve), mientras que el 14% desarrolla síntomas graves (disnea, hipoxia o más de 50 % de afectación pulmonar en la imagen) y el 5% de los pacientes sufren síntomas críticos (insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica). El tiempo entre la aparición de los síntomas y la muerte suele oscilar entre 6 y 41 días, por lo general alrededor de 14 días (2).

Al 14 de noviembre de 2021, se han atribuido más de 5,09 millones de muertes al COVID-19. Las personas con mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 tienden a ser aquellas con afecciones subyacentes, como aquellas con un sistema inmunológico debilitado, problemas cardíacos o pulmonares graves, obesidad severa o personas de edad avanzada (incluidas las personas de 65 años o más) (3). La mayoría de las personas se recuperan de la fase aguda de la enfermedad; sin embargo, algunas personas continúan experimentando una variedad de efectos, como fatiga, durante meses después de la recuperación, una condición llamada COVID prolongada; Se ha observado daño a largo plazo a los órganos (3). Paralelamente, los estudios de casos han proporcionado evidencia de que los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar una variedad de complicaciones neurológicas, incluidas las derivadas de accidentes cerebrovasculares, encefalopatías, microhemorragias y respuestas autoinmunes (4).

Las posibles consecuencias neurológicas del COVID-19 aún no se conocen del todo, aunque se espera que, debido a la hipoxia, la sepsis y la activación excesiva del sistema inmunológico en el cerebro, algunos pacientes puedan sufrir daño neurológico con distintas consecuencias neurológicas, psicológicas y psiquiátricas. Además, algunos médicos han informado que muchos pacientes que sobrevivieron al COVID-19 presentan distintos grados de deterioro cognitivo. De hecho, los problemas cognitivos en aquellos que han requerido una estancia hospitalaria prolongada, especialmente en cuidados intensivos y mecánicos, están bien documentados, aunque también se han reportado alteraciones cognitivas entre aquellos con síntomas más leves (5).

Algunos estudios han estimado dichas asociaciones utilizando principalmente estudios retrospectivos, aunque también se han informado algunos estudios prospectivos con datos cognitivos longitudinales posteriores al COVID-19 (6).

Aquí, realizamos un análisis sistemático de publicaciones que reportan la evaluación cognitiva en individuos que se han recuperado de COVID-19 en busca de déficits cognitivos objetivos como: atención, memoria de trabajo, resolución de problemas y procesamiento emocional provocados por la enfermedad. Algunos estudios también determinaron si el alcance y / o la naturaleza del déficit cognitivo se relacionó con la gravedad de los síntomas respiratorios según el nivel de asistencia médica, la verificación positiva de la infección mediante una prueba biológica o el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad.

VI Planteamiento del problema

El inicio de la pandemia ha planteado un desafío importante para los sistemas de salud a nivel mundial ya que la gravedad del COVID 19 está asociada a un conjunto típico de síntomas clínicos, hasta el punto de que se han propuesto por organizaciones internacionales tales como la OMS, categorizar esta enfermedad infecciosa como enfermedad leve neumonía COVID-19 y COVID-19 crítico en dependencia a los hallazgos físicos y clínicos de cada paciente(7).

El 30 de enero de 2020 la OMS declaró una emergencia mundial por el brote de COVID 19 en Wuhan China. En febrero de ese mismo año se reconoció que el SARS-CoV-2 tenía potencial para extenderse a nivel mundial y ocasionar una pandemia. Posteriormente el 11 de marzo el COVID-19 fue catalogado como pandemia por la organización mundial de la salud (OMS) (8).

La evidencia hasta la fecha ha intentado definir la enfermedad aguda por COVID-19, pero informes recientes han comenzado a describir síntomas persistentes que se extienden más allá del periodo inicial de la enfermedad. Los datos han revelado que posterior a la fase aguda, además de síntomas respiratorios, se presentan daños a diferentes niveles: cardiovascular, neurológico o inmunológico, además se ha descrito un efecto perjudicial sobre la salud mental (9).

A nivel mundial existe una creciente evidencia de que las personas que padecieron COVID-19, pueden tener síntomas más allá de la enfermedad, en los cuales destacan estudios que revelan que puede existir un deterioro significativo en la función cognitiva, incluso coloquialmente se ha denominado como una “niebla mental” donde los pacientes experimentan síntomas psicológicos amplios que informan los propios individuos como pérdida de energía, problemas para concentrarse, pérdida de memoria, desorientación y dificultad para encontrar las palabras adecuadas (10).

A pesar de que existen datos limitados sobre la función cognitiva en pacientes que han sufrido la fase aguda de COVID-19, los informes de trastornos prolongados de pérdida de memoria y fatiga se han agregado a la rúbrica de síndrome post COVID. Debido a que se sabe poco sobre su prevalencia o su fisiopatología se ha comenzado a indagar en el tema, incluso a nivel del continente americano ya existen estudios que revelan la problemática antes mencionada (11).

Lamentablemente a través de esta revisión no encontramos estudios realizados a nivel regional o a nivel local que revelen información fidedigna acerca del daño causado por el denominado síndrome post COVID con respecto a la función cognitiva en nuestro medio.

6.1 Pregunta general

6.1.1 ¿Cuál es la importancia de identificar el Deterioro cognitivo entre los pacientes que sobrevivieron al COVID-19?

6.2 Preguntas específicas

6.2.1 ¿Cuáles son las principales evidencias de daño cognitivo en pacientes que han sobrevivido COVID-19?

6.2.2 ¿Cuáles son las estrategias para el diagnóstico de daño cognitivo en pacientes que han sobrevivido al COVID-19?

6.2.3 ¿Cuál es la tasa de prevalencia del daño cognitivo en pacientes que han sobrevivido al COVID-19?

VII Antecedentes

El presente estudio busca resaltar la importancia de identificar el deterioro cognitivo en pacientes sobrevivientes de COVID 19 independientemente la gravedad con la que cada persona haya cursado la enfermedad. Casi a nivel mundial se está estudiando el sin número de complicaciones relacionadas al COVID 19 por lo que estudios de relevancia científica que hablen del deterioro cognitivo no se han hecho esperar.

Muchos autores ya están sumando esfuerzos para poder recopilar la información suficiente sobre este tema. Un estudio de Felicia Ceban et al (12). Nos hablan de que una proporción de personas experimentan fatiga persistente acompañado de deterioro cognitivo después de la resolución del COVID-19 agudo y que la frecuencia de estos síntomas puede ir en aumento si no se le da la importancia y atención necesaria (12).

Otro estudio realizado en China por Yu Hui Liu et al (13). Establecen que la infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 se asocia con alto riesgo de deterioro cognitivo a largo plazo en personas de edad avanzada, por lo que los pacientes con COVID-19 deben ser monitoreados intensamente para detectar un posterior daño cognitivo meses después de la recuperación independientemente la gravedad de la infección (13).

Un estudio de carácter transversal realizado en un hospital de Kuwait nos habla sobre la vulnerabilidad de los pacientes con demencia ante el COVID-19, en el cual se llegó a la conclusión de que existe un rápido deterioro cognitivo en este tipo de pacientes en el periodo confinamiento, los pacientes estudiados presentaron no solo deterioro mental, sino que también se vieron afectados física y socialmente durante la crisis infecciosa y posterior a ella (14).

En el Reino Unido se realizó un estudio donde se asocian los procesos inflamatorios durante la infección de COVID-19 y el daño cerebral a corto, mediano y largo plazo incluido el deterioro cognitivo. En dicho estudio llegaron a la conclusión de que las complicaciones del COVID-19 a nivel del sistema nervioso y vascular cerebral están emergiendo como complicaciones importantes (15).

A nivel sudamericano también ya se ha estudiado el tema con relación a la deficiencia cognitiva en sobrevivientes al COVID 19 y es que en Argentina se realizó un estudio el cual nos habla de que las alteraciones en el funcionamiento del cerebro, especialmente en las regiones asociadas con la cognición, pueden resultar de la infección por COVID-19, ya que la infección cerebral por SARS-CoV-2 produce cambios patológicos agudos y crónicos lo que puede llegar el curso clínico de enfermedades neurodegenerativas tales como, Parkinson y Alzheimer. También se resalta en el estudio que la enfermedad por SARS-CoV-2 está estrechamente relacionada a enfermedades mentales, donde se observa en mayor medida la depresión (16).

Lamentablemente a nivel regional y nacional no hemos encontrado estudios que cumplan con nuestros criterios de inclusión o que realmente tengan un aporte científico importante para lograr ser incluidos en nuestra revisión sistemática.

VIII Justificación

La experiencia clínica y ciertos reportes médicos sugieren que algunos pacientes que se recuperaron de COVID19 presentan algunas alteraciones cognitivas. Nuestro interés era conocer si realmente hay evidencias clínicas y científicas que sustenten esas observaciones, sin embargo, debido a las dificultades en obtener datos primarios en pacientes de Nicaragua, decidimos hacer una revisión sistemática de la literatura internacional sobre el tema

IX Objetivos

9.1 Objetivo general

- 9.1.1 Colectar, organizar y analizar la evidencia médica y científica sobre las posibles alteraciones cognitivas encontradas en pacientes que han sobrevivido a COVID-19 por medio de una revisión sistemática de la literatura.

9.2 Objetivos específicos

- 9.2.1 Identificar las principales alteraciones cognitivas en pacientes que han sobrevivido a COVID-19
- 9.2.2 Conocer la frecuencia de las alteraciones en la función cognitiva en pacientes que han sobrevivido a COVID-19
- 9.2.3 Identificar las principales evidencias de daño cognitivo en pacientes que han sobrevivido a COVID-19
- 8.2.3 Identificar los posibles factores de riesgo a sufrir alteraciones cognitivas en los sujetos que sufrieron COVID-19

X Marco teórico

10.1 ¿Qué es la función cognitiva?

Los procesos cognitivos incluyen una variedad de funciones tales como la atención, memoria, percepción, lenguaje y capacidad para solucionar problemas y cada una de estas posee una secuencia continua de desarrollo que se correlaciona con la maduración del sistema nervioso central (17).

Por lo tanto, la función cognitiva se define como procesos fundamentales desarrollados por el sistema nervioso central tales como la coordinación de movimientos de alto nivel (atención, gnosias, praxias), también están incluidos el razonamiento, la flexibilidad mental, funciones ejecutivas, la memoria y el lenguaje. No obstante, la lectura, la escritura y el cálculo no son funciones cognitivas innatas, pero gracias a las otras cualidades somos capaces de aprenderlas y las convertimos en habilidades obtenidas en forma de aprendizaje (17).

10.2 ¿Cómo está controlada la función cognitiva a nivel cerebral?

La actividad cognitiva esta facilitada por un conjunto de funciones que son ejecutadas esencialmente por el sistema de control ejecutivo, el cual está comprendido por cuatro dominios distintos e interrelacionados entre sí: flexibilidad cognitiva, establecimiento de metas, control atencional y procesamiento de la información (18).

Evaluación neuropsicológica de procesos cognitivos en niños de siete años de edad nacidos pretérmino

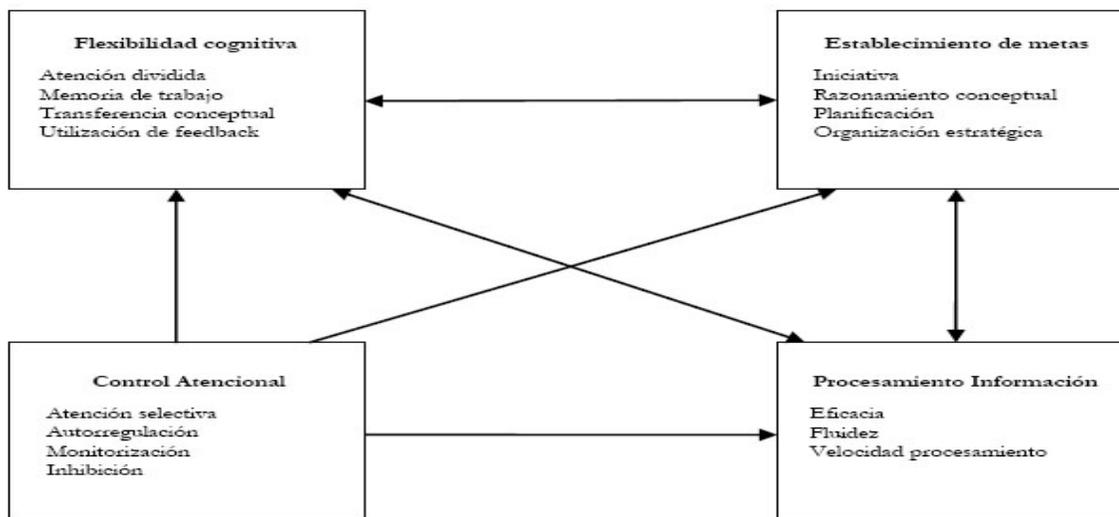


Figura 1. Sistema de Control Ejecutivo (Anderson 2002, 2008).

A lo largo de las investigaciones, diversos estudios han mostrado una organización jerárquica de la corteza cerebral que sugieren que las áreas prefrontales son la base neurológica de estas funciones. Con respecto al desarrollo se ha demostrado que existen diferentes fases: entre 6 y 8 años capacidades de planificación y organización, entre 12 y 14 años se define el control inhibitorio y las funciones como flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo o la resolución de problemas complejos se terminan de desarrollar hasta el periodo comprendido entre los 15 y 19 años (18).

10.3 Evaluación de las funciones cognitivas

Para evaluar las funciones cognitivas es necesario utilizar ciertas pruebas que determinen el buen funcionamiento de los procesos cerebrales que dan origen a la cognición. Hay que tener en cuenta que las pruebas cognitivas no indican la causa específica del deterioro, pero son útiles para diagnosticar y tratar este tipo de trastornos (19).

Existen diferentes tipos de pruebas cognitivas que miden las funciones mentales mediante una serie de preguntas o tareas simples y están diseñadas para medir funciones mentales como la memoria, lenguaje o capacidad de reconocer objetos (19).

10.3.1 Pruebas para evaluar las funciones cognitivas

Como ejemplo de este tipo de pruebas tenemos a: evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) que se ejecuta en un rango de entre 10 y 15 minutos donde el individuo debe memorizar una lista corta de palabras, identificar una imagen de un animal y copiar el dibujo de una forma u objeto (20).

Otra evaluación es la del Mini examen del estado mental (MMSE) que consta en una prueba de 7 a 10 minutos que incluye nombrar la fecha del día, contar hacia atrás e identificar objetos de la vida diaria (20).

También podemos utilizar la prueba de Mini-Cog, esta prueba tiene un rango de tiempo de entre 3 y 5 minutos donde el sujeto a estudio debe recordar una lista de objetos de tres palabras y dibujar un reloj. Todas estas pruebas son medidas por medio de una puntuación final la cual es determinada según las respuestas que el paciente otorgue (19).

10.3.2 Escala o prueba cognitiva de Montreal (MoCA)

Esta escala ha sido utilizada para identificar las disfunciones cognitivas leves y examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación. La puntuación total es obtenida a partir

de la sumatoria según las respuestas otorgadas por el paciente y se suman al final de la hoja de evaluación y una puntuación igual o superior a 26 se considera normal (21).

Palabra correcta	Pista de categoría	Elección múltiple
ROSTRO	parte del cuerpo	nariz, rostro, mano (hombro, pierna)
SEDA	tipo de tela	tela vaquera, seda, algodón (nylon, terciopelo)
TEMPLO	tipo de edificio	templo, escuela, hospital (biblioteca, tienda)
CLAVEL	tipo de flor	rosa, clavel, tulipán (azucena, margarita)
ROJO	color	rojo, azul, verde (amarillo, morado)

* Las palabras entre paréntesis se usarán si el paciente menciona una o dos de las respuestas de elección múltiple cuando se le dé la pista de la categoría.

Puntuación. Para determinar el MIS (que es una subpuntuación), el examinador asignará puntos según el tipo de recuerdo (véase tabla más abajo). El uso de las pistas proporciona información clínica sobre la naturaleza de los déficits de memoria. Cuando se trata de déficits de memoria a causa de un recuerdo fallido, el rendimiento puede mejorarse gracias a las pistas. Cuando se trata de déficits de memoria a causa de fallos de codificación, las pistas no mejoran el rendimiento.

Puntuación MIS				Total
Número de palabras recordadas espontáneamente	...	multiplicado por	3	...
Número de palabras recordadas con una pista de la categoría	...	multiplicado por	2	...
Número de palabras recordadas con pistas de elección múltiple	...	multiplicado por	1	...
Total MIS (sumar todos los puntos)				—/15

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA®)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Versión 8.1 Spanis(Spain)

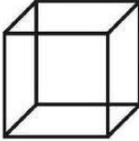
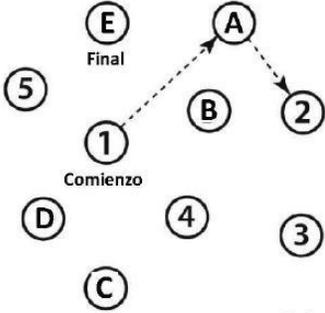
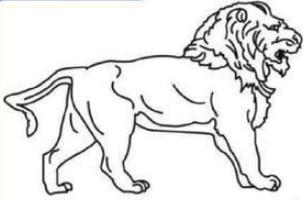
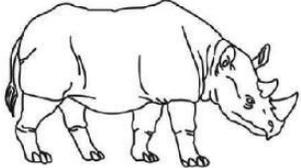
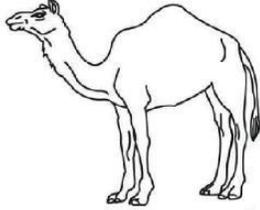
Nombre: _____

Fecha de nacimiento: _____

Nivel de estudios: _____

FECHA: _____

Sexo: _____

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA			Copiar el cubo <input type="checkbox"/>	Dibujar un RELOJ (Once y diez) (3 puntos)					PUNTOS _____/5				
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Contorno Números Agujas				
IDENTIFICACIÓN													
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____/3		
MEMORIA	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.			ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	NINGÚN PUNTO				
	1º INTENTO												
	2º INTENTO												
ATENCIÓN	Lea la serie de números (1 número/seg.)			El paciente debe repetirlos en el mismo orden.			<input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4						
				El paciente debe repetirlos en orden inverso.			<input type="checkbox"/> 7 4 2						
	Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.						<input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B						
	Restar de 7 en 7 empezando desde 100.			<input type="checkbox"/> 93	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65	_____/3				
				4 o 5 restas correctas: 3 puntos, 2 o 3 restas correctas: 2 puntos, 1 resta correcta: 1 punto, 0 restas correctas: 0 puntos									
LENGUAJE	Repetir: Solo sé que le toca a Juan ayudar hoy.			<input type="checkbox"/>									
	El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación.			<input type="checkbox"/>									
	Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "F" en 1 minuto.			<input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palabras)									
ABSTRACCIÓN	Semejanza entre: p. ej. plátano-naranja = fruta			<input type="checkbox"/> tren-bicicleta			<input type="checkbox"/> reloj-regla			_____/2			
RECUERDO DIFERIDO	(MIS)	Debe recordar las palabras SIN DARLE PISTAS			ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	_____/5		
	X3				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	X2	Pista de categoría											
	X1	Pista de elección múltiple								MIS = _____ / 15			
ORIENTACIÓN	<input type="checkbox"/> Fecha		<input type="checkbox"/> Mes		<input type="checkbox"/> Año		<input type="checkbox"/> Día de la semana		<input type="checkbox"/> Lugar		<input type="checkbox"/> Localidad		_____/6
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org				MIS: _____ /15		(Normal ≥ 26/30)						TOTAL _____/30	
Administrado por: _____				Se requiere formación y certificado para garantizar la exactitud.		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios						_____/30	



10.3.3 Mini examen del estado mental (MMSE)

Esta prueba se hace para verificar las facultades de pensamiento de una persona y determinar si cualquier problema está mejorando o empeorando y se denomina examen o prueba neurocognitiva. Se realiza haciéndole muchas preguntas al sujeto a estudio y se puntúa como máximo un total de 30 puntos y los ítems están agrupados en 5 apartados que comprueban orientación, memoria inmediata, atención y cálculo, recuerdo diferido, lenguaje y construcción (22).



“MINI EXAMEN DEL ESTADO MENTAL (FOLSTEIN)”

Nombre: Edad:.....

Grado alcanzado:.....

1. **ORIENTACIÓN DEL TIEMPO (5 Puntos)**
Día (), Fecha (), Mes (), Año (), Estación del año () =
 - **ORIENTACIÓN DEL ESPACIO (5 Puntos)**
Lugar de entrevista (), Hospital (), Ciudad ()
Provincia (), País () =
 2. **REGISTRO DE TRES PALABRAS (3 PUNTOS)**
Casa (), zapato (), papel () =
 3. **ATENCIÓN Y CALCULO (5 Puntos)**
Pedirle que reste 7 al 100 y así sucesivamente. Por cada acierto un punto, hasta 5 aciertos correctos =
 4. **RECALL LAS PALABRAS (3 Puntos)**
Repetir las tres palabras que aprendió anteriormente. Un punto por cada acierto. =
 5. **NOMINACIÓN (2 Puntos)**
Mostrar 2 objetos y pedirle que los nombre. Un punto por cada acierto =
 6. **COMPRESIÓN (3 Puntos)**
Dar una orden: tome un papel con su mano, dóblelo y póngalo en el piso, un punto por cada orden acatada =
 7. **REPETICIÓN (1 Punto)**
Pedirle al paciente que repita la siguiente frase “El Fran tiene frutillas y frambuesas” =
 8. **LECTURA (1 Puntos)**
Pedirle que lea una orden y la ejecute” cierre los ojos”. Solo repetirle una sola vez =
 9. **ESCRITURA (1 Punto)**
Pedirle que escriba una simple oración con sujeto y predicado =
 10. **DIBUJO (1 Punto)**
Pedirle que copie un dibujo simple (dos pentágonos cruzados, el cruce tiene 4 lados). Se considera correcto si los pentágonos tienen 5 lados cada uno y el cruce 4 lados =
- > **Puntaje total =**

Según la puntuación obtenida el grado de deterioro que establece esta prueba es el siguiente: entre 30 y 27 puntos se considera que no existe deterioro cognitivo, entre 26 y 25 puntos podemos decir que existen dudas o pudiera existir un posible deterioro cognitivo y entre 14 y 10 puntos se considera como deterioro cognitivo leve a moderado (23).

10.3.4 Otras pruebas utilizadas para valorar la función cognitiva

Prueba de creación de senderos (TMT), Prueba de codificación de señales (SCT), Prueba de rendimiento continuo (CPT) y Prueba de alcance digital (DST)

El TMT examina las trayectorias del escaneo y movimientos visuales, lo que refleja la velocidad de procesamiento de la información de los sujetos. Se requiere que los participantes dibujen rápidamente líneas para conectar círculos numerados consecutivamente en orden ascendente. La finalización de la tarea se mide en segundos. en el iPad La duración de la prueba se establece en 300 s, y se registra el número de errores, así como el tiempo necesario para completar la prueba. Se solicita a cualquier sujeto que se detenga a mitad de camino que continúe la prueba por el resto de la duración de la prueba. Si no se completa dentro del límite de tiempo, se registra como un error.

El SCT se utiliza para investigar la percepción visual, el escaneo visual, el movimiento ocular y la memoria. Esta prueba requiere que los participantes comparen la plantilla estándar, seleccionen números que estén emparejados con diferentes símbolos y llenen los espacios. La puntuación de la prueba se calcula restando el número de errores del número de entradas correctas completadas en 90 s. Los números se rellenan en el iPad en 90 s y se registran los resultados. Cada entrada correcta recibe un punto, y la puntuación máxima es de 110 puntos.

El CPT mide la atención continua y selectiva, y el impulso. Se divide en 3 partes. Primero (CPT 1), se muestra al sujeto una serie de imágenes de animales y se espera que haga clic en el botón "Igual" si dos imágenes sucesivas son similares. En la segunda parte (CPT 2), se muestra un par de imágenes de animales y se espera que el sujeto haga clic en el botón "Igual" si dos pares de imágenes sucesivas son similares. En la parte tres (CPT 3), la cantidad de imágenes de animales que se muestran por vista es tres y las instrucciones de prueba son similares a las partes anteriores. Esta prueba mide la tasa de detección correcta, la tasa de detección de errores, la tasa de detección perdida y el tiempo de respuesta promedio de las tres partes. Los resultados se registran en el iPad.

El DST se centra en la concentración, la memoria instantánea y la resistencia a la interferencia de la información. Estos incluyen las pruebas de conteo hacia adelante y hacia atrás, donde un iPad lee una serie de números al participante de la prueba. Luego, se requiere que los participantes repitan estos números en el mismo orden o en orden inverso. Se otorga un punto por cada prueba aprobada y cero por una prueba fallida. Las puntuaciones más altas en la prueba de conteo hacia adelante y la prueba de conteo hacia atrás son 16 y 14 puntos, respectivamente. Por lo tanto, la puntuación total más alta es de 30 puntos.

La Escala Mental de la Cruz Roja (RCMS) varía de 0 (sin deterioro cognitivo) a 5 (deterioro cognitivo severo), considerando una puntuación ≥ 2 como presencia de demencia.

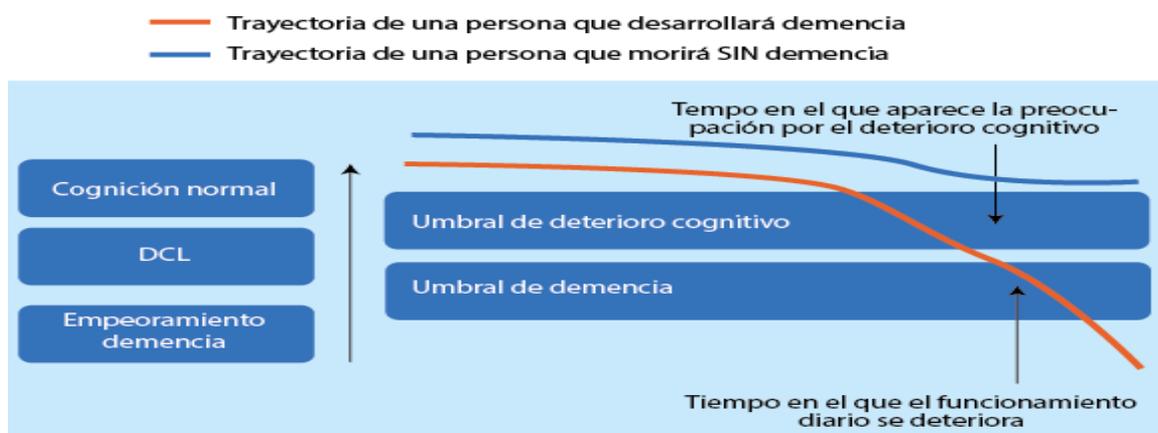
10.4 Enfermedades que pueden llegar a afectar la función cognitiva

El deterioro cognitivo está relacionado a muchas causas, en su mayoría se asocia a personas de la tercera edad, y el envejecimiento poblacional a nivel mundial ha aumentado la tasa de enfermedades neurodegenerativas las cuales han presentado un verdadero desafío para el sistema de salud a nivel mundial (24).

Existe el deterioro cognitivo leve el cual es un estado en donde las personas presentan problemas de memoria mayor a la esperada durante el envejecimiento sin afectar el desarrollo de actividades de la vida diaria. Por otro lado, en el caso de las demencias, síndrome mayormente de naturaleza crónica o prolongada de naturaleza agresiva y progresiva las cuales son causadas por enfermedades cerebrales que afectan la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la habilidad de realizar actividades de la vida diaria (24).

Las personas que presentan un mayor rendimiento cognitivo global en los análisis iniciales presentan menos posibilidades de desarrollar demencia tipo Alzheimer, mientras que sujetos de la quinta década en adelante que presenten una baja puntuación en mediciones cognitivas aumentan el riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer (25).

El deterioro cognitivo está ligado a enfermedades crónicas tales como la Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, obesidad e inclusive hasta el cáncer según a como lo apunta la evidencia científica, pero a pesar de los diferentes estudios que lo demuestren estos no son las principales causas. A como se mencionó anteriormente la vejez es la causa principal de los trastornos cognitivos y está más frecuentemente relacionado a trastornos como el delirio, la amnesia, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, eventos cerebrovasculares y la enfermedad de Parkinson (25).



10.4.1 Signos y síntomas de deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo denominado leve es un estado intermedio entre el denominado deterioro cognitivo que se espera por la edad justificado como fisiológico y normal, mientras que el deterioro más grave de la demencia es caracterizado por problemas de memoria, lenguaje, pensamiento o juicio (26).

El cerebro al igual que todo nuestro organismo cambia y disminuye las capacidades funcionales a medida que se envejece y muchas personas van perdiendo progresivamente la memoria. Los problemas cognitivos pueden ir más allá de lo que se puede esperar y se podría determinar un posible deterioro cognitivo leve si se experimentan algunos de los siguientes síntomas: olvidos frecuentes, olvido de eventos, perder hilo de los pensamientos, resulta ser abrumador tomar decisiones o planificar tareas y comprender instrucciones, problemas de orientación, dificultad al encontrar las palabras adecuadas en una conversación (27).

LOS LÍMITES ENTRE DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

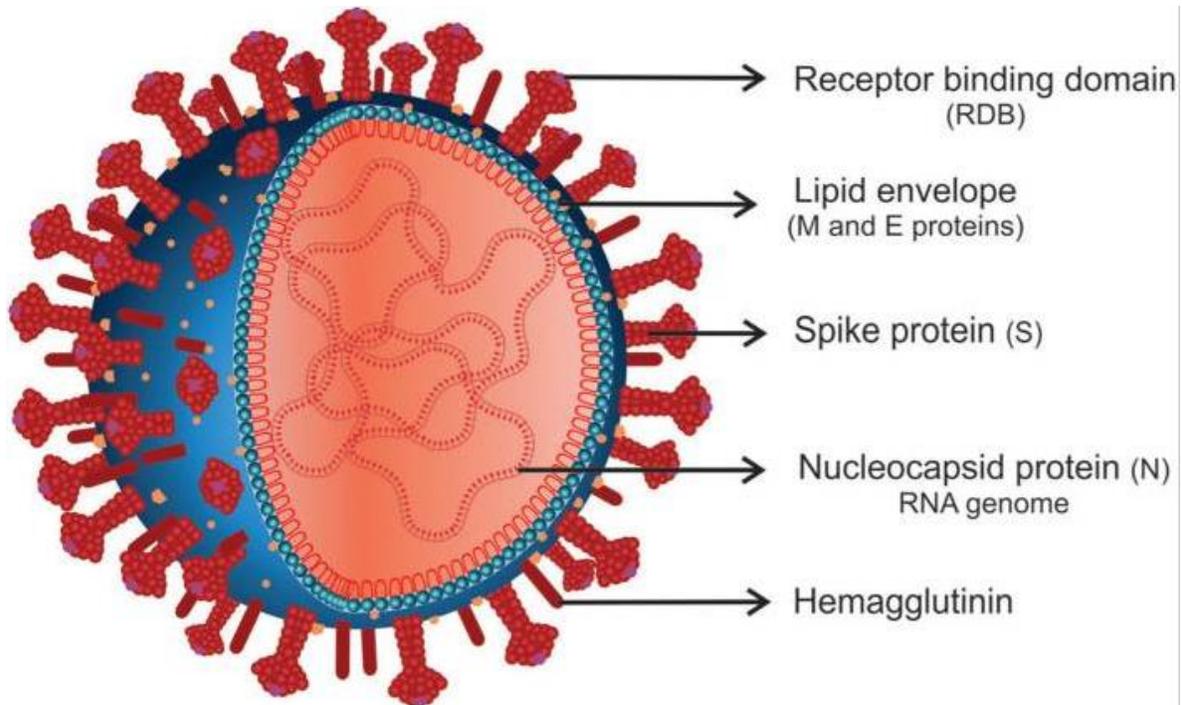


10.5 Aspectos fundamentales del SARS-Cov-2 (COVID 19)

10.5.1 ¿Qué es el COVID 19?

El nuevo coronavirus SARS-Cov-2 con epicentro en una provincia de Hubei de la República Popular China y que se ha extendido al resto del planeta formando así la pandemia con la que actualmente lidiamos. Desde el 30 de enero de 2020 el comité de emergencias de la OMS declaró emergencia sanitaria mundial a raíz de los contagios producidos por este nuevo virus(28).

El SARS-Cov-2 es un β -coronavirus y consiste en una cadena sencilla de ARN con estructura genómica de 29891 bases que codifican para 9860 aminoácidos, posee una lectura en sentido positivo, no segmentado y caracterizado con una cápside como envoltura. La envoltura proteica es esférica y espiculada por la que se le confiere a la familia de los coronavirus (29).



10.5.2 Fisiopatología del SARS-Cov-2

La vía por la cual el virus es capaz de ingresar a nuestras células es la enzima convertidora de angiotensina 2 el cual actuando como receptor está expresado en nuestras células epiteliales de los alveolos pulmonares, endotelios y macrófagos alveolares. El SARS-Cov-2 posee una glicoproteína denominada proteína S y resulta ser la proteína clave para poder ingresar a nuestras células utilizando el receptor ACE-2 (29).

La glicoproteína está constituida por dos subunidades, subunidad S1 y S2. Especialmente la subunidad S1 consiste en el dominio de unión al receptor denominado RBD y un dominio amino terminal. El dominio RBD es el que determina la unión y grado con la enzima ACE-

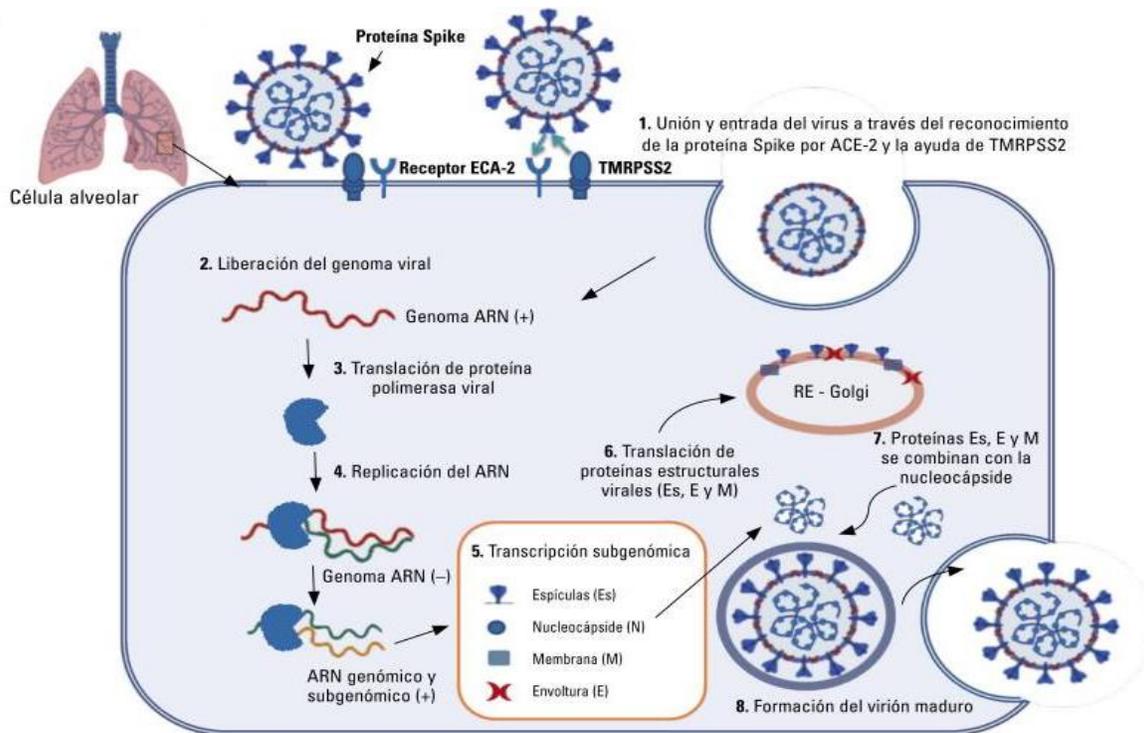
2. La subunidad S2 es portadora de una región con una proteína de fusión y dos regiones HR1 y HR2 que se repiten siete veces (29).

10.5.3 Inicio del mecanismo de infección

Este mecanismo inicia con la unión de RBD de la subunidad S1 a ACE-2 y se activa la endocitosis y se produce un endosoma el cual es participe de la activación de la subunidad S1, de esta manera se expone el dominio de fusión de la subunidad S2 que a su vez se plegara sobre si misma para unir HR1 y HR2 provocando así la fusión de la membrana y la liberación del virión al citoplasma (29).

El SARS-Cov-2 presenta un dominio adicional en la estructura de la proteína S a diferencia de sus antecesores, esta característica adicional lo hace propenso a que la proteína S sea activada por proteasas como la furina o la TMPRSS2 que se encuentran situadas en la membrada de la célula huésped, de esta manera explicando el por qué es mucho más contagioso que otras variantes de SARS (29).

Se ha documentado que la presencia de la proteasa TMPRSS2 es sumamente esencial para que el SARS-Cov-2 entre en las células huésped, esto nos lleva a la conclusión que al bloquear la proteína S, como bloquear la proteasa TMPRSS2 son las principales dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento y prevención (29).



10.5.4 Proteínas importantes del SARS-Cov-2

A parte de la proteína S ya antes mencionada, existen otras que son fundamentales para la estructura y anclaje del virus las cuales mencionaremos a continuación (30).

La denominada proteína de membrana (M), se caracteriza por que posee dos extremos, un dominio N-terminal corto el cual se proyecta en la superficie externa de la envoltura, también cuenta con un extremo C-terminal largo interno, cuya función fundamental es el ensamblaje del virus (30).

Proteína de la nucleocápside (N), está asociada con el genoma de ARN para darle forma a la nucleocápside y puede estar involucrada en la regulación de la síntesis del ARN e interactúa con la proteína M antes mencionada al momento de la replicación viral (30).

La proteína de envoltura (E), esta proteína funciona como porina, forma canales iónicos, aún no está detallada la función principal que desempeña, pero sin embargo en el SARS-Cov esta proteína participa en el ensamblaje del virus (30).

10.6 Epidemiología de COVID-19

A inicio del 2022 específicamente en el mes de enero y tomando como referencia información actualizada de la página web de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), el año se estrenó con 15 millones de casos nuevos en todo el mundo solo en la primera semana de enero y cuya tasa de muertos se mantiene estable con una media de 48 mil muertes a la semana (31).

Los expertos y consultores de la Organización de las Naciones Unidas aseguran que el COVID-19 puede llegar a convertirse en una situación endémica, pero esto dependerá de múltiples factores más allá de lo humanamente posible hasta el momento (31).

Hasta la fecha según informes del Communicable Disease Center (CDC) por sus siglas en inglés los contagios de COVID 19 ya han superado más de los 300 millones de personas y este número gradualmente va en aumento causando más de 5 millones de muertes (32).

10.6.1 Variantes del COVID 19

Los virus del SARS-Cov-2 constantemente están en evolución a medida que se producen cambios en su código genético. Se pueden clasificar en, Mutación, Linaje y Variante las cuales conceptualizaremos a continuación (33).

Mutación: se refiere al cambio único del código genético del virus, ocurren con mucha frecuencia, pero no siempre modifican las características del virus (33).

Linaje: se considera cuando existe un grupo de virus estrechamente relacionados con un ancestro en común. Por ejemplo, el SARS-Cov-2 posee muchos linajes los cuales todos causan COVID 19 (33).

Variante: se nombra así cuando un genoma viral puede incluir una o más mutaciones. Como por ejemplo en algunos casos con cambios genéticos similares tomando como referencia un linaje o grupo de linajes. Estas variantes pueden designarse como una variante de preocupación (VOC) por sus siglas en inglés, o una variante de interés (VOI) por sus siglas en inglés (33).

Para identificar los diferentes tipos de variantes, linajes y mutaciones con su respectivo peligro epidemiológico, se ha dividido en un esquema de clasificación: variante bajo monitoreo, variante de interés, variante de preocupación y variante con grandes consecuencias (33).

10.6.2 Esquema de clasificación según variantes de SARS-Cov-2

Variante bajo monitoreo (VBM)	Variante de interés (VOI)	Variante de preocupación (VOC)	Variante con grandes consecuencias (VOHC)
1- Alpha (linaje B.1.1.7 y Q) 2- Beta (linajes B.1.35 y descendientes) 3- Gamma (linajes P.1 y descendientes) 4- Épsilon (B.1.43 y B.1.43) 5- Eta (B.1.52) 6- Iota (B.1.53) 7- Kappa (B.1.617.1) 8- 1.617.3 9- Mu (B.1.621, B.1.621.1) 10- Zeta (P.2)	Actualmente ninguna variante de SARS-Cov-2 posee una designación como variante de interés	1- Delta (linajes B.1.617 y AY) 2- Ómicron (linajes B.1.1.529 y BA)	Hasta la fecha no se ha detectado variante con grandes consecuencias.

10.7 Neurobiología de la COVID-19: ¿cómo puede afectar el virus al cerebro?

El virus puede acceder al SNC a través de vías neurales conocidos como nervio olfativo y cavidad nasal, también se ha demostrado que puede acceder por medio de la vía hematológica. Las manifestaciones neurológicas durante el transcurso de la infección pueden ser causadas directamente por el virus o por la respuesta inmunológica del huésped y las complicaciones sistémicas (34).

10.7.1 Acción del virus dentro del sistema nervioso central

Una vez que el virus llega y alcanza al SNC puede causar infiltración de células inmunitarias y se activan las respuestas inflamatorias a través de la secreción de citoquinas y quimioquinas las cuales activan vías trombóticas precursoras de daño tisular y microangiopatías respectivamente (34).

Los síntomas más comunes durante la infección incluyen dolor de cabeza, mareos, anosmia, ageusia, hipoplasia y neuralgia, de los cuales los últimos cuatro afectan nervios craneales. Otros síntomas reflejados son, trastornos del sueño, accidentes cerebrovasculares, alteración de la conciencia, coma, convulsiones y encefalopatías (34).

En pacientes con COVID 19 grave se observa una disfunción vascular marcada, reflejada por altos niveles de dímero D y factores procoagulantes (34).

10.7.2 Manifestaciones psiquiátricas asociadas al coronavirus

Estudios de carácter preclínico han demostrado que existe asociación entre el comportamiento depresivo y los altos niveles de factor de necrosis tumoral alfa en el cerebro. Se han observado respuestas inflamatorias persistentes y deficiencias conductuales, lo que sugiere que la inflamación podría aumentar el riesgo de trastornos psiquiátricos. Evidencia de lo antes mencionado es que la respuesta inmune participa en la fisiopatología de enfermedades de carácter mental como depresión, trastorno bipolar y conducta suicida (34).

Gouse et al. Dio un informe de un caso donde un paciente fue ingresado con síntomas de COVID 19 y presento síntomas de catatonia (mutismo, posturas, mirada fija, verborrea, muecas, ecolalia, estereotipia, rigidez, flexibilidad cerosa, obediencia automática, ecolalia) expresamente junto con marcadores proinflamatorios en zonas pico (35).

Mazza et al. Se dieron a la tarea de investigar el papel de los marcadores inflamatorios en la ansiedad y depresión en pacientes que sobrevivieron a COVID 19. El resultado fue que en un total de 402 participantes, en más de la mitad se encontraron síntomas psiquiátricos en rango patológico de al menos una dimensión psicopatológica (36).

Todo lo antes mencionado, ligado a los estresores sociales de la pandemia, incluido el distanciamiento social, problemas financieros y lo que respecta de la cuarentena en sí, son precursores de un riesgo potencia de sufrir trastornos psicológicos y psiquiátricos (36).

XI Diseño metodológico

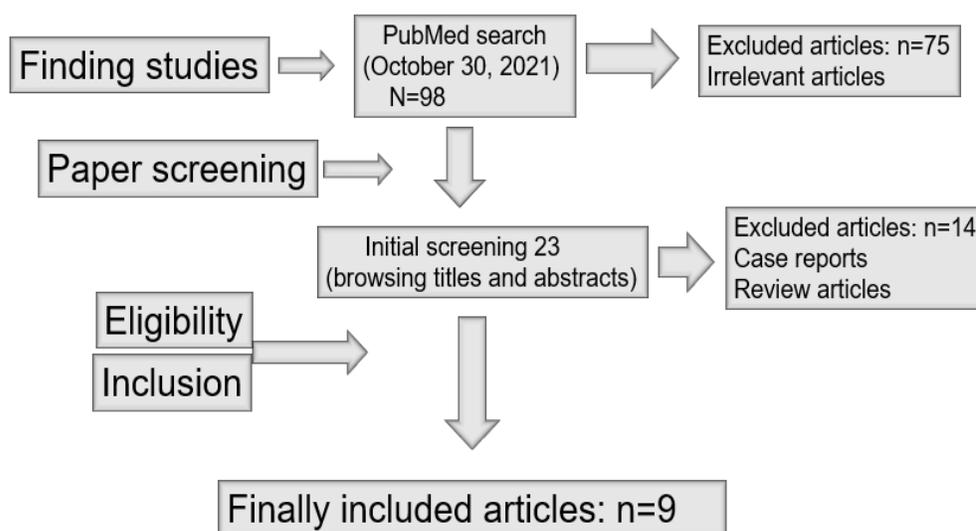
Esta revisión sistemática se realizó siguiendo la declaración de Elementos de informe preferidos para los protocolos de revisión sistemática y metaanálisis (PRISMA-P) de 2015 y se centró en estudios que investigan el deterioro cognitivo en sujetos que sobrevivieron a COVID-19. Dado que los datos de los pacientes reales no se manejaron para este estudio, no fue necesario obtener un consentimiento firmado ni enviar el protocolo del estudio para una revisión ética.

Estrategia de búsqueda

Los estudios se identificaron a partir de una búsqueda en la base de datos PubMed de artículos publicados hasta el 30 de octubre de 2021, utilizando la siguiente palabra clave o términos de búsqueda (en inglés):

- *Cognitive function in COVID-19 survivors,*
- *cognitive dysfunction COVID-19,*
- *Coronavirus-19 or COVID-19 cognitive impact.*
- *Long-term COVID-19*

En la Figura 1 se muestra un resumen de la estrategia de búsqueda y la selección de estudios. La búsqueda inicial reveló un total de 98 títulos, pero entre ellos, 75 fueron excluidos debido a la duplicación de estudios y algunos no eran relevantes para el tema de investigación. Después de examinar los títulos y resúmenes de los 23 artículos restantes, se excluyeron 14 artículos porque algunos eran reporte de casos, estudios de revisión o estudios tipo comentario. Finalmente, se identificaron nueve estudios que cumplían con los criterios de selección.



Criterios de selección

Se incluyeron todos los estudios prospectivos o retrospectivos que reportaran la evaluación cognitiva en individuos que se habían recuperado de COVID-19 en busca de déficits cognitivos objetivos como atención, memoria de trabajo, resolución de problemas y procesamiento emocional causados por la enfermedad. También se incluyeron los estudios que determinaron si el grado y/o la naturaleza del déficit cognitivo estaban relacionados con la gravedad de los síntomas respiratorios medidos por el nivel de asistencia médica, la verificación positiva de la infección a través de una prueba biológica o el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad. Solo se seleccionaron estudios publicados en inglés. Solo se incluyeron los estudios realizados en adultos.

Recogida y análisis de datos

Tres revisores (los dos autores y el tutor clínico) aplicaron de forma independiente los criterios de selección y evaluaron la calidad del estudio. En caso de discrepancia sobre la elegibilidad de algún estudio se llegó a una decisión de consenso entre los tres revisores. Los tres revisores extrajeron y analizaron los datos. Debido a la gran heterogeneidad de los estudios seleccionados, la gran variabilidad en el número de pacientes incluidos y por los distintos métodos de evaluación cognitiva utilizados por los autores, no se realizaron análisis de datos agrupados ni metaanálisis.

XII Resultados

Esta revisión sistemática identificó un total de nueve estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Esto incluyó un total de 1651 sujetos. El rango de edades de los sujetos incluidos en los nueve estudios es bastante amplio (20-88 años), esta es una característica importante y positiva a la vez, ya que no se centraron un grupo etario específico y se encontró que sin importar el rango de edades se notaron problemas cognitivos en los pacientes estudiados. Con respecto al porcentaje que existe entre hombres y mujeres la diferencia no es muy amplia teniendo en cuenta que el 53.47% eran hombres.

El estudio con la mayor cantidad de participantes se realizó en Reino Unido (81,337 participantes), pero debemos aclarar que, de esa cantidad de personas solo 378 estuvieron contagiados de COVID-19. El segundo estudio más grande fue realizado por Frontera et al, en los EE. UU. que incluyó a un total de 600 individuos, los demás estudios no incluyeron a más de 250 sujetos, con cinco estudios que inscribieron a menos de 100 sujetos cada uno. Entre los estudios incluidos, dos estudios se realizaron España, dos en los EE. UU. y en los restantes países (China, Austria, Italia, Brasil y el Reino Unido) un solo estudio. No encontramos estudios realizados en población latinoamericana de habla hispana.

Entre los nueve estudios que cumplieron con nuestros criterios de inclusión, en dos estudios los autores analizaron el impacto de la rehabilitación en la mejora o prevención de los déficits cognitivos entre los sobrevivientes de COVID-19. Por lo tanto, para facilitar la descripción y el análisis de la evidencia recopilada, dividiremos los estudios de esta revisión sistemática en dos categorías:

- 1) estudios “observacionales” o descriptivos que solo describieron el deterioro cognitivo en los sobrevivientes de COVID-19.
- 2) estudios “intervenciones”, que evaluaron los efectos de terapias de rehabilitación en la prevención o mejora del deterioro cognitivo en sobrevivientes de COVID-19

En las próximas líneas describiremos en más detalle los hallazgos de estos estudios según la categoría.

Estudios descriptivos

Siete estudios “descriptivos” (1461 individuos) examinaron la función cognitiva en sobrevivientes de COVID-19. Todos ellos eran estudios prospectivos y, entre ellos, cuatro estudios utilizaron entrevistas directas en persona y evaluaciones psiquiátricas en los sujetos participantes, dos utilizaron entrevistas telefónicas como medio de evaluación cognitiva y un estudio evaluó a los sujetos en línea a través de una "calificación optimizada web".

Henneghan et al (37). En los EE. UU. realizaron un estudio transversal que reclutó a 52 participantes (edad media 37,3 años; 78,85% mujeres), en su mayoría con antecedentes de gravedad de COVID-19 leve o moderada, en promedio, 4 meses después de la enfermedad.

Los datos recopilados incluyeron una batería de pruebas cognitivas (Trails B; Digit Symbol; Stroop; Aprendizaje verbal inmediato y retrasado) y encuestas (historial demográfico / clínico; síntomas depresivos de funcionamiento cognitivo autoinformados, fatiga, ansiedad, trastornos del sueño, desempeño de roles sociales y estrés). Los autores encontraron que un 21% presentaban ansiedad, mientras que los síntomas depresivos y la alteración del sueño se observaron en el 23,07% y el 19,23% respectivamente. Se identificaron diferencias de edad notables en las puntuaciones de Stroop, Digit Symbol y Trails B por cuartil ($p < .01$), con peor desempeño en los de 28 a 33 años (37). Este estudio, aunque pequeño (solo 52 sujetos) es muy interesante ya que estaba enfocado en pacientes jóvenes que presentaron cuadro clínico de leve a moderado sugiere que los daños medibles en la función cognitiva en sobrevivientes a COVID-19 pueden ocurrir aun en individuos jóvenes y aún después de haber sufrido un cuadro leve.

En un estudio realizado en China, Zhou y colaboradores (38). evaluaron los impactos del COVID-19 en las funciones cognitivas en pacientes recuperados y su relación con los perfiles inflamatorios. Reclutaron 29 pacientes recuperados de COVID-19 según lo confirmado por pruebas nucleicas negativas durante dos veces consecutivas y compararon los datos con controles de 29 sujetos sanos emparejados por edad, género y educación. Las funciones cognitivas de todos los sujetos fueron evaluadas por las pruebas neuropsicológicas en línea basadas en iPad, incluida la Prueba de Creación de Rastros (TMT), Prueba de Codificación de Signos (SCT), Prueba de Rendimiento Continuo (CPT) y Prueba de Alcance Digital (DST). Se recolectaron muestras de sangre de todos los pacientes para examinar los perfiles inflamatorios, incluida la interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-10, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interferón- γ (IFN - γ) y proteína C reactiva (CRP). Los pacientes con COVID-19 puntuaron más bajo en el número correcto de la segunda y tercera parte de CPT, también puntuaron más alto en el número faltante de la tercera parte de CPT (todos $P < 0,05$). En pacientes con COVID-19, hubo una tendencia de diferencia significativa para un menor tiempo de reacción en la primera y segunda parte de CPT ($P = 0.050$ y 0.051 , respectivamente), así como el menor número correcto de la segunda parte de CPT ($P = 0,050$). En conclusión, estos hallazgos indicaron que existen deterioros cognitivos incluso en pacientes recuperados de COVID-19, y posiblemente estén relacionados con los procesos inflamatorios subyacentes (38).

El estudio más grande efectuado hasta ahora fue realizado por Hampshire et al (10). En el Reino Unido, los investigadores analizaron datos obtenidos del rendimiento cognitivo de 81,337 individuos que participan en una evaluación optimizada para la web clínicamente validada como parte programa conocido como “Great British Intelligence Test” (Gran Prueba de Inteligencia Británica). De ese universo poblacional, los autores identificaron a los pacientes que habían presentado COVID-19 confirmado entre enero y diciembre de 2020, identificando un total de 378 personas con COVID-19, el resto de los sujetos se tomaron en cuenta como controles. El estudio encontró que las personas que se habían recuperado del COVID-19, incluidos los que ya no tenían síntomas, exhibían déficits cognitivos significativos frente a los controles al controlar por edad, género, nivel de educación, ingresos, grupo racial-étnico, trastornos médicos preexistentes, cansancio., depresión y

ansiedad. Los déficits tuvieron un tamaño de efecto sustancial para las personas que habían sido hospitalizadas (N = 66), pero también para los casos no hospitalizados (N = 312). Cuando los autores analizaron los marcadores de inteligencia premórbida (datos obtenidos antes del COVID-19), no encontraron evidencia que apoyara que estas diferencias estuvieran presentes antes de la infección. Un análisis más detallado del rendimiento en las subpruebas apoyó la hipótesis de que COVID-19 tiene un impacto multidominio en la cognición humana. (10).

En un estudio realizado en España, Mendez et al (39). evaluaron la función neurocognitiva, los síntomas psiquiátricos y la calidad de vida en 229 sobrevivientes de COVID-19 poco después del alta hospitalaria, utilizando un análisis transversal de un estudio prospectivo de sobrevivientes de COVID-19 hospitalizados seguidos durante 2 meses después del alta. Los autores evaluaron a los pacientes vía telefónica, usando una batería de instrumentos estandarizados que evalúan la función neurocognitiva, la morbilidad psiquiátrica y la QoL (componentes mentales y físicos). Entre los 229 pacientes examinados, 179 se incluyeron en el análisis final. La prevalencia de la memoria verbal inmediata y el aprendizaje moderadamente deteriorados fue del 38%, la memoria verbal retardada (11,8%), la fluidez verbal (34,6%) y la memoria de trabajo (función ejecutiva) (6,1%), respectivamente. Además, el 58,7% de los pacientes presentaba deterioro neurocognitivo en al menos una función. Las tasas de detección positiva de ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático fueron del 29,6%, 26,8% y 25,1%, respectivamente. Se detectó una QoL baja para los componentes físicos y mentales en el 44,1% y el 39,1% de los pacientes, respectivamente. El delirio y la morbilidad psiquiátrica se asociaron con el deterioro neurocognitivo, y el sexo femenino se relacionó con la morbilidad psiquiátrica. Estos hallazgos sugirieron que los sobrevivientes de COVID-19 hospitalizados mostraron una prevalencia considerable de deterioro neurocognitivo, morbilidad psiquiátrica y mala calidad de vida a corto plazo (39).

Mazza et al (40). en Italia realizaron un estudio de cohorte prospectivo para evaluar el estado cognitivo de 226 supervivientes de neumonía por COVID-19 (149 hombres, edad media 58) uno y tres meses después del alta hospitalaria. Los autores realizaron entrevistas clínicas y psiquiátricas, cuestionarios de perfil neuropsicológico de memoria verbal, memoria de trabajo, coordinación psicomotora, funciones ejecutivas, atención y procesamiento de información y fluidez verbal. Tres meses después del alta hospitalaria, el 35,8% aún presentaba síntomas en al menos una dimensión psicopatológica. Los autores observaron sintomatología depresiva persistente, mientras que el PTSD, la ansiedad y el insomnio disminuyeron durante el seguimiento. El sexo, la historia psiquiátrica previa y la presencia de depresión al mes afectaron la sintomatología depresiva a los tres meses. Independientemente de la gravedad física clínica, el 78% de la muestra presentó un desempeño deficiente en al menos un dominio cognitivo, y las funciones ejecutivas y la coordinación psicomotora se vieron afectadas en el 50% y el 57% de la muestra. Cuando los autores además examinaron el índice de inmunoinflamación sistémica (SII por sus siglas en inglés) que refleja la respuesta inmunitaria y la inflamación sistémica según los recuentos de linfocitos periféricos, neutrófilos y plaquetas, observaron una correlación positiva entre

sintomatología depresiva y el deterioro cognitivo a los tres meses de seguimiento; y los cambios de SII predijeron signos de depresión durante el seguimiento. Las deficiencias neurocognitivas asociadas con la gravedad de la psicopatología depresiva y la velocidad de procesamiento, la memoria y la fluidez verbal y la coordinación psicomotora se relacionaban además con el SII basal. Estos hallazgos pueden indicar que COVID-19 podría resultar en una inflamación sistémica prolongada que predispone a los pacientes a una depresión persistente y disfunción neurocognitiva asociada. El vínculo entre la inflamación, la depresión y la neurocognición en pacientes con COVID-19 debe investigarse en estudios longitudinales a largo plazo, para personalizar mejor las opciones de tratamiento para los sobrevivientes de COVID-19 (40).

En otro estudio realizado en España, Carrillo-Garcia et al (41). analizaron específicamente sujetos mayores que habían sobrevivido a COVID-19. En este estudio de observación, los autores analizaron los factores asociados con la mortalidad a los 3 meses y los reingresos, el deterioro funcional y cognitivo, la anorexia y los trastornos afectivos en pacientes mayores de 70 años que sobrevivieron después del ingreso hospitalario por SARS-CoV-2. Entre los 165 casos a los 3 meses del alta hospitalaria, el 8,5% falleció y el 20% requirió al menos un reingreso hospitalario. El deterioro funcional post hospitalario se asoció con la persistencia del deterioro a los 3 meses (OR 24,57; IC 95% 9,24-65,39), deterioro cognitivo (OR 2,32; IC 95% 1,03-5,25) y afectivo (OR 4,40; IC 95% 1,84, -10,55). Esto indica que la pérdida de función en personas mayores tras la hospitalización por COVID-19 puede contribuir a identificar pacientes con mayor riesgo de secuelas a corto plazo que requieran un seguimiento más cercano (41).

Finalmente, otro estudio realizado en EE. UU. por Frontera et al (42). analizó prospectivamente los resultados a los 6 meses de pacientes hospitalizados con COVID-19. Los pacientes con nuevas complicaciones neurológicas durante la hospitalización que sobrevivieron fueron emparejados por puntuación de propensión a los sobrevivientes de COVID-19 sin complicaciones neurológicas hospitalizados durante el mismo período. Entre los 606 pacientes de COVID-19 con complicaciones neurológicas, 395 sobrevivieron a la hospitalización y fueron emparejados con 395 controles; N = 196 pacientes neurológicos y N = 186 controles completaron el seguimiento. En general, 346/382 (91%) pacientes tuvieron al menos un resultado anormal: 56% tenían AVD limitadas, 50% cognición deteriorada, 47% no pudo regresar al trabajo y 62% puntuó peor que el promedio en ≥ 1 escala Neuro-QoL (ansiedad 46%, sueño 38%, fatiga 36% y depresión 25%). En el análisis multivariable, los pacientes con complicaciones neurológicas tuvieron peor mRS a los 6 meses (mediana 4 frente a 3 entre los controles, OR ajustado 1,98, IC 95% 1,23-3,48, P = 0,02), peores AVD (ORa 0,38, IC 95% 0,29- 0,74, P = 0,01) y tenían menos probabilidades de volver al trabajo que los controles (41% versus 64%, P = 0,04). Las métricas cognitivas y neuro-QoL fueron similares entre los grupos. Estos datos sugieren que se produjeron anomalías en los resultados funcionales, las AVD, la ansiedad, la depresión y el sueño en más del 90% de los pacientes 6 meses después de la hospitalización por COVID-19. En el análisis multivariable, los pacientes con complicaciones neurológicas durante la hospitalización inicial tuvieron resultados funcionales significativamente peores a los 6 meses que aquellos sin ella (42).

Estudios “intervencionales”

Dos estudios (Puchner et al. reclutaron a 23 personas e Imamura et al. incluyeron a 27 pacientes) evaluaron los efectos de la rehabilitación en un total de 50 sobrevivientes de COVID-19.

Puchner et al (43). en Austria, evaluaron las secuelas post agudas de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2, especialmente los efectos de la rehabilitación multidisciplinaria en un subgrupo de pacientes incluidos en el estudio prospectivo observacional multicéntrico conocido como “CovILD study”. Un total de 23 sujetos dados de alta después de una infección grave o crítica por COVID-19 se sometieron a una rehabilitación multiprofesional individualizada durante cuatro semanas. Al comienzo de la rehabilitación post aguda, los autores encontraron una alta frecuencia de deterioro de la función pulmonar (87%), síntomas relacionados con el síndrome de cuidados post intensivos y disfunción cognitiva (85%), mientras que la función cardíaca no pareció verse afectada en gran medida. En el 29% de los pacientes evaluados se encontraron déficits cognitivos de concentración, memoria y/o funciones ejecutivas, y el 53% de los sujetos examinados informaron insomnio. Curiosamente, los síntomas de depresión, ansiedad o trastorno de estrés postraumático determinados no aumentaron. El programa de rehabilitación multidisciplinario resultó en una mejora significativa en la función pulmonar, como se refleja en un aumento de la capacidad vital forzada ($P = 0,007$) y el volumen espiratorio forzado en un segundo ($P = 0,014$), la capacidad pulmonar total ($P = 0,003$) y capacidad de difusión de monóxido de carbono ($P = 0,002$). En consecuencia, el estado de rendimiento físico mejoró significativamente, como se refleja en un aumento medio de la distancia de caminata de seis minutos en 176 ($SD \pm 137$) metros. Por el contrario, una proporción considerable de pacientes aún presentaba una capacidad de difusión limitada (83%) y los síntomas cognitivos o neurológicos, incluida la neuropatía periférica al final de la rehabilitación. Los autores de este pequeño estudio concluyeron que las personas dadas de alta después de un curso severo de COVID-19 con frecuencia presentan disfunciones físicas y cognitivas persistentes después del alta hospitalaria y que se benefician significativamente de la rehabilitación hospitalaria multidisciplinaria, sin embargo los autores no realizaron mediciones exhaustivas de las funciones cognitivas al final del programa de rehabilitación por lo tanto se desconoce el impacto neto de la rehabilitación en las funciones cognitivas (43).

Imamura et al (44). en Brasil, evaluaron retrospectivamente las características clínicas y funcionales después del alta hospitalaria en sobrevivientes de COVID-19 que se sometieron a una rehabilitación hospitalaria multidisciplinaria intensiva en un Hospital Universitario. Además de la gravedad del COVID-19 y la duración de la estancia hospitalaria para el tratamiento del COVID-19 y las comorbilidades, recopilaron datos sociodemográficos que incluían edad, sexo, altura y peso. Las evaluaciones funcionales se realizaron utilizando la

Medida de Independencia Funcional (FIM); Batería de rendimiento físico corto; Evaluación cognitiva de Montreal; Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés; Escala revisada del impacto de los eventos; impedancia bioeléctrica; Escala funcional de ingesta oral; clasificación de la disfagia orofaríngea; y evaluación nutricional. Hubo una mejora significativa en la FIM antes y después del tratamiento de rehabilitación hospitalaria ($p < 0,0001$). La fuerza muscular y la capacidad para caminar mejoraron significativamente ($p < 0,01$), indicando que la rehabilitación multidisciplinaria después de la recuperación de COVID-19 mejora el estado funcional del paciente y debe considerarse en la fase post aguda para pacientes seleccionados con COVID-19 (44).

En definitiva, los dos estudios que evaluaron los efectos de la rehabilitación multidisciplinaria en los sobrevivientes de COVID-19 son muy pequeños (50 pacientes en total) para sacar conclusiones definitivas y por su diseño no estaban enfocados en evaluar la función cognitiva de los pacientes y lamentablemente los autores no evaluaron exhaustivamente las funciones cognitivas al final del programa de rehabilitación por lo que se desconoce cuál es el impacto de la rehabilitación en las funciones cognitivas. Es importante destacar que ambos estudios incluyeron solo pacientes con COVID-19 grave y generalmente de edad avanzada y considerando que los pacientes jóvenes también pueden presentar alteraciones cognitivas después del COVID-19, se necesitan nuevos estudios que incluyan un mayor número de sujetos, incluyendo personas jóvenes y con distintos grados de severidad de la enfermedad aguda y sobre todo debería incluirse una evaluación cognitiva antes, durante y después de terminado los programas de rehabilitación.

XIII Discusión y análisis

La función cognitiva, también llamadas habilidades cognitivas, habilidades o capacidades cognitivas son procesos basados en el cerebro como la percepción, la atención, la memoria, la toma de decisiones y la comprensión del lenguaje, que son necesarias en la adquisición de conocimientos, manipulación de información, y razonamiento (17). Las habilidades o funciones cognitivas abarcan los dominios de percepción, atención, memoria, aprendizaje, toma de decisiones y habilidades del lenguaje. La función cognitiva desempeña un papel fundamental en el comportamiento diario y social (18).

El cerebro suele ser capaz de aprender nuevas habilidades en las áreas antes mencionadas, generalmente en la primera infancia, y de desarrollar pensamientos y creencias personales sobre el mundo (17). La vejez y las enfermedades pueden afectar el funcionamiento cognitivo, causando pérdida de memoria y problemas para pensar en las palabras correctas al hablar o escribir ("dibujar un espacio en blanco"). Las funciones cognitivas humanas cambian a lo largo de la vida. Si bien las funciones cognitivas mejoran desde la niñez hasta la adultez temprana, algunas funciones cognitivas como las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo alcanzan un pico durante los 20 o 30 años. Por otro lado, otras funciones como el conocimiento semántico (memoria semántica) se desarrollan hasta los 60 o 70 años (24).

El virus SARS-CoV-2 puede infectar una amplia gama de células y sistemas del cuerpo. COVID-19 es más conocido por afectar el tracto respiratorio superior (senos nasales, nariz y garganta) y el tracto respiratorio inferior. Los pulmones son los órganos más afectados por COVID-19 porque el virus accede a las células huésped a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es más abundante en la superficie de las células alveolares de tipo II de los pulmones (29). La participación del sistema nervioso central y periférico en COVID-19 se ha informado en varias publicaciones. De hecho, un síntoma común de COVID-19, la pérdida del olfato resulta de la infección de las células de soporte del epitelio olfatorio, con daño subsiguiente a las neuronas olfativas. Aunque el SARS-CoV-2 no se detecta en el SNC de la mayoría de los pacientes con COVID-19 con problemas neurológicos, el virus se ha detectado en niveles bajos en los cerebros de quienes han muerto por COVID-19, pero estos resultados necesitan ser confirmados (30). Si bien se ha detectado virus en el líquido cefalorraquídeo de autopsias, el mecanismo exacto por el cual invade el SNC sigue sin estar claro y puede implicar en primer lugar la invasión de nervios periféricos dados los bajos niveles de ACE2 en el cerebro. El virus también puede ingresar al torrente sanguíneo desde los pulmones y cruzar la barrera hematoencefálica para obtener acceso al SNC, posiblemente dentro de un glóbulo blanco infectado (34).

En esta revisión, hemos recopilado evidencia para respaldar la hipótesis de que la infección por COVID-19 está asociada con déficits cognitivos que persisten más allá de la fase de recuperación. Se encontraron nueve estudios (1511 pacientes en total) que cumplieron con los criterios de inclusión. Entre ellos, en dos estudios (44) (43), los autores evaluaron el impacto de la rehabilitación en la función cognitiva de los sobrevivientes de COVID-19 pero ambos estudios fueron muy pequeños (50 pacientes en total) y no arrojaron resultados concluyentes respecto a la influencia de la rehabilitación en las funciones cognitivas en los sujetos inscritos ya que los autores no realizaron una evaluación cognitiva al final del estudio. Los otros siete estudios (10) (37) (38) (39) (40) (41) (42), utilizaron varios métodos de evaluación, incluida la entrevista directa, la entrevista telefónica y la evaluación basada en la web para evaluar las funciones cognitivas en los sobrevivientes de COVID-19. Es importante destacar que, a pesar de la gran cantidad de casos en nuestro país y el impacto de la pandemia en Latinoamérica, no encontramos estudios realizados en la población a nivel local o regional. En general, la evidencia disponible sugiere que la COVID-19 con frecuencia causa disfunción cognitiva entre los sobrevivientes de la infección. Los déficits cognitivos varían en escala con los síntomas respiratorios, aunque se observó disfunción cognitiva incluso entre los casos más leves.

La presente revisión proporciona evidencia para apoyar la hipótesis de que la infección por COVID-19 está asociada con déficits cognitivos que persisten en la fase de recuperación. Los déficits observados fueron variables y aunque los estudios incluidos en esta revisión fueron generalmente pequeños y estaban enfocados mayoritariamente en pacientes mayores y que habían sido dados de alta después de un cuadro grave de COVID-19, al menos en dos estudios (Hampshire et al. y Henneghan et al (37) (10), reportaron una alta frecuencia de alteraciones cognitivas en individuos jóvenes y en pacientes que habían tenido un cuadro clínico leve o

moderado, indicando que los efectos cognitivos causados por el virus no están necesariamente relacionados con la severidad de la infección aguda.

En el estudio de Hampshire et al (10). al examinar a toda la población, los autores observaron que los déficits fueron más pronunciados para los paradigmas que aprovecharon las funciones cognitivas como el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación espacial y la detección de objetivos, mientras que ahorraban pruebas de funciones más simples como la memoria de trabajo y el procesamiento emocional. Estos resultados concuerdan con los informes de COVID prolongado, donde la "niebla mental", la dificultad para concentrarse y la dificultad para encontrar las palabras correctas son comunes. Es probable que múltiples factores contribuyentes estén implicados en el deterioro cognitivo observado en los sobrevivientes de COVID-19. Por ejemplo, estudios previos en pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria no solo demuestran déficits cognitivos objetivos y subjetivos, sino que sugieren que estos permanecen para algunos a los 5 años de seguimiento (10). En consecuencia, la observación de los déficits posteriores a la infección en el subgrupo que recibió un ventilador no fue del todo sorprendente. Por el contrario, la escala de los déficits en los casos que no fueron conectados a un ventilador, particularmente aquellos que se quedaron en casa con síntomas leves o moderados, fue inesperada dada la limitada literatura sobre otras enfermedades respiratorias agudas tal como el resfriado común.

En cuanto a la causa del déficit cognitivo en los sobrevivientes de COVID-19, es probable que estén implicados múltiples factores. Una posibilidad es que estos déficits en algunos casos puedan reflejar las consecuencias de la hipoxia asociada a la infección. La correlación observada con la gravedad de los síntomas respiratorios está en estrecha concordancia con este punto de vista; sin embargo, como se mencionó anteriormente, ha habido informes de casos de otras formas de daño neurológico en sobrevivientes de COVID-19, incluidos algunos para quienes dicho daño fue el primer síntoma detectado. Además, la respuesta inflamatoria provocada por el SARS-Cov-2 también puede estar implicada en el déficit cognitivo. Esto lo sugieren dos estudios incluidos en esta revisión (Zhou et al y Mazza) (38) (40) que observaron una correlación entre los niveles más altos de marcadores inflamatorios con una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo entre los sobrevivientes de COVID-19.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, el pequeño número de estudios identificados al momento del corte de nuestra búsqueda de la literatura (octubre 30, 2021) y debido progreso de la pandemia y la continua emergencia de nuevas publicaciones, es posible que nuevos estudios, con nuevos datos han sido publicados en los últimos días que pudiesen presentar una perspectiva más completa sobre la patología. Además, algunos de los estudios incluidos pueden tener sesgos de muestreo, ya que la mayoría de ellos eran estudios de un solo centro con un número pequeño de casos. Además, la mayoría de los estudios analizaron a los pacientes en un corto período de tiempo después de la infección por COVID-19, lo que implica que los efectos a largo plazo del COVID-19 sobre las funciones cognitivas quedan por definir. Un aspecto muy importante y que no ha sido rigurosamente investigado, al menos en los estudios incluidos en esta revisión sistemática es lo concerniente a la identificación de posibles factores de riesgo que pueden estar asociados al desarrollo de alteraciones cognitivas

en los sobrevivientes del COVID-19. Hemos visto que estas complicaciones pueden presentarse aún en sujetos sanos o en individuos que no presentaron un cuadro de COVID-19 agudo grave, de manera que es primordial identificar factores predisponentes para al mismo tiempo poner en práctica posibles medidas preventivas. A medida que evolucione la pandemia, será posible realizar un seguimiento de los pacientes durante un período prolongado para definir mejor el impacto a largo plazo de la enfermedad.

XIV Conclusiones

En conclusión, realizamos una revisión sistemática de los estudios sobre las alteraciones cognitivas reportadas entre los sobrevivientes de COVID-19. Los estudios se identificaron a partir de una búsqueda en la base de datos PubMed de artículos publicados hasta el 30 de octubre de 2021, utilizando términos de búsqueda y criterios de selección definidos. Se identificaron nueve estudios (1511 sujetos) Entre ellos, dos estudios eran de EE. UU. y España y un estudio de China, Austria, Italia, Brasil y el Reino Unido. No encontramos estudios realizados en población latinoamericana. Los informes indican que COVID-19 puede afectar múltiples funciones cognitivas, especialmente la cognición visoespacial y la función del lenguaje. Además, las funciones cognitivas se vieron afectadas a largo plazo después de la recuperación, independientemente de la gravedad de la COVID-19, sin embargo, más estudios son necesarios para conocer algunos aspectos críticos sobre estas complicaciones tal como los factores de riesgo, fisiopatología, y sobre todo los efectos a largo plazo.

XV Recomendaciones

- 1- Identificar y estudiar a los pacientes que han sobrevivido al COVID 19 independientemente de su gravedad en busca de complicaciones post infección
- 2- Dar seguimiento a los pacientes que fueron hospitalizados por COVID 19, estratificarlos en dependencia a sus complicaciones y brindar terapia dirigida al problema
- 3- Investigar más a fondo las complicaciones presentadas en pacientes que sobrevivieron al COVID 19, incluyendo a aquellos que no fueron hospitalizadas
- 4- Fomentar investigaciones sobre complicaciones a largo plazo de pacientes que sobrevivieron al COVID 19
- 5- Fomentar investigaciones sobre los efectos cognitivos en pacientes que sobrevivieron al COVID 19 en nuestro medio.
- 6- Investigar los efectos de la rehabilitación multidisciplinaria sobre las funciones cognitivas en sobrevivientes al COVID incluyendo evaluaciones rigurosas antes, durante y después de los programas de rehabilitación.
- 7- Brindar actualizaciones o capacitaciones al personal de atención primaria sobre las complicaciones a largo plazo de pacientes que sobrevivieron al COVID 19

XVI Bibliografía

1. Ferrer R. Pandemia por COVID-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. *Med Intensiva*. 2020;44(6):323-4.
2. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2021;32(1):20-9.
3. BULUT C, KATO Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 21 de abril de 2020;50(3):563-70.
4. Bouza E, Moreno RC, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, et al. Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinion. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(4):269-79.
5. Arriola Torres LF, Palomino Taype KR. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. *Neurol Argent*. 2020;12(4):271-4.
6. Peña SL, Bello Quezada ME, Segura Lemus V. Manifestaciones Neurológicas y COVID-19. *Alerta Rev Científica Inst Nac Salud*. 21 de mayo de 2021;4(2):69-80.
7. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. mayo de 2021 [citado 22 de noviembre de 2021];57(2). Disponible en: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R33Y2021N02A0189>
8. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 29 de enero de 2021;13(2):202.
9. Peramo-Álvarez FP, López-Zúñiga MÁ, López-Ruz MÁ. Secuelas médicas de la COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 22 de octubre de 2021;157(8):388-94.
10. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. septiembre de 2021;39:101044.
11. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 15 de julio de 2021;426:117486.
12. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. marzo de 2022;101:93-135.
13. Liu Y-H, Wang Y-R, Wang Q-H, Chen Y, Chen X, Li Y, et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener*. 19 de julio de 2021;16(1):48.

14. Ismail II, Kamel WA, Al-Hashel JY. Association of COVID-19 Pandemic and Rate of Cognitive Decline in Patients with Dementia and Mild Cognitive Impairment: A Cross-sectional Study. *Gerontol Geriatr Med.* diciembre de 2021;7:23337214211005224.
15. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 30 de diciembre de 2020;12:170.
16. Bombón-Albán PE. Síndrome COVID prolongado asociado a «niebla cerebral». *Neurol Argent.* 2021;13(4):262-4.
17. Ortiz OMM, Parra JMA. Funcionamiento cognitivo y estados emocionales de un grupo de niños y adolescentes con bajo rendimiento académico. *Neuropsicol Latinoam* [Internet]. 30 de diciembre de 2017 [citado 29 de noviembre de 2021];9(3). Disponible en: https://www.neuropsicolatina.org/index.php/Neuropsicologia_Latinoamericana/article/view/383
18. Megías M, Esteban L, Roldán-Tapia MD, Estévez ÁF, Sánchez-Joya MM, Ramos-Lizana J. Evaluación neuropsicológica de procesos cognitivos en niños de siete años de edad nacidos pretérmino. *An Psicol.* octubre de 2015;31(3):1052-61.
19. Pruebas cognitivas: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/pruebas-cognitivas/>
20. TDAH: Instrumentos o pruebas para evaluar las funciones Neuropsicológicas y Ejecutivas (Parte I) [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/tdah-instrumentos-o-pruebas-para-evaluar-las-funciones-neuropsicologicas-y-ejecutivas.html>
21. Rodríguez-Bores Ramírez L, Saracco-Álvarez R, Escamilla-Orozco R, Fresán Orellana A. Validez de la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para determinar deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. *Salud Ment.* diciembre de 2014;37(6):517-22.
22. Evaluación del estado mental: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003326.htm>
23. Cómo evaluar el estado mental - Trastornos neurológicos [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/examen-neurol%C3%B3gico/c%C3%B3mo-evaluar-el-estado-mental>
24. Ayala San Martín LS. Promoción y prevención del deterioro cognitivo y demencias en personas mayores. *Ene.* 2020;14(3):e14304.
25. Cancino M, Rehbein L. Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Ter Psicológica.* diciembre de 2016;34(3):183-9.

26. Gómez-Soria I, Andrés Esteban EM, Gómez Bruton A, Peralta-Marrupe P. Análisis del efecto a largo plazo de un programa de estimulación cognitiva en mayores con deterioro cognitivo leve en Atención Primaria: ensayo controlado aleatorizado. *Aten Primaria*. 2021;53(7):102053.
27. Limón Ramírez E, Argimon Pallàs JM, Vila Doménech J, Abos Pueyo T, Cabezas Peña C, Vinyoles Bargalló E. Detección del deterioro cognitivo en población mayor de 64 años: primera fase del proyecto Cuida'1. *Aten Primaria*. 2003;32(1):6-12.
28. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. marzo de 2020;25(3):278-80.
29. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2021;13(33):1917-31.
30. Alejandro García A, Pavón Romero GF, Carreto Binaghi LE, Bandera Anzaldo J, Alvarado Amador I. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. 2020;33(s1):5-9.
31. 2022 se estrena con 15 millones de casos de COVID-19, el mayor registro semanal desde que comenzó la pandemia [Internet]. Noticias ONU. 2022 [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2022/01/1502492>
32. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) | CDC [Internet]. [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
33. CDC. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
34. Generoso JS, Barichello de Quevedo JL, Cattani M, Lodetti BF, Sousa L, Collodel A, et al. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatry*. 10 de febrero de 2021;43(6):650-64.
35. Gouse BM, Spears WE, Nieves Archibald A, Montalvo C. Catatonia in a hospitalized patient with COVID-19 and proposed immune-mediated mechanism. *Brain Behav Immun*. octubre de 2020;89:529-30.
36. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. octubre de 2020;89:594-600.
37. Henneghan AM, Lewis KA, Gill E, Franco-Rocha OY, Vela RD, Medick S, et al. Describing cognitive function and psychosocial outcomes of COVID-19 survivors: A cross-sectional analysis. *J Am Assoc Nurse Pract*. 27 de agosto de 2021;
38. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. octubre de 2020;129:98-102.

39. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi S c., Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med.* 2021;290(3):621-31.
40. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun.* mayo de 2021;94:138-47.
41. Carrillo-Garcia P, Garmendia-Prieto B, Cristofori G, Montoya IL, Hidalgo JJ, Feijoo MQ, et al. Health status in survivors older than 70 years after hospitalization with COVID-19: observational follow-up study at 3 months. *Eur Geriatr Med.* 31 de mayo de 2021;1-4.
42. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci.* julio de 2021;426:117486.
43. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021;57(2):10.
44. Imamura M, Mirisola AR, Ribeiro F de Q, De Pretto LR, Alfieri FM, Delgado VR, et al. Rehabilitation of patients after COVID-19 recovery: An experience at the Physical and Rehabilitation Medicine Institute and Lucy Montoro Rehabilitation Institute. *Clinics.* 2021;76:e2804.

XVII Anexos

17.1 Anexo 1

17.1.1 Esquema de la función cognitiva

Evaluación neuropsicológica de procesos cognitivos en niños de siete años de edad nacidos pretérmino

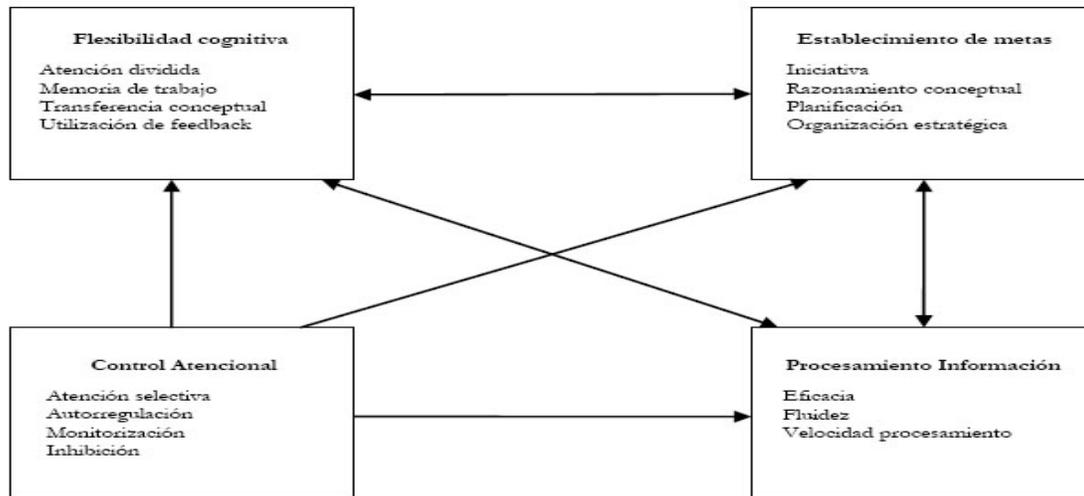


Figura 1. Sistema de Control Ejecutivo (Anderson 2002, 2008).

17.2 Anexo 2

17.2.1 Escala o prueba cognitiva de Montreal

Palabra correcta	Pista de categoría	Elección múltiple
ROSTRO	parte del cuerpo	nariz, rostro, mano (hombro, pierna)
SEDA	tipo de tela	tela vaquera, seda, algodón (nylon, terciopelo)
TEMPLO	tipo de edificio	templo, escuela, hospital (biblioteca, tienda)
CLAVEL	tipo de flor	rosa, clavel, tulipán (azucena, margarita)
ROJO	color	rojo, azul, verde (amarillo, morado)

* Las palabras entre paréntesis se usarán si el paciente menciona una o dos de las respuestas de elección múltiple cuando se le dé la pista de la categoría.

Puntuación. Para determinar el MIS (que es una subpuntuación), el examinador asignará puntos según el tipo de recuerdo (véase tabla más abajo). El uso de las pistas proporciona información clínica sobre la naturaleza de los déficits de memoria. Cuando se trata de déficits de memoria a causa de un recuerdo fallido, el rendimiento puede mejorarse gracias a las pistas. Cuando se trata de déficits de memoria a causa de fallos de codificación, las pistas no mejoran el rendimiento.

Puntuación MIS				Total
Número de palabras recordadas espontáneamente	...	multiplicado por	3	...
Número de palabras recordadas con una pista de la categoría	...	multiplicado por	2	...
Número de palabras recordadas con pistas de elección múltiple	...	multiplicado por	1	...
Total MIS (sumar todos los puntos)				---/15

17.2.3 Mini examen del estado mental



“MINI EXAMEN DEL ESTADO MENTAL (FOLSTEIN)”

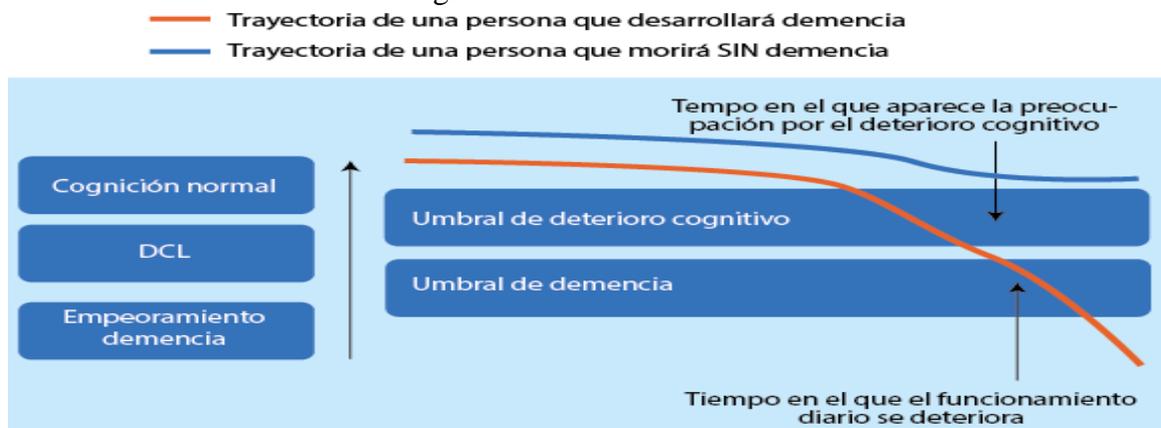
Nombre: Edad:.....

Grado alcanzado:.....

1. **ORIENTACIÓN DEL TIEMPO (5 Puntos)**
Día (), Fecha (), Mes (), Año (), Estación del año () =
 - **ORIENTACIÓN DEL ESPACIO (5 Puntos)**
Lugar de entrevista (), Hospital (), Ciudad ()
Provincia (), País () =
 2. **REGISTRO DE TRES PALABRAS (3 PUNTOS)**
Casa (), zapato (), papel () =
 3. **ATENCIÓN Y CALCULO (5 Puntos)**
Pedirle que reste 7 al 100 y así sucesivamente. Por cada acierto un punto, hasta 5 aciertos correctos =
 4. **RECALL LAS PALABRAS (3 Puntos)**
Repetir las tres palabras que aprendió anteriormente. Un punto por cada acierto. =
 5. **NOMINACIÓN (2 Puntos)**
Mostrar 2 objetos y pedirle que los nombre. Un punto por cada acierto =
 6. **COMPRENSIÓN (3 Puntos)**
Dar una orden: tome un papel con su mano, dóblelo y póngalo en el piso, un punto por cada orden acatada =
 7. **REPETICIÓN (1 Punto)**
Pedirle al paciente que repita la siguiente frase “El Fran tiene frutillas y frambuesas” =
 8. **LECTURA (1 Puntos)**
Pedirle que lea una orden y la ejecute” cierre los ojos”. Solo repetirle una sola vez =
 9. **ESCRITURA (1 Punto)**
Pedirle que escriba una simple oración con sujeto y predicado =
 10. **DIBUJO (1 Punto)**
Pedirle que copie un dibujo simple (dos pentágonos cruzados, el cruce tiene 4 lados). Se considera correcto si los pentágonos tienen 5 lados cada uno y el cruce 4 lados =
- > **Puntaje total =**

17.3 Anexo 3

17.3.1 Afección de la función cognitiva



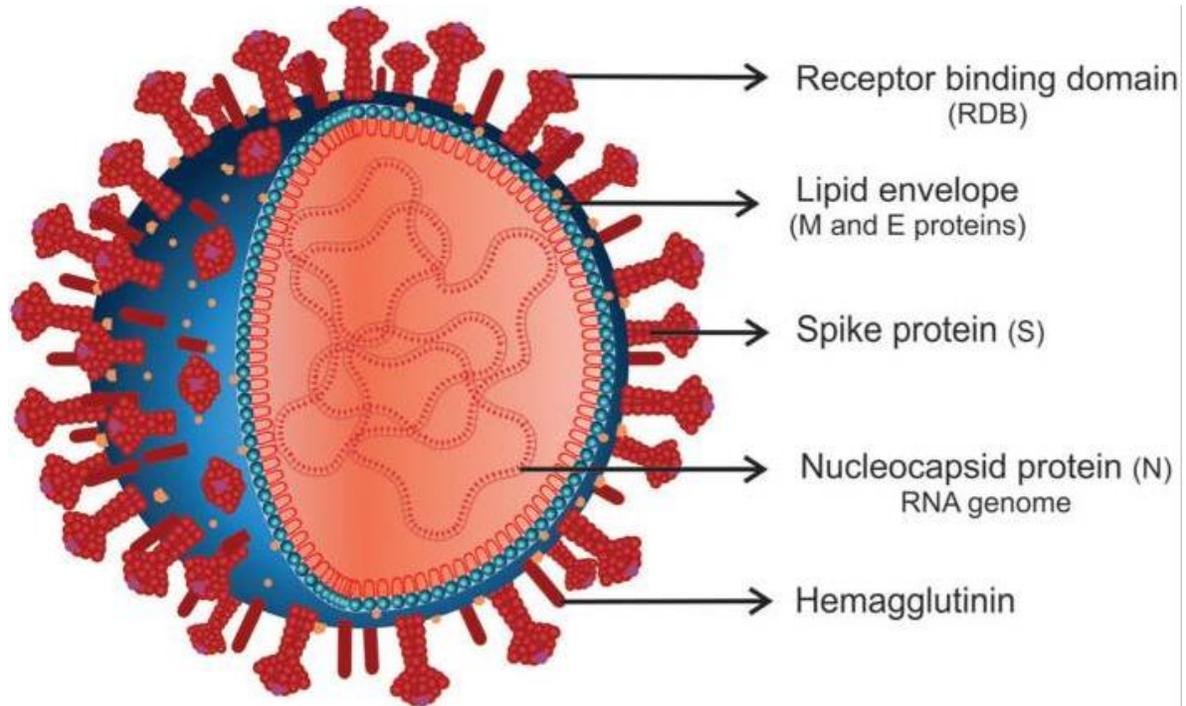
17.3.2 Afección de la función cognitiva

LOS LÍMITES ENTRE DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

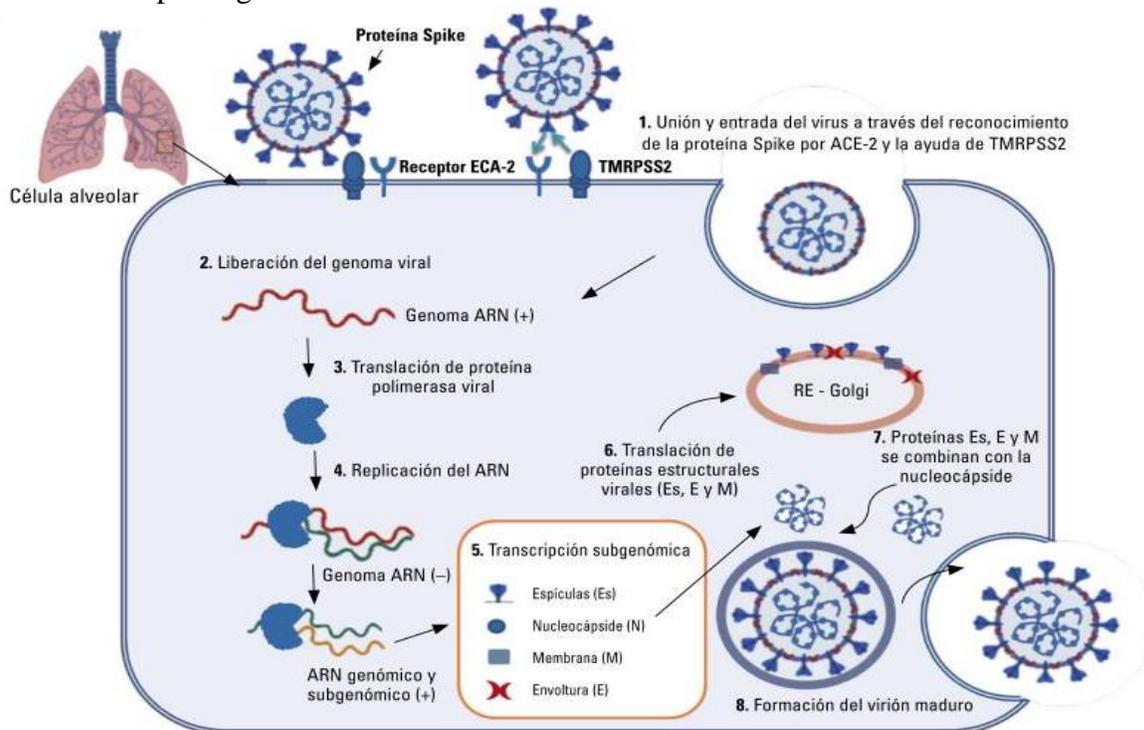


17.4 Anexo 4

17.4.1 Estructura del COVID 19



17.4.2 Fisiopatología del COVID 19



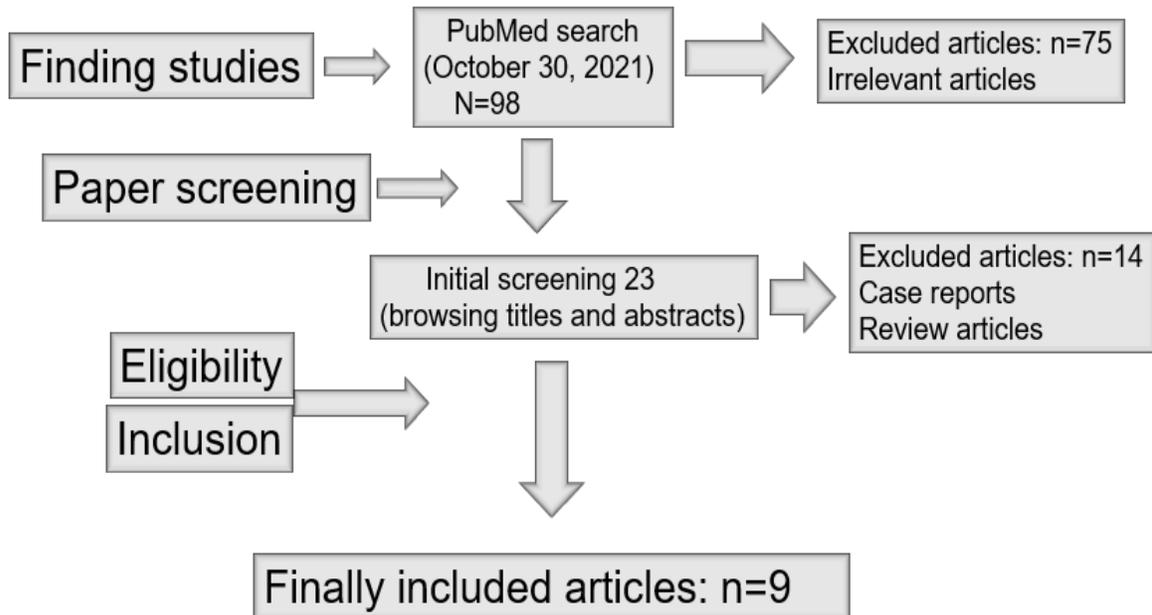
17.5 Anexo 5

17.5.1 Esquema de clasificación según las variantes del SARS-Cov-2

Variante bajo monitoreo (VBM)	Variante de interés (VOI)	Variante de preocupación (VOC)	Variante con grandes consecuencias (VOHC)
11- Alpha (linaje B.1.1.7 y Q) 12- Beta (linajes B.1.35 y descendientes) 13- Gamma (linajes P.1 y descendientes) 14- Épsilon (B.1.43 y B.1.43) 15- Eta (B.1.52) 16- Iota (B.1.53) 17- Kappa (B.1.617.1) 18- 1.617.3 19- Mu (B.1.621, B.1.621.1) 20- Zeta (P.2)	Actualmente ninguna variante de SARS-Cov-2 posee una designación como variante de interés	3- Delta (linajes B.1.617 y AY) 4- Ómicron (linajes B.1.1.529 y BA)	Hasta la fecha no se ha detectado variante con grandes consecuencias.

17.6 Anexo 6

17.6.1 Diseño metodológico



17.7 Anexo 7

17.7.1 Porcentaje de hombres y mujeres, número de pacientes y rango de edades de estudios incluidos

Estudio	Autores	Número de pacientes	Rango de edades	Hombres	Mujeres
1	Henneghan et al.	52	21-75	11	41
2	Zhou et al.	29	30-64	18	11
3	Puchner et al.	23	40-70	16	7
4	Hampshire et al.	378	20-70	252	126
5	Mendez	229	22-81	134	95
6	Mazza	226	30-75	58	168
7	Carrillo-Garcia	165	70-88	51	114
8	Frontera et al.	382	55-78	248	134
9	Imamura et al.	27	33-78	20	7
Total		1511		808	703
				53.47%	46.53%

17.7.2 Estudios incluidos y sus hallazgos

Estudio	Número de participantes	Evaluación cognitiva	Hallazgos principales
Autor País Año			
No.1 Henneghan América 2021	<p>52 pacientes (edad media 37,33 años; 78,85% mujeres) que tenían, en promedio, 4 meses después de COVID-19, incluida la enfermedad leve, moderada o grave.</p> <p>Los datos se compararon con los datos históricos de la población normal.</p>	<p>Estudio transversal.</p> <p>Recopilación de datos:</p> <p>1). Batería de pruebas cognitivas (Trails B; Digit Symbol; Stroop; Aprendizaje verbal inmediato y retardado).</p> <p>2) Encuestas (demográficas, funcionamiento cognitivo autoinformado, síntomas depresivos, fatiga, ansiedad, trastornos del sueño,</p>	<p>El cuarenta por ciento de los participantes demostraron puntuaciones por debajo de la población normal en una o más de las pruebas cognitivas.</p> <p>Mayor ansiedad encontrada en 21,15%, Síntomas depresivos (23,07%) y alteración del sueño (19,23%) que la norma poblacional. Disfunción cognitiva y síntomas psicológicos encontrados en las semanas o meses posteriores al diagnóstico de COVID-19, incluso en aquellos con enfermedad leve a moderada.</p>

		desempeño de roles sociales y estrés)	
No.2 Zhou China 2020	29 pacientes con COVID-19 grave de 30 a 64 años (18 hombres y 11 mujeres). Sin grupo de control.	Trail Making Test (TMT), Sign Coding Test (SCT), Continuous Performance Test (CPT) y Digital Span Test (DST). Resultados comparados con datos históricos de personas normales.	Deterioros cognitivos (puntuajes más bajos de TMT, SCT y CPT) encontrados en pacientes recuperados de COVID-19. El deterioro cognitivo podría estar posiblemente relacionado con los procesos inflamatorios causados por COVID-19.
No.3 Puchner Austria 2021	23 pacientes que sobrevivieron a la COVID-19 grave o crítica y que fueron derivados a un centro de rehabilitación. Edad media 57 (SD±10) años y el 70% eran varones. No había grupo de control.	Estudio observacional de cohortes. Evaluó el impacto de un programa de rehabilitación post aguda en pacientes con COVID-19 de graves a críticos.	Disfunciones físicas y cognitivas persistentes encontradas tras el alta hospitalaria en pacientes con COVID-19 grave. La rehabilitación hospitalaria por parte de un equipo multidisciplinario fue muy útil para estos pacientes.
No.4 Hampshire UK 2021	Datos de 81.337 participantes. Entre ellos, 378 tenían COVID-19 con 192 hospitalizados de los cuales solo 66 fueron positivos biológicamente, 44 pacientes de los hospitalizados hicieron uso de ventilador y 12,324 no hospitalizados de los cuales solo 312 fueron confirmados biológicamente. La población que no fue confirmada biológicamente, se consideraron personas no contagiadas o sospechosa de padecer COVID-19 (controles)	Este es el estudio más grande y mejor diseñado hasta el momento. Evaluación optimizada para la web mediante el Great British Intelligence Test y mediante cuestionarios de autoinforme.	Las personas que se habían recuperado de COVID-19, incluidas aquellas que ya no reportaban síntomas, exhibieron déficits cognitivos significativos en comparación con los controles al controlar por edad, sexo, nivel de educación, ingresos, grupo étnico-racial, trastornos médicos preexistentes, cansancio, depresión y ansiedad. Este estudio sugirió la existencia de síntomas cognitivos 'Largo Covid' que persisten en la fase crónica temprana. COVID-19 tiene un impacto multidominio en la cognición humana. Se necesitan más investigaciones con estudios longitudinales para identificar mejor la base biológica de los déficits cognitivos en los sobrevivientes de SARS-COV-2.

No.5 Mendez España 2021	229 sobrevivientes de COVID-19 hospitalizados tenían entre 22 y 81 años, y el 41,3% eran mujeres.	Estudio prospectivo de seguimiento durante 2 meses tras el alta. Pruebas de función neurocognitiva, morbilidad psiquiátrica y QoL (componentes mental y físico) administradas por teléfono.	Los sobrevivientes de COVID-19 hospitalizados mostraron una prevalencia considerable de deterioro neurocognitivo, morbilidad psiquiátrica y mala calidad de vida a corto plazo. El 58,7 % de los pacientes presentaba deterioro neurocognitivo en al menos una función, entre ellas: deterioro de la memoria verbal inmediata y del aprendizaje (38 %), fluidez verbal (34,6 %), memoria verbal retardada (11,8 %) y memoria de trabajo (6,1 %).
No.6 Mazza Italia 2021	226 sobrevivientes de neumonía por COVID-19 (149 hombres, edad media 58)	Entrevista clínica psiquiátrica, cuestionarios de autoinforme y perfilado neuropsicológico de memoria verbal, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, atención y procesamiento de la información y fluidez verbal.	A los tres meses del alta hospitalaria, el 35,8% aún se autoevaluaba síntomas en rango clínico en al menos una dimensión psicopatológica. El 78% de los pacientes mostró desempeños deficientes en al menos un dominio cognitivo, con funciones ejecutivas y coordinación psicomotora deterioradas en el 50% y el 57% de ellos.
No.7 Carrillo-García España 2021	165 pacientes con edad > 70 años ($88,5 \pm 6,73$), 69% mujeres, que sobrevivieron a la hospitalización por COVID-19.	Estudio observacional de seguimiento mediante entrevista telefónica a los 3 meses tras la COVID-19 para evaluar reingresos, deterioro cognitivo, anorexia y trastornos afectivos. El estado cognitivo se analizó utilizando la Escala Mental de la Cruz Roja (RCMS).	A los 3 meses, el 66 % de los pacientes presentaba alguna secuela, como deterioro funcional (27,2 %), deterioro cognitivo (25,8 %), síntomas depresivos (51 %) o anorexia (33,1 %).
No.8 Frontera USA 2021	Sobrevivientes de COVID-19 con complicaciones neurológicas al momento de la hospitalización (196 pacientes) o sin complicaciones	Estudio prospectivo, 6 meses después de la COVID-19. Entrevistas telefónicas para acceder a:	Se produjeron anomalías en los resultados funcionales, las AVD, la ansiedad, la depresión y el sueño en más del 90 % de los pacientes 6 meses después de la hospitalización por COVID-19.

	<p>neurológicas (186 pacientes).</p> <p>Total: 382 sobrevivientes de COVID-19</p>	<p>Actividades de la vida diaria (AVD; índice de Barthel), Evaluación cognitiva de Montreal telefónica y baterías Neuro-QoL para ansiedad, depresión, fatiga y sueño.</p>	<p>Los pacientes con complicaciones neurológicas tenían más probabilidades de tener actividades de la vida diaria deterioradas según lo medido por el índice de Barthel.</p> <p>Las puntuaciones T de Neuro-QoL para la ansiedad, la depresión, la fatiga y el sueño fueron similares entre ambos grupos.</p>
<p>No.9 Imamura Brasil 2021</p>	<p>27 pacientes que sobrevivieron a COVID-19 grave y recibieron rehabilitación en el hospital.</p>	<p>Estudio retrospectivo basado en historias clínicas electrónicas para evaluar el impacto de la rehabilitación en la recuperación de sobrevivientes de COVID-19.</p> <p>Evaluaciones funcionales utilizando la Medida de Independencia Funcional (FIM); Evaluación Cognitiva de Montreal; Depresión, Ansiedad y Escala</p>	<p>La rehabilitación de pacientes después de la recuperación de COVID-19 mejora su estado funcional y debe considerarse en la fase post-aguda para pacientes seleccionados con COVID-19.</p>