

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Evolución cognitiva de pacientes ingresados con COVID-19 moderado-severo: seguimiento a dos años

Cognitive outcome of patients admitted with moderate-severe COVID19: two-year follow-up

Autor/a: Lucía Muerza Magaldi

Director/es: Eloy Rodríguez Rodríguez
Francisco Martínez Dubarbie

Santander, Junio 20 24

Gracias,

Al Dr. Eloy Rodríguez, por ser quien hizo que la Neurología me gustara más durante las prácticas de la facultad.

Al Dr. Fran Martínez, por guiarme, ayudarme y motivarme en todo el proceso de este trabajo, no hubiera lo mismo sin él.

A mi familia y amigos, que han estado ahí desde el primer momento y han sido mi principal motor durante todo este largo camino.

Pero sobre todo a mi hermana, mi fiel compañera de vida y a quien más le agradezco que haya estado a mi lado durante estos 6 años, no lo hubiera conseguido de no ser por ella.

Y por último, a mí. A mi yo de 18 años que entró en esta carrera sin tener una idea clara y que al final... la espera valió la pena. Lo hemos conseguido!

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	7
3.1.1. Criterios de inclusión.....	7
3.1.2. Criterios de exclusión	8
3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	8
3.3. ENCUESTAS Y TEST REALIZADOS	8
3.4. RECOGIDA DE DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA	10
3.5. ASPECTOS ÉTICOS.....	11
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
4. RESULTADOS	12
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	12
4.2. RESULTADOS COGNITIVOS A LOS 6 MESES.....	14
4.2.1. Comparación con variables demográficas.....	14
4.2.2. Comparación con variables relacionadas con la gravedad de la infección	15
4.2.3. Comparación con marcadores plasmáticos de inflamación y resultados cognitivos 18	
4.3. RESULTADOS COGNITIVOS A LOS 24 MESES.....	19
4.3.1. Comparación con variables demográficas.....	19
4.3.2. Comparación con variables relacionadas con la gravedad de la infección	21
4.3.3. Comparación con marcadores plasmáticos de inflamación y resultados cognitivos 24	
5. DISCUSIÓN	25
6. CONCLUSIÓN.....	26
7. BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2 e inicialmente identificada en Wuhan, China, a principios de 2020 ha pasado a ser desde entonces una pandemia mundial con más de 770 millones de casos y 7 millones de muertes registradas. Aunque el COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio, también se ha constatado daños en otros sistemas, incluyendo el sistema nervioso central. Todo ello ha promovido diferentes líneas de investigación sobre las posibles secuelas neurológicas y cognitivas. En este trabajo se ha estudiado el impacto cognitivo de dicha infección mediante un seguimiento de 2 años a una cohorte de pacientes que superaron una infección moderada-grave y precisaron hospitalización, evaluados con tests cognitivos. El estudio incluyó a 138 pacientes, de los cuales el 63% eran hombres, con una edad media de 61,7 años. Se observó una correlación negativa entre la edad y la memoria de trabajo a los 6 y 24 meses. Además, hubo diferencias significativas en la memoria de trabajo según el nivel educativo y entre aquellos con distintos niveles de gravedad de la infección, pero no se encontraron diferencias significativas en la atención sostenida ni en los resultados globales del test Nback a largo plazo.

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus and initially identified in Wuhan, China, in early 2020, has since become a global pandemic with more than 770 million cases and 7 million deaths reported. Although COVID-19 mainly affects the respiratory system, damage to other systems, including the central nervous system, has also been reported. This has prompted several lines of research into possible neurological and cognitive sequelae. In this study, the cognitive impact of this infection has been studied through a 2-year follow-up of a cohort of patients who overcame a moderate-severe infection and required hospitalisation, assessed with cognitive tests. The study included 138 patients, 63% of whom were male, with a mean age of 61.7 years. There was a negative correlation between age and working memory at 6 and 24 months. In addition, there were significant differences in working memory according to educational level and between those with different levels of infection severity, but no significant differences were found in sustained attention and overall long-term Nback test scores.

Palabras clave: “COVID-19”, “Infección moderada-grave”, “Impacto cognitivo”, “Memoria de trabajo”

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es el resultado de la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ¹. En diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) notificó la aparición de una serie de casos de neumonía de causa desconocida, originados en la ciudad de Wuhan, China. Un mes después del brote, se confirmó que la etiología de este suceso correspondía a un nuevo tipo de coronavirus, identificado como el virus SARS-CoV-2. Desde el registro de los primeros casos en diciembre de 2019, se produjo una expansión acelerada del virus por China y regiones próximas, abarcando en última instancia una distribución mundial.^{2,3} Hasta la fecha, se han registrado más de 770 millones de casos y 7 millones de fallecimientos en todo el mundo, si bien se estima que la cifra real podría ser superior⁴.

La patogénesis del COVID-19 no es íntegramente conocida, aunque algunos autores defienden que puede asimilarse a la del SARS-CoV-1. Se ha observado un tropismo específico por las células epiteliales y alveolares de las vías respiratorias. No obstante, también se han descrito efectos mediados por el sistema inmunológico como posibles determinantes cruciales en la patogénesis del COVID-19, especialmente en aquellos casos de mayor gravedad¹.

La enfermedad se caracteriza por un cuadro respiratorio en el que los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos, mialgias y cefalea. Otros síntomas frecuentemente reportados son la disnea, odinofagia, anosmia, ageusia, congestión nasal, fatiga, náuseas, vómitos o erupciones cutáneas. En situaciones más graves puede manifestarse con dificultad respiratoria o confusión, y puede evolucionar hacia un fallo respiratorio o disfunción multiorgánica. ^{2,3}

A pesar de que el COVID-19 se manifiesta primariamente como una enfermedad del sistema respiratorio, se ha constatado su capacidad para afectar otras áreas, tales como el sistema digestivo, riñón, sistema cardiovascular y sistema nervioso central, entre otros ⁵⁻¹⁰. Se postula que la capacidad de afectar a diversas estirpes celulares, así como su potencial invasivo, pueden ser mediadores de esta afectación sistémica. Además, el efecto de la respuesta inflamatoria excesiva, también conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SRIS, junto con el daño epitelial, la predisposición a la formación de trombos y el riesgo de coagulopatía, son otros factores adicionales que podrían contribuir a este daño ¹⁰.

En referencia a la afectación del sistema nervioso central, el mecanismo patológico que subyace a la capacidad del virus para generar cuadros como deterioro cognitivo, enfermedades neurovasculares o trastornos afectivos aún no está completamente esclarecido¹¹. No obstante, diversos estudios sugieren dos posibles vías de afectación cerebral: una vía directa, a través de la propagación del virus por vía nerviosa o hematogena; y otra vía indirecta, secundaria al proceso inflamatorio sistémico o a los efectos derivados del daño multiorgánico en pacientes graves, como la hipoxia, entre otros ^{5,7,9,11-13}. En cuanto a la invasión neuronal, se ha observado que la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) es el principal receptor a través del cual el SARS-CoV-2 es capaz de invadir las células del sistema nervioso^{5,7}. La expresión de este

receptor a nivel del bulbo olfatorio, así como el potencial de neuroinvasión a nivel de diferentes nervios periféricos como el olfatorio, el nervio vago o el trigémino, posibilitan que el virus alcance el cerebro de forma retrógrada^{7-9,12}. Una vez en el sistema nervioso, el virus puede interactuar con las células diana (neuronas), por medio de la interacción entre el receptor ACE-2 y la proteína S (“spike”), permitiendo su replicación posterior^{8,9}. En el cerebro, el receptor ACE-2 parece desempeñar un papel importante en el control homeostático y en funciones cognitivas como la memoria⁹. Asimismo, este receptor está presente en las células gliales, postulándose como otra posible vía directa de invasión cerebral⁷. La afectación por vía hematogena de la microglia, astrocitos, células endoteliales y pericitos resulta en una alteración de la barrera hematoencefálica^{5,8,12}. En esta disfunción de la barrera hematoencefálica también interviene la reacción inflamatoria provocada por la infección por SARS-CoV 2⁸. Por tanto, la virulencia a nivel del sistema nervioso central depende de la capacidad del virus para inducir señales pro-inflamatorias tras la activación de las células gliales, lo que conduce al reclutamiento de células inflamatorias e inmunes, con la posterior perpetuación del cuadro neurológico^{5,7,12}. Esta activación inmunológica resulta en una liberación masiva de citoquinas, entre las que destaca la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), así como una respuesta inflamatoria excesiva, que interfiere en la neurotransmisión. La alteración de la plasticidad sináptica incrementa la predisposición a procesos neurodegenerativos, interfiriendo con la consolidación y el funcionamiento de la memoria^{9,12}. Por otro lado, la disfunción endotelial conlleva una acumulación de proteínas como la proteína beta-amiloide (A β), que genera toxicidad en el cerebro. Estas proteínas están presentes en ciertas enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA) y conducen a la pérdida neuronal⁵. En este sentido, se ha observado que el virus está relacionado con la disregulación de ciertas proteasas que participan en la degradación de proteínas que se acumulan en el sistema nervioso central. Por ende, se agrava la situación mencionada anteriormente, lo que contribuye al acúmulo de proteínas asociadas con enfermedades como el Parkinson o la EA⁷.

En referencia a las manifestaciones resultantes de estos mecanismos fisiopatológicos, se observa que muchos de estos síntomas persisten después de la recuperación de la infección¹³⁻¹⁶. Las manifestaciones más comúnmente experimentadas durante la infección incluyen dolor de cabeza, mialgias, disgeusia y anosmia, mareos. Con menor frecuencia, se presentan síntomas derivados de encefalopatía y accidente cerebrovascular agudo, como pérdida de conciencia y/o convulsiones¹⁷⁻¹⁹. En un estudio realizado en el hospital de Aachen, en Alemania, el síntoma neurológico más recurrente fue el déficit de coordinación motora, seguido del deterioro cognitivo, parestesia, arreflexia, alteraciones sensoriales, mialgias, hiposmia y dolor de cabeza¹⁹. En otro estudio llevado a cabo con pacientes hospitalizados en la ciudad de Wuhan, China, se registró que el 36.4% de los pacientes presentaron alteraciones a nivel neurológico. El dolor de cabeza acompañado de mareo, así como las anomalías en la percepción del gusto y el olfato, fueron las manifestaciones más reportadas a nivel central y periférico, respectivamente²⁰. Por otro lado, en un estudio realizado en España, se identificaron como síntomas principales el dolor de cabeza y las mialgias. Se observó la presencia de accidente cerebrovascular en menos del 2% de los casos; mientras que, síntomas neuropsiquiátricos se manifestaron en un 20% de los pacientes, aproximadamente. Resulta relevante señalar que, dentro de esta última

categoría, el insomnio fue el síntoma más frecuentemente observado. Además, no se encontró asociación significativa entre el grado de severidad de la enfermedad y ninguno de los síntomas identificados²¹.

Como se ha mencionado previamente, la anosmia/hiposmia y la disgeusia/ageusia son cuadros clínicos recurrentemente observados en diversos estudios²². En el estudio dirigido por *Romero-Sánchez et al.*, se reportó una prevalencia del 4.9% y 2% de anosmia y disgeusia, respectivamente²¹. En otra investigación llevada a cabo por *Mao et al.*, se identificó que el 5.6% de los participantes presentaron hipogeusia²⁰. Estos hallazgos sugieren la capacidad neuroinvasiva del virus SARS-CoV-2. Además, se ha constatado que la afectación del nervio olfatorio persiste en más de la mitad de los pacientes, según varios estudios realizados¹⁸. En un estudio que se realizó sobre las alteraciones gustativas y olfatorias como posibles secuelas tras la infección por COVID-19 en Milán, Italia, el 33.9% de los pacientes refirieron la persistencia de al menos 1 de los dos síntomas, siendo del 11% en ambos cuadros clínicos²³.

También se han registrado casos de encefalopatía, incluyendo encefalitis. La etiología más común de la inflamación aguda cerebral es la infección viral, lo que respalda la posible asociación existente entre este fenómeno y la infección por COVID-19^{18,22}. Se han observado con frecuencia síntomas característicos de este cuadro en diversos pacientes, tales como el dolor de cabeza, disminución de la conciencia, convulsiones, irritabilidad, debilidad muscular^{24,25}. En el estudio llevado a cabo por *Romero-Sánchez et al.*, se documentó un caso de encefalitis²¹. *Poyiadji et al.* publicó un caso de encefalitis en una mujer de 50 años que presentó un cuadro de confusión, letargia y desorientación después de ser diagnosticada con COVID-19²⁶. Una revisión sistemática objetivó la presencia encefalitis en 109 pacientes, provenientes de 49 estudios utilizados como muestra. Los síntomas más frecuentes incluyeron alteraciones cognitivas, psiquiátricas y motoras²⁷.

Otra secuela que se ha observado es el accidente cerebrovascular agudo, especialmente en los casos de mayor gravedad²². Esta asociación se ha relacionado con los efectos derivados de la interacción entre el SARS-CoV-2 y el ACE2, así como con la respuesta inflamatoria resultante de esta infección²⁵. En el estudio llevado a cabo por *Mao et al.*, 5.7% de los casos presentaron accidente cerebrovascular agudo, siendo predominantemente de tipo isquémico²⁰.

A nivel del sistema nervioso periférico, la enfermedad de Guillain-Barré se ha observado en varios casos de infección por coronavirus. Este síndrome es un trastorno autoinmune poco común que se manifiesta como una polirradiculopatía aguda caracterizada por alteraciones sensitivo-motoras y, en menor medida, disautonómicas. Sus síntomas típicamente incluyen debilidad muscular y alteraciones sensitivas en las extremidades inferiores, con una progresión posterior hacia áreas faciales y extremidades superiores²⁴. En un caso publicado por *Zhao et al.*, se expone la aparición de una clínica típica de la enfermedad de Guillain-Barré en una mujer de 61 años que posteriormente fue confirmada como positiva para COVID-19²⁸. En contraste, en un estudio llevado a cabo en Italia, 5 pacientes presentaron este síndrome posteriormente al inicio del cuadro viral²⁹. En una revisión sistemática, se observó un total de 50 pacientes con el síndrome de Guillain-Barré, siendo la paraparesia el síntoma más

comúnmente reportado. Es relevante señalar que en todas las muestras de líquido cefalorraquídeo se obtuvo un resultado negativo para la PCR de SARS-CoV-2³⁰.

Como se ha mencionado con anterioridad, se ha observado que algunas de estas manifestaciones y cuadros neurológicos persisten después de la resolución de la infección. En un estudio de seguimiento que abarcó 3 meses posterior a la infección, el 15% de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas persistentes. Entre estas se incluyeron miopatía/polineuropatía, con un caso de síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía, Parkinson e ictus. Además, se reportó la persistencia de síntomas tales como hiposmia/anosmia en el 17% de los pacientes, mialgia en el 11% y dolor de cabeza en el 5%. No obstante, es relevante destacar una disminución en la prevalencia de estos síntomas con respecto al período de infección inicial¹⁴. Hallazgos similares se hallaron en otra investigación llevada a cabo por *Miskowiak et al.*¹³. Asimismo, en dos estudios con un seguimiento extendido a los 6 y 12 meses, se evidenció la persistencia de síntomas tras la infección, aunque con un descenso a los 12 meses en comparación con el control a los 6 meses. En ambos estudios, los síntomas neurológicos más reportados fueron debilidad muscular, hiposmia/anosmia, hipogeusia/ageusia y ambos últimos^{15,16}.

Por todo ello y como consecuencia de la posible interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema nervioso central, se ha estudiado el funcionamiento cognitivo de pacientes previamente infectados de COVID-19. Según varios trabajos publicados en relación con individuos infectados por COVID-19, se ha visto que más del 50% de estos presentan problemas cognitivos¹², especialmente en áreas como la memoria y la capacidad ejecutiva. En un estudio que abarcó a 279 personas que fueron seguidas durante 3 meses después del alta hospitalaria, se observó pérdida de memoria en el 34% de los pacientes y alteración en la capacidad de concentración en el 28%⁶. De manera similar, un estudio realizado por *Miskowiak et al.*¹³ en el Hospital Universitario de Copenhague, con 29 pacientes seguidos durante 3-4 meses después del alta, evidenció un deterioro cognitivo significativo en un rango de pacientes que comprendía entre el 59% y 65%. Las áreas más afectadas fueron el aprendizaje verbal y la función ejecutiva. Sin embargo, no se observó asociación entre el grado de deterioro cognitivo y la gravedad de la enfermedad, la duración de la hospitalización, los requerimientos de soporte respiratorio o las comorbilidades previas¹³. En otro estudio con un seguimiento a 6 meses, que comparó pacientes con COVID-19 moderado-grave con un grupo control, se encontró que el 28% de los casos mostraba puntuaciones alteradas en el test MoCA en comparación con el 17% en el grupo control. Los dominios visoespacial y ejecutivo fueron los que mayores diferencias presentaron entre grupos. Pero en este caso las lesiones vasculares crónicas (medidas mediante la escala Fazekas) se presentaron como un posible factor confusor, ya que los pacientes presentaban más carga vascular que los controles¹⁰. Por otro lado, un estudio llevado a cabo con 46 pacientes seguidos en una clínica de Israel no reveló hallazgos significativos con respecto a la puntuación total en la evaluación cognitiva MoCA en comparación con el grupo control (P=0.11); a pesar de que, la mayoría de los pacientes reportaron quejas de memoria³¹. Otros trabajos tampoco encuentran relación entre las puntuaciones cognitivas y distintas variables que miden la severidad de la infección, el intervalo de tiempo entre el inicio de la infección y la asistencia médica, o la necesidad de oxigenoterapia durante el ingreso. En estos estudios se informa de una mayor proporción de mujeres con deterioro cognitivo en comparación con los

hombres^{6,32,33}. Sin embargo, es importante destacar que estas diferencias pueden deberse a distintos factores confusores no evaluados ³¹.

En otro estudio realizado en Milán (Italia), con un seguimiento a lo largo de un año con un control intermedio a los 5 meses del alta, se vio que en la primera evaluación existía una alteración cognitiva en más del 50% de los participantes en, al menos, un dominio cognitivo. En este caso, la mayor afectación se encontró en la velocidad de procesamiento (40,8% de los pacientes), aunque también se evidenciaron alteraciones en la memoria verbal y visual. En el seguimiento al año, se objetivó una mejoría en el cognitiva global, con la excepción de la capacidad visuoespacial y la fluidez verbal, que permanecieron alteradas ¹⁵. En la localidad de Lecco, Italia, se llevó a cabo un estudio longitudinal a más largo plazo que incluyó tres evaluaciones, a los 6, 16 y 22 meses. Sin embargo, en este trabajo solo se seleccionaron aquellos pacientes que refirieron la aparición de nueva sintomatología neurológica y quejas subjetivas a nivel cognitivo. En el primer control a los 6 meses, el 52% de los participantes obtuvo una puntuación por debajo del valor de normalidad establecido, siendo la memoria verbal el área más afectada, lo cual concuerda con los resultados de otros estudios realizados con objetivos similares. En este caso, también se observó una mejoría cognitiva en las visitas sucesivas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta el posible sesgo introducido al seleccionar exclusivamente a aquellos pacientes con quejas subjetivas ³⁴. De manera análoga, se identificaron alteraciones en la capacidad ejecutiva, memoria y atención en otro estudio llevado a cabo por *Hosp et al.*³⁵; aunque no así en el área del lenguaje. Adicionalmente, se llevó a cabo una evaluación neuropsicológica extendida en 15 de los 29 pacientes estudiados, mostrando resultados similares a los previamente observados. También se realizaron pruebas de neuroimagen que evidenciaron un patrón hipometabólico en aproximadamente dos tercios de los pacientes, con predominio en el área fronto-parietal. Este hipometabolismo se correlacionó significativamente con la puntuación total del test MoCA³⁵. Un metaanálisis sobre el impacto cognitivo del COVID-19, reveló clara evidencia de deterioro cognitivo en la memoria verbal y la velocidad de procesamiento. En este caso, tampoco se evidenció una relación entre el deterioro cognitivo y la gravedad de la enfermedad³³. Otro metaanálisis realizado en 2022 por *Crivelli et al.* ¹¹ destacó un bajo funcionamiento cognitivo en pacientes post COVID-19 en comparación con individuos sanos desde la fase aguda hasta 6 meses después de la infección. En este trabajo las áreas cognitivas más afectadas incluyeron la función ejecutiva, la memoria y la atención. Hallazgos similares se obtuvieron en otra revisión sistemática llevada a cabo por *Tavares-Júnior et al.*³⁶. En estos metaanálisis se enfatizó la falta de especificidad en los resultados debido a la escasez de estudios actuales que comparen las diferencias cognitivas entre pacientes tras COVID-19 y la población sana.

En contraposición a todos los trabajos mencionados anteriormente, un estudio reciente realizado en 2023 concluyó que la enfermedad por SARS-CoV-2 no presentaba relación con el deterioro cognitivo de los pacientes, atribuyendo este fenómeno a factores como deterioro cognitivo previo no constatado, enfermedad cerebrovascular concomitante, encefalopatía y trastornos afectivos como ansiedad y depresión. Sin embargo, se observaron diferencias en varios test relacionados con la función ejecutiva, velocidad de procesamiento, atención y lenguaje⁶.

A pesar de los resultados observados hasta el momento, no se ha documentado en profundidad el impacto cognitivo de la infección por COVID-19 a largo plazo. Con este trabajo pretendemos abordar este aspecto en pacientes sin comorbilidades neurológicas previas mediante un seguimiento con escalas cognitivas durante dos años tras el ingreso hospitalario.

2. OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo principal determinar si existe un impacto cognitivo significativo en una cohorte de pacientes que requirieron hospitalización por una infección por COVID-19 moderada-grave tras dos años de seguimiento.

Asímismo, se pretende:

- Analizar la correlación entre la gravedad de los parámetros clínicos y analíticos registrados durante el ingreso y el impacto cognitivo a dos años.
- Investigar sobre el impacto de las complicaciones durante el ingreso en el nivel cognitivo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Este estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), en Santander, Cantabria. Se seleccionó a un grupo de 138 pacientes con edades comprendidas entre los 49 y los 80 años, que hubiesen ingresado por una infección por COVID-19 moderada-grave entre el 30 noviembre de 2020 y el 19 Julio de 2021, y se llevó a cabo un seguimiento longitudinal durante 2 años, mediante la realización de diferentes escalas cognitivas.

3.1.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión establecidos para la formación de esta cohorte han sido los siguientes:

- Haber otorgado consentimiento informado para participar en el estudio.
- Infección por COVID-19 de gravedad moderada-severa con necesidad de ingreso hospitalario, confirmada mediante la determinación positiva en la prueba de anticuerpos y/o PCR.

3.1.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Historia de deterioro cognitivo previa al ingreso.
- Historia de enfermedad neurológica diagnosticada previamente a la infección por COVID-19.
- Presencia de comorbilidades sistémicas o psiquiátricas que puedan actuar como variables de confusión en el presente estudio.
- Presencia de defectos sensoriales severos (hipoacusia, ceguera) que dificulten la realización de los test cognitivos.

3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se ha llevado a cabo una búsqueda de la literatura en diversas bases de datos bibliográficas, incluyendo PubMed, Medline y Google Scholar. Para la revisión de la literatura se emplearon como términos de búsqueda la combinación de los siguientes: "COVID-19", "SARS-Cov-2", "Coronavirus disease" y "Cognitive impact", "Cognitive reserve", "Cognitive dysfunction", "Cognitive disorders", "Cognitive impairment", "Cognitive decline". Se seleccionaron aquellos artículos científicos escritos en inglés o español entre los años 2020 y 2023. Los conceptos de búsqueda están reflejados en la Tabla 1.

Conceptos	Alternativas
Cognitive Impact	Cognitive reserve Cognitive dysfunction Cognitive disorders Cognitive impairment Cognitive decline
COVID 19	SARS-CoV-2 Coronavirus disease

Tabla 1: Criterios de búsqueda bibliográfica.

3.3. ENCUESTAS Y TEST REALIZADOS

Durante los dos años de seguimiento, los sujetos del estudio fueron sometidos a una serie de encuestas y escalas destinadas a la evaluación neuropsicológica integral, que permiten evaluar las diferentes áreas cognitivas. Dichos procedimientos se llevaron a

cabo a los 6 meses, como punto de control intermedio, y nuevamente a los 24 meses posteriores al ingreso hospitalario por COVID-19.

A todos los pacientes se les administró el cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes (QSM)³⁷ y el test de depresión de Yesavage³⁸. El test de QSM consta de 30 ítems y es una herramienta que es útil para orientar la evaluación cognitiva de los pacientes. Cada ítem tiene 5 respuestas posibles en función de la frecuencia del síntoma mencionado (nunca o casi nunca; pocas veces; a veces; muchas veces; siempre o casi siempre). Por debajo de 8 puntos se considera un rendimiento mnésico óptimo; entre 8 y 35 fallos que no interfieren en el desarrollo cotidiano; entre 36 y 50 puntos se considera que los fallos repercuten en las actividades diarias y por encima de 50 puntos se considera que existe un deterioro amnésico moderado o severo que interfiere con las actividades diarias. El test de depresión de Yesavage es una herramienta para evaluar la depresión en adultos mayores y expresa el grado de satisfacción y calidad de vida. Consta de 30 preguntas a las que se puede responder si o no. En este caso, una puntuación entre 0 y 9 se considera normal; entre 10-19 depresión moderada y 20 o más puntos corresponden con una depresión severa.

En cuanto a las escalas cognitivas administradas, se han realizado tres test que cubren los dominios cognitivos que se han descrito como los más frecuentemente afectados tras la infección por COVID.

- **Test de memoria de trabajo**

Se le indica al sujeto que debe señalar los círculos en el mismo orden en el que aparecerán a continuación. Salen en la pantalla un conjunto de círculos que se iluminan siguiendo una secuencia concreta que el sujeto deberá de reproducir en el mismo orden (Memoria de trabajo L). Habrá también un segundo ejercicio en orden inverso (Memoria de trabajo Linv). La prueba (tanto la de orden directo como la de orden inverso) finaliza cuando el sujeto no sea capaz de realizar correctamente los dos ensayos de una serie.

- **Test de atención sostenida**

Aparecen unas instrucciones en la pantalla: "Pulse la barra espaciadora cada vez que aparezca una cruz de color azul". A continuación, van a ir apareciendo (a razón de x segundos por símbolo) una serie de símbolos geométricos de diferentes colores. El sujeto debe de ir pulsando cada vez que aparezca el símbolo indicado. Se puntúan las respuestas correctas, velocidad de reacción de respuesta y respuestas incorrectas.

- **Test de N-back:**

Aparecen unas instrucciones de forma inicial en las que se le pregunta al sujeto si la carta que aparece en pantalla es igual a la anterior que se ha mostrado. Después, se presenta una carta boca arriba en el centro de la pantalla. El participante debe decidir si la carta es la misma que la anterior. Si la carta es la misma, el participante debe pulsar "Sí", y si no es la misma, debe pulsar "No". Se anima al participante a trabajar tan rápido como pueda y a ser lo más preciso posible. En esta prueba se han tenido en cuenta, además del número total de respuestas correctas, el número de respuestas positivas

(TP), falsos positivos (FP), respuestas negativas (TN) y falsos negativos (FN).

3.4. RECOGIDA DE DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA

En el presente trabajo se han recopilado de manera retrospectiva datos de la historia clínica de los sujetos a estudio, los cuales fueron recogidos tanto al momento del ingreso como durante su estancia hospitalaria. Estos datos incluyen factores demográficos como la edad, el sexo y el nivel educativo. También se registraron los antecedentes personales de interés, tales como factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus), enfermedades a nivel cardíaco y/o respiratorio, y la presencia de inmunosupresión, entiendo esta última como cualquier enfermedad previa o tratamiento farmacológico que cause dicha inmunosupresión.

También se han recogido variables clínicas y analíticas referentes al ingreso que se consideran relevantes tras la revisión de la literatura: días de ingreso, fecha de inicio de los síntomas, presencia de neumonía unilateral/bilateral, niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), niveles de ferritina, recuento de linfocitos, actividad de protrombina, niveles de dímero D, interleucina 6 (IL-6). Se han incluido otros datos que reflejan la gravedad de la infección por SARS-Cov-2 como la PaFi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) mínima, que se calcula a partir del cociente entre la presión parcial de oxígeno (PaO_2) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2). Este valor permite medir indirectamente la lesión pulmonar y funciona como un predictor pronóstico en los pacientes con neumonía³⁹. También se recogió la gravedad del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en el ingreso (clasificado como leve PaFi 200-300, moderado PaFi 100-199 y grave PaFi < 100), datos de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (TVP/TEP), presencia de delirium durante el ingreso y el valor de la escala CURB-65 en el momento de ingreso, que es un indicador del nivel de gravedad de las Neumonías Adquiridas en la Comunidad⁴⁰. Igualmente, también se registró la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el tiempo de estancia en UCI.

Finalmente, se recogió la necesidad de tratamiento con plasma hiperinmune, corticosteroides, anticoagulación (excluyendo aquella administrada de forma profiláctica), remdesivir o tocilizumab.

Para la recopilación de todos estos datos, se ha diseñado una base de datos protegida, anonimizada y con acceso restringido únicamente a aquellas personas autorizadas que dispongan de la clave de acceso correspondiente. Los datos recogidos se resumen en la Tabla 2.

Demográfico	Sexo, edad, nivel educativo
Comorbilidades	HTA, obesidad, diabetes mellitus, cardiopatía, enfermedad pulmonar, inmunosupresión
Variables de Ingreso	Días de ingreso, inicio de síntomas, Días positivos en el momento de ingreso, neumonía unilateral/bilateral, escala CURB, TVP/TEP, SDRA, PaFi mín., O2 %, necesidad de ingreso y días en UCI, necesidad de soporte ventilatorio (OAT, IOT, Prono), delirium.
Parámetros recogidos durante el Ingreso	LDH, Troponina, Proalcitonina, PCR, Ferritina, Linfocitos, actividad de protrombina, Dimero D, IL-6
Tratamientos Administrados	Plasma hiperinmune, corticoides, remdesivir, tocilizumab, anticoagulación

Tabla 2: Resumen de los parámetros recogidos de la historia clínica.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio de investigación ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Médica (CEIM) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Todos los sujetos que han participado fueron debidamente informados sobre los objetivos del estudio, métodos empleados, y posibles riesgos asociados. Además, la participación ha sido voluntaria, dejando por claro la plena libertad para abandonar este estudio en cualquier momento si así lo precisara. Finalmente, cada participante firmó un consentimiento informado para ser incluido en el estudio y para someterse a las diferentes pruebas durante el seguimiento. Todo este proceso se llevó a cabo durante su hospitalización.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha utilizado el test de Saphiro para evaluar la distribución de las distintas variables. Hemos utilizado el coeficiente de correlación de Pearson para correlacionar las diferentes variables continuas con los resultados de los estudios neuropsicológicos a los 6 y 24 meses.

Para valorar diferencias en los resultados cognitivos en función de variables categóricas dicotómicas como el sexo, la necesidad de ingreso o no en UCI o la presencia de neumonía uni- o bilateral, hemos utilizado el test de Wilcoxon. Y para valorar si existen diferencias en los resultados cognitivos en función de variables categóricas de más de dos grupos (como el nivel educativo o la gravedad del SDRA) hemos utilizado el test de Kruskal-Wallis. Posteriormente, en aquellos resultados significativos, hemos realizado un análisis post-hoc mediante el test de Dunn para analizar las diferencias entre grupos.

Se han considerado significativos aquellos resultados con un valor de $p < 0.05$. Los valores faltantes en cada análisis se han manejado mediante omisión.

Todos los análisis estadísticos se han realizado con el software R studio versión 4.2.22 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el estudio se han incluido 138 pacientes con infección por SARS-CoV-2 moderada-grave que requirieron ingreso hospitalario. De estos participantes, 87 eran varones (63,0%) y 51 eran mujeres (37,0%), con una edad media de 61,7 ($\pm 8,3$) años. El tiempo medio de seguimiento fue de 26,1 ($\pm 1,87$) meses. Respecto al nivel educativo, el 42,6% de los sujetos (58 participantes) presentaron un nivel de educación básico (<14 años). Un 30,9% de sujetos (42 participantes) presentaron un nivel de educación medio (14-18 años) y un 26,5% (36 participantes), un nivel superior (>18 años).

En cuanto a las comorbilidades, se evidenció que 66 sujetos presentaban hipertensión (47,8%), 25 padecían diabetes mellitus (18,1%), 23 tenían obesidad (16,7%). La muestra presentó un menor porcentaje de patología cardíaca, pulmonar e inmunosupresión, con 17 (12,3%), 11 (7,9%) y 8 (5,8%) participantes, respectivamente.

La duración media del ingreso fue de 13,5 ($\pm 11,7$) días. El 28,9% (40 pacientes) requirieron ingreso en UCI. Del total de pacientes, el 51,5% fueron diagnosticados de SDRA en algún momento durante su estancia hospitalaria. Dentro de estos, 28 pacientes (21,2%) fueron clasificados como SDRA leve (PaFi 200-300), 31 (23,5%) como SDRA moderado (PaFi 100-199) y 9 (6,8%) como SDRA grave (PaFi <100). Es de interés destacar que el 90,6% de los sujetos presentaron neumonía bilateral por COVID-19. Además, la mayoría de los pacientes recibieron corticoterapia durante su hospitalización, llegando a ser un total de 113 pacientes (81,9%).

El resto de los datos relevantes se describen en la Tabla 3.

CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES	n=138
Hombres/Mujeres, n. (%)	87 (63,0%) / 51(37,0%)
Edad, media (DE)	61,7 (8,3)
Nivel educativo, n. (%)	
Básico (<14 años)	58 (42,6%)
Medio (14-18 años)	42 (30,9%)
Superior (>18 años)	36 (26,5%)
Tiempo de seguimiento, media (DE), meses	26,1 (1,87)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial, n. (%)	66 (47,8%)
Diabetes mellitus, n. (%)	25 (18,1%)
Obesidad, n. (%)	23 (16,7%)
Cardiopatía, n. (%)	17 (12,3%)
Enfermedad pulmonar, n. (%)	11 (7,9%)
Inmunosupresión, n. (%)	8 (5,8%)
Severidad de la infección	
Días de ingreso, media (DE)	13,5 (11,7)
Ingreso en UCI, si (%)	40 (28,9%)
Días de ingreso en UCI, media (DE)	15,1 (14,6)
Neumonía, n. (%)	
Unilateral	13 (9,4%)
Bilateral	125 (90,6%)
Síndrome de distrés respiratorio agudo, n. (%)	
No	64 (48,5%)
Leve (PaFi mínima 200-300)	28 (21,2%)
Moderado (PaFi mínima 100-199)	31 (23,5%)
Grave (PaFi mínima <100)	9 (6,8%)
Desarrollo de delirium, Si (%)	14 (10,1%)
Tratamientos administrados	
Corticoides, n. (%)	113 (81,9%)
Tocilizumab, n. (%)	18 (13%)
Remdesivir, n. (%)	16 (11,6%)
Marcadores de inflamación en plasma	
LDH, media (DE), U/L	334,7 (125,6)
Procalcitonina, media (DE), ng/mL	0,11 (0,10)
Proteína C reactiva, media (DE), mg/dL	8,0 (6,6)
Linfocitos, media (DE), linfocitos/ μ L	966,9 (456,0)
Dímero D, media (DE), ng/mL	2084,4 (10575,6)
Ferritina, media (DE), ng/mL	881,9 (1009,1)
Interleukina 6, media (DE), pg/mL	48,1 (43,1)

Tabla 3: Características de la muestra. Abreviaturas: n, número de sujetos. DE, desviación estándar. UCI, unidad de cuidados intensivos. LDH, lactato deshidrogenasa. U, unidades. L, litro. PaFi, relación entre la tensión arterial de oxígeno y la fracción.

4.2. RESULTADOS COGNITIVOS A LOS 6 MESES

4.2.1. Comparación con variables demográficas

En primer lugar, para valorar la presencia de posibles factores confusores, se ha analizado si existe correlación entre los resultados cognitivos obtenidos en el punto de control más cercano al alta hospitalaria (6 meses) y los diferentes factores demográficos. Los resultados revelaron correlación inversa entre la edad de los pacientes y la memoria de trabajo. Se observó una correlación negativa moderada ($r=-0,42$; $p<0,0001$) con la memoria de trabajo L y lo mismo sucedió con la memoria de trabajo Linv ($r=-0,32$; $p=0,0001$). Además, se observó una correlación negativa moderada ($r=-0,35$; $p<0,0001$) entre la edad y el Nback total. Sin embargo, aunque diferentes parámetros de la atención sostenida sí mostraron una correlación significativa con la edad, la atención sostenida global no mostró una correlación significativa ($r=0,05$; $p=0,53$). El resto de las correlaciones de los test cognitivos a los 6 meses con la edad pueden consultarse en la Tabla 4.

En cuanto al sexo, se observaron diferencias significativas en lo relativo a la memoria de trabajo L, con un valor de $p=0,02$ y una diferencia de medias de 0,70 puntos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la atención sostenida (diferencia de medias=0,05 puntos; $p=0,51$) ni en el Nback total (diferencia de medias=3,77 puntos; $p=0,19$).

Por último, en cuanto al nivel educativo, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en lo relativo a la memoria de trabajo, con un valor de $p=0,006$ en el subapartado de memoria de trabajo Linv y un valor de $p<0,0001$ en la memoria de trabajo L. Al realizar el análisis post-hoc, en la memoria de trabajo L se evidenciaron diferencias significativas entre los sujetos con un nivel de estudios básicos y medios ($Z=5,64$; $p<0,0001$) y entre los sujetos con estudios básicos y superiores ($Z=4,37$; $p<0,0001$), pero no entre sujetos con estudios medios y superiores ($Z=0,94$; $p=0,17$). Lo mismo sucedió con los valores de la memoria de trabajo Linv: se vieron diferencias significativas entre sujetos con estudios básicos y medios ($Z=3,14$; $p=0,0008$) y entre pacientes con estudios básicos y superiores ($Z=1,78$; $p=0,03$), pero no entre medios y superiores ($Z=1,14$; $p=0,12$). El Nback total también mostró diferencias globales entre grupos educativos ($p=0,001$) con diferencias significativas entre los pacientes con estudios básicos y medios ($Z=2,63$; $p=0,004$) y básicos y superiores ($Z=3,38$; $p=0,0003$); pero no entre pacientes con estudios medios y superiores ($Z=0,81$; $p=0,21$). El resto de los resultados pueden consultarse en la Tabla 4.

	Edad		Sexo		Nivel educativo
	r	p	Diferencia de medias	p	p
Memoria trabajo L	-0,42	<0,0001	0,70	0,02	<0,0001
Memoria trabajo Linv	-0,32	0,0001	0,52	0,07	0,006
Atención sostenida TP	-0,24	0,004	1,49	0,26	0,0005
Atención sostenida FP	0,24	0,003	0,89	0,21	0,12
Atención sostenida TN	-0,12	0,16	1,86	0,17	0,77
Atención sostenida FN	0,22	0,01	2,41	0,10	0,013
Atención sostenida Total	0,05	0,53	0,05	0,51	0,12
Atención sostenida Tr Medio	-0,14	0,11	30,9	0,82	0,07
Nback TP	-0,21	0,01	1,52	0,21	0,02
Nback FP	-0,14	0,09	0,11	0,77	0,53
Nback TN	-0,33	<0,0001	2,57	0,24	0,002
Nback FN	-0,10	0,24	0,45	0,33	0,58
Nback Tr	0,26	0,002	108,6	0,19	0,001
Nback Correctas	-0,33	<0,0001	4,10	0,19	0,001
Nback Total	-0,35	<0,0001	3,77	0,19	0,001

Tabla 4: Relación entre las variables cognitivas a los 6 meses y las variables demográficas. Los resultados estadísticamente significativos están señalados en negrita. Abreviaturas: r, coeficiente de correlación de Pearson. P, significación estadística.

4.2.2. Comparación con variables relacionadas con la gravedad de la infección

Se llevó a cabo un análisis para explorar una posible relación entre las distintas características del ingreso hospitalario y los resultados cognitivos obtenidos a los 6 meses de seguimiento. Como puede observarse en la Tabla 5, la duración del ingreso no se correlacionó con ninguna medida cognitiva.

En cuanto a la relación de los parámetros cognitivos con el resultado de la escala CURB-65 al ingreso, se evidenció una correlación significativa con la Memoria de trabajo L ($r=-0,36$; $p<0,0001$), Memoria de trabajo Linv ($r=-0,29$; $p=0,0006$) y también con valores del Nback, como el Nback correctas ($r=-0,18$; $p=0,03$) y el Nback total ($r=-0,20$; $p=0,02$). En cuanto a la memoria de trabajo L, al hacer un análisis por grupos, hemos encontrado diferencias significativas entre los sujetos con una escala de 0 y 1 (diferencia=1,01 puntos; $p=0,001$) y entre los pacientes con una escala de 0 y 2 (diferencia=1,41; $p<0,001$), pero no entre los pacientes con escalas de 1 y 2 (diferencia=0,39 puntos; $p=0,56$) (Figura1). El resto de las correlaciones pueden consultarse en la Tabla 5.

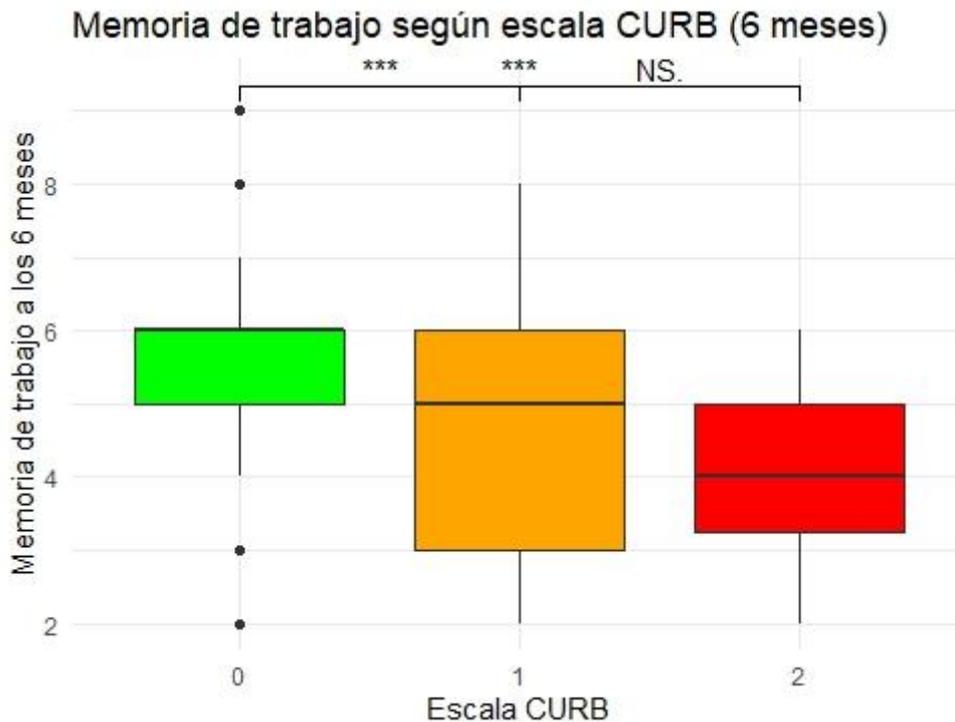


Figura 1: Boxplot que muestra las puntuaciones en la memoria de trabajo a 6 meses en función de la escala de gravedad de neumonía CURB-65. En verde están señalados los sujetos puntuados con una gravedad de 0, en naranja los que puntúan 1 y en rojo los que tienen una puntuación de 2. Las cajas representan la distribución de los datos, siendo el borde superior el cuartil 3, la línea intermedia la mediana y el borde inferior el cuartil 1. El intervalo de confianza al 95% está representado por las líneas verticales y los valores considerados como outliers están representados con puntos negros. En la parte superior del gráfico se representa con asteriscos los grupos entre los que hay diferencias significativas. Un asterisco representa una significación límite (entre el grupo 0 y 1); tres asteriscos representan una significación estadística (entre los grupos 0 y 2); y NS (no significativo) expresa que no hay diferencias significativas entre el grupo 1 y 2.

Al comparar los valores cognitivos entre sujetos con distintos niveles de gravedad del SDRA, sólo encontramos diferencias significativas en la memoria de trabajo L_{inv} ($p=0,02$). Al realizar un análisis post-hoc se evidenció que los sujetos sin SDRA presentaron mejores resultados en el test que los sujetos con SDRA leve ($Z=2,95$; $p=0,001$). Sin embargo, no se vieron diferencias con los sujetos con SDRA moderado ($Z=1,45$; $p=0,07$); o severo ($Z=0,15$; $p=0,44$) (Tabla 5).

Finalmente, los niveles de la PaFi mínima durante el ingreso no se correlacionaron significativamente con ningún parámetro cognitivo (Tabla 5).

	Días de ingreso		CURB-65		PaFi mínima		SDRA
	r	p	r	p	r	p	p
Memoria trabajo L	0,002	0,98	- 0,36	<0,0001	0,03	0,75	0,60
Memoria trabajo Linv	-0,02	0,73	- 0,29	0,0006	0,07	0,41	0,02
Atención sostenida TP	-0,02	0,81	- 0,12	0,16	- 0,15	0,11	0,22
Atención sostenida FP	-0,03	0,71	0,22	0,01	0,15	0,11	0,40
Atención sostenida TN	0,05	0,51	- 0,14	0,11	- 0,09	0,35	0,73
Atención sostenida FN	-0,01	0,85	0,13	0,13	0,14	0,12	0,08
Atención sostenida Total	0,02	0,77	- 0,06	0,47	0,02	0,84	0,54
Atención sostenida TrMedio	-0,13	0,11	- 0,13	0,13	- 0,03	0,74	0,39
Nback TP	-0,04	0,64	- 0,09	0,30	- 0,03	0,76	0,99
Nback FP	-0,09	0,27	- 0,10	0,23	0,07	0,43	0,41
Nback TN	0,02	0,81	- 0,20	0,02	- 0,08	0,38	0,14
Nback FN	-0,07	0,36	- 0,11	0,21	0,17	0,08	0,15
Nback Tr	-0,03	0,69	0,16	0,06	0,05	0,58	0,35
Nback Correctas	0,002	0,98	- 0,18	0,03	- 0,07	0,43	0,37
Nback Total	-0,01	0,90	- 0,20	0,02	- 0,06	0,52	0,34

Tabla 5: Relación entre parámetros de gravedad de la infección y resultados cognitivos a los 6 meses. En negrita se señalan los valores estadísticamente significativos. Abreviaturas: R, coeficiente de correlación de Pearson. P, nivel de significación estadística. SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo.

Además, se analizó si existían diferencias significativas en los valores medios de alguna de las variables cognitivas entre los sujetos que requirieron ingreso en la UCI y los que no; así como entre los participantes que presentaron delirium y los que no. En ambos estudios comparativos, los resultados obtenidos no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6).

Con relación a la presencia de neumonía unilateral o bilateral, se obtuvo una diferencia de medias significativa de 4,61 puntos ($p=0,02$) para el subapartado TP del test Nback, aunque no se encontraron diferencias en los resultados globales de este test (Tabla 6).

En cuanto a la necesidad de OAF, se evidenció una diferencia de medias estadísticamente significativa ($p=0,04$) de 3,26 puntos entre sujetos que requirieron OAF y los que no, en el subapartado de atención sostenida FN. Sin embargo, tampoco se

encontraron resultados estadísticamente significativos en la atención sostenida a nivel global (Tabla 6).

	Ingreso en UCI (si/no)		Delirium (si/no)		Neumonía (uni/bilateral)		OAF (si/no)	
	Diferencia de medias	p	Diferencia de medias	p	Diferencia de medias	p	Diferencia de medias	p
Memoria trabajo L	0,09	0,82	0,008	0,88	0,50	0,27	0,10	0,81
Memoria trabajo Linv	0,15	0,63	0,17	0,85	0,25	0,59	0,14	0,64
Atención sostenida TP	1,58	0,48	1,11	0,77	0,96	0,49	1,84	0,41
Atención sostenida FP	0,75	0,44	0,30	0,96	0,83	0,49	0,78	0,39
Atención sostenida TN	1,97	0,21	0,57	0,73	1,21	0,61	2,11	0,18
Atención sostenida FN	2,84	0,07	1,52	0,55	1,54	0,49	3,26	0,04
Atención sostenida Total	0,04	0,76	0,14	0,45	0,19	0,28	0,08	0,48
Atención sostenida TrMedio	3,73	0,31	23,3	0,51	46,12	0,68	10,81	0,27
Nback TP	0,27	0,80	0,60	0,76	4,61	0,02	0,47	0,66
Nback FP	0,12	0,99	0,21	0,36	1,06	0,63	0,11	0,94
Nback TN	4,13	0,15	0,74	0,86	0,14	0,85	5,06	0,07
Nback FN	0,24	0,49	0,25	0,27	0,16	0,99	0,23	0,56
Nback Tr	214,9	0,34	75,7	0,90	283,02	0,33	251,32	0,18
Nback Correctas	4,40	0,29	1,35	0,98	4,74	0,41	5,53	0,15
Nback Total	4,03	0,33	0,88	0,94	5,64	0,31	5,18	0,18

Tabla 6: Diferencias por grupos en los parámetros cognitivos en función de factores de gravedad del ingreso. Los valores estadísticamente significativos están señalados en negrita. Abreviaturas: p, significación estadística. UCI, unidad de cuidados intensivos. OAF, oxígeno a alto flujo.

4.2.3. Comparación con marcadores plasmáticos de inflamación y resultados cognitivos

Se han llevado a cabo diferentes comparaciones entre los valores plasmáticos de los marcadores de inflamación y las variables cognitivas a los 6 meses tras el alta hospitalaria.

En primer lugar, se encontró una correlación significativa, entre los niveles de IL-6 y los resultados en la atención sostenida total ($r=0,27$; $p=0,003$). Los niveles de PCT se correlacionaron con los subapartados de atención sostenida TN ($r=0,20$; $p=0,03$) y FN ($r=-0,26$; $p=0,005$). Asimismo, los niveles de PCR se correlacionaron significativamente con el valor de atención sostenida FN ($r=-0,17$; $p=0,04$). Con relación al dímero D, no se obtuvieron correlaciones significativas con ningún valor cognitivo. Todas las correlaciones pueden consultarse en la Tabla 7.

	IL-6		Dímero D		PCR		PCT	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Memoria trabajo L	0,05	0,55	0,09	0,29	-0,02	0,79	-0,04	0,63
Memoria trabajo Linv	-0,05	0,54	0,09	0,30	0,01	0,82	0,17	0,07
Atención sostenida TP	-0,08	0,35	0,05	0,54	0,10	0,24	0,16	0,08
Atención sostenida FP	-0,005	0,96	0,09	0,29	0,05	0,51	-0,12	0,18
Atención sostenida TN	-0,01	0,92	-0,01	0,91	0,07	0,37	0,20	0,03
Atención sostenida FN	0,11	0,25	-0,06	0,44	-0,17	0,04	-0,26	0,005
Atención sostenida Total	0,27	0,003	0,13	0,14	0,06	0,50	0,06	0,47
Atención sostenida TrMedio	-0,05	0,57	0,04	0,61	0,12	0,15	0,08	0,36
Nback TP	0,03	0,73	0,02	0,77	0,02	0,75	0,07	0,46
Nback FP	-0,09	0,30	-0,02	0,84	-0,09	0,27	-0,01	0,89
Nback TN	0,01	0,91	0,05	0,57	0,03	0,66	0,10	0,28
Nback FN	0,14	0,12	-0,01	0,90	-0,09	0,28	-0,03	0,75
Nback Tr	-0,04	0,67	-0,04	0,60	-0,01	0,86	-0,08	0,37
Nback Correctas	0,02	0,83	0,04	0,59	0,03	0,66	0,10	0,28
Nback Total	0,01	0,87	0,04	0,61	0,02	0,77	0,10	0,28

Tabla 7: Correlaciones entre los valores cognitivos a los 6 meses y los niveles plasmáticos de marcadores de inflamación. Los resultados estadísticamente significativos están señalados en negrita. Abreviaturas: r, coeficiente de correlación de Pearson. P, significación estadística. IL-6, interleukina 6. PCR, proteína C reactiva. PCT, procalcitonina.

4.3. RESULTADOS COGNITIVOS A LOS 24 MESES

4.3.1. Comparación con variables demográficas

En consonancia con el enfoque utilizado para los resultados a los 6 meses, se ha llevado un análisis para investigar la posible relación entre los resultados cognitivos a los 24 meses y las diferentes variables demográficas.

Al igual que a los 6 meses, la edad de los pacientes se correlacionó negativamente con el área de la memoria de trabajo, con una correlación negativa $r=-0,34$ y un valor de $p=0,0003$ para el subapartado de L y una $r=-0,38$ y valor de $p<0,0001$ para el subapartado de Linv. En este caso tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el ámbito de la atención sostenida global ($r=0,10$; $p=0,28$). A diferencia de los hallazgos encontrados entre la edad y el resultado total del Nback a los 6 meses, a los 24 no se encontró una correlación significativa ($r=-0,15$; $p=0,12$) (Tabla 8).

En relación con las diferencias por sexos, cabe destacar una diferencia de medias de 2,78 puntos en el subapartado de la atención sostenida FP, con un valor de significación de $p<0,001$, sin poder establecer hallazgos significativos con el valor total de la atención sostenida. Asimismo, el Nback total mostró una diferencia por sexos de 5,65 puntos una ($p=0,04$).

Finalmente, en cuanto al nivel educativo, se observaron diferencias globales estadísticamente significativas en lo relativo a la memoria de trabajo Linv, con un valor de $p=0,004$. En el análisis post-hoc se vieron diferencias entre los sujetos con estudios básicos y medios ($Z=3,29$; $p=0,0004$), y básicos y superiores ($Z=3,34$; $p=0,0004$), pero no entre estudios medios y superiores ($Z=0,18$; $p=0,42$). Es de interés resaltar que, a diferencia de los resultados estadísticamente significativos obtenidos en lo relativo al Nback total a los 6 meses, no se halló significación en esta área a los 24 meses de seguimiento ($p=0,40$).

	Edad		Sexo		Nivel educativo
	r	p	Diferencia de medias	p	p
Memoria trabajo L	-0,34	0,0003	0,23	0,25	0,09
Memoria trabajo Linv	-0,38	<0,0001	0,45	0,20	0,0004
Atención sostenida TP	-0,06	0,50	1,96	0,22	0,11
Atención sostenida FP	0,22	0,02	2,78	<0,001	0,06
Atención sostenida TN	-0,12	0,22	2,78	0,06	0,58
Atención sostenida FN	0,05	0,63	1,97	0,19	0,64
Atención sostenida Total	0,10	0,28	0,004	0,91	0,59
Atención sostenida TrMedio	0,01	0,93	15,0	0,59	0,70
Nback TP	-0,06	0,49	1,88	0,06	0,44
Nback FP	-0,05	0,54	0,12	0,49	0,67
Nback TN	-0,15	0,09	3,68	0,14	0,36
Nback FN	0,05	0,57	0,21	0,45	0,06
Nback Tr	0,03	0,71	3,11	0,07	0,32
Nback Correctas	-0,14	0,13	5,56	0,053	0,38
Nback Total	-0,15	0,12	5,65	0,04	0,40

Tabla 8: Relación entre las variables cognitivas a los 24 meses y las características demográficas. Los resultados estadísticamente significativos están señalados en negrita. Abreviaturas: r, coeficiente de correlación de Pearson. P, significación estadística.

4.3.2. Comparación con variables relacionadas con la gravedad de la infección

También se ha estudiado la relación entre las variables relacionadas con la gravedad de la infección y los resultados cognitivos a largo plazo (24 meses).

Los días de ingreso no mostraron una correlación significativa con ninguna variable cognitiva salvo con la Atención sostenida TN, con la que presentó una correlación débil ($r=0,25$; $p=0,007$). El resto de las correlaciones pueden consultarse en la Tabla 9.

En relación con la escala CURB-65, de manera similar a la evaluación cognitiva a los 6 meses, la memoria de trabajo L se correlacionó significativamente con la gravedad de la neumonía ($r=-0,32$; $p=0,0006$). Lo mismo sucedió con la memoria de trabajo Linv ($r=-0,41$; $p<0,0001$). Además, al realizar análisis por grupos, hemos encontrado diferencias entre los sujetos con una escala CURB-65 de 0 y 1 con una significación límite (diferencia=0,66 puntos; $p=0,05$) y entre los sujetos con un CURB de 0 y 2 (diferencia=1,33 puntos; $p=0,001$). Sin embargo, no hemos evidenciado diferencias entre los pacientes con una puntuación de 1 y 2 (diferencia=0,67 puntos; $p=0,19$) (Figura 2). El resto de los parámetros cognitivos no mostraron una correlación significativa (Tabla 9).

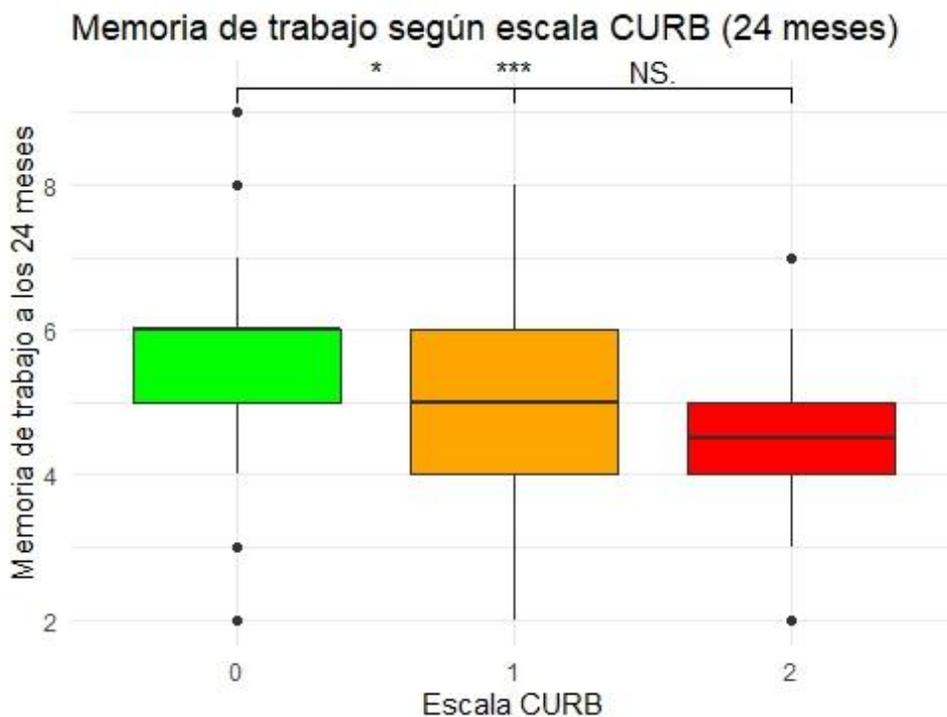


Figura 2: Boxplot que muestra las puntuaciones en la memoria de trabajo a 24 meses en función de la escala de gravedad de neumonía CURB-65. En verde están señalados los sujetos puntuados con una gravedad de 0, en naranja los que puntúan 1 y en rojo los que tienen una puntuación de 2. Las cajas representan la distribución de los datos, siendo el borde superior el cuartil 3, la línea intermedia la mediana y el borde inferior el cuartil 1. El intervalo de confianza al 95% está representado por las líneas verticales y los valores considerados como outliers están representados con puntos negros. En la parte superior del gráfico se representa con asteriscos los grupos entre los que hay diferencias significativas. Un asterisco representa una significación límite (entre el grupo 0 y 1); tres asteriscos representan una significación estadística (entre los grupos 0 y 2); y NS (no significativo) expresa que no hay diferencias significativas entre el grupo 1 y 2.

Aunque algunos valores se encontraron próximos al nivel de significación estadística, sobre todo, en relación con la atención sostenida ($r=-0,20$; $p=0,06$), los valores de la PaFi mínima no mostraron correlacionarse significativamente con ninguna de las variables cognitivas utilizadas a los 24 meses (Tabla 9).

	Días de ingreso		CURB-65		PaFi mínima	
	r	p	r	p	r	p
Memoria trabajo L	0,001	0,98	-0,32	0,0006	0,0002	0,99
Memoria trabajo Linv	0,03	0,78	-0,41	<0,0001	0,007	0,95
Atención sostenida TP	-0,14	0,13	-0,001	0,98	0,001	0,99
Atención sostenida FP	-0,08	0,35	0,09	0,34	0,05	0,63
Atención sostenida TN	0,25	0,007	0,02	0,83	-0,03	0,76
Atención sostenida FN	-0,02	0,78	-0,06	0,53	-0,007	0,95
Atención sostenida Total	-0,05	0,56	0,15	0,11	-0,20	0,06
Atención sostenida TrMedio	0,02	0,81	0,02	0,81	0,06	0,58
Nback TP	0,16	0,07	0,06	0,52	-0,18	0,09
Nback FP	-0,06	0,54	-0,07	0,48	0,04	0,71
Nback TN	0,04	0,70	-0,10	0,29	-0,03	0,79
Nback FN	0,005	0,95	-0,03	0,77	0,11	0,31
Nback Tr	-0,08	0,36	-0,06	0,54	0,08	0,48
Nback Correctas	0,08	0,38	-0,06	0,54	-0,08	0,46
Nback Total	0,08	0,39	-0,06	0,49	-0,07	0,51

Tabla 9: Correlación entre factores de gravedad de la infección y resultados cognitivos a los 24 meses. Los resultados estadísticamente significativos se señalan en negrita. Abreviaturas: r, coeficiente de correlación de Pearson. P, significación estadística.

Además de las correlaciones mencionadas previamente, también hemos hecho análisis por grupos en función de diversas variables categóricas relacionadas con la gravedad de la infección. Los resultados cognitivos a los 24 meses no mostraron diferencias significativas entre pacientes con distintos niveles de severidad del SDRA (Tabla 10).

Los pacientes que requirieron ingreso en UCI tampoco mostraron peores resultados cognitivos a los 24 meses respecto a los pacientes que no ingresaron en UCI. No se encontraron diferencias ni en el apartado de la memoria de trabajo ($W=0,15$; $p=0,39$), en la atención sostenida total ($W=0,05$; $p=0,43$) ni en el Nback total ($W=2,9$; $p=0,99$).

Tampoco se evidenciaron diferencias significativas entre los sujetos que presentaron delirium durante el ingreso y los que no; entre sujetos con neumonía unilateral o bilateral; ni entre los pacientes que requirieron OAF y los que no (Tabla 10).

	Ingreso en UCI (si/no)		Delirium (si/no)		Neumonía (uni/bilateral)		OAF (si/no)	
	Diferencia de medias	p	Diferencia de medias	p	Diferencia de medias	p	Diferencia de medias	p
Memoria trabajo L	0,04	0,95	0,15	0,39	0,03	0,74	0,007	0,95
Memoria trabajo Linv	0,02	0,88	0,54	0,34	0,56	0,37	0,1	0,99
Atención sostenida TP	1,37	0,34	3,48	0,17	0,66	0,81	1,8	0,19
Atención sostenida FP	0,10	0,82	0,29	0,99	0,44	0,96	0,07	0,93
Atención sostenida TN	1,35	0,38	3,14	0,11	1,66	0,41	1,31	0,41
Atención sostenida FN	0,13	0,97	0,003	0,96	0,48	0,85	0,46	0,90
Atención sostenida Total	0,02	0,64	0,05	0,43	0,07	0,32	0,02	0,67
Atención sostenida TrMedio	28,5	0,60	54,9	0,60	17,54	0,09	34,8	0,48
Nback TP	1,48	0,31	3,02	0,07	0,32	0,97	1,27	0,38
Nback FP	0,17	0,91	0,32	0,62	0,90	0,59	0,16	0,96
Nback TN	0,39	0,39	0,62	0,68	6,04	0,28	0,09	0,54
Nback FN	0,06	0,54	0,40	0,43	0,12	0,46	0,02	0,85
Nback Tr	192,0	0,61	252,6	0,65	348,48	0,44	193,45	0,65
Nback Correctas	1,08	0,77	3,65	0,89	5,71	0,53	1,37	0,83
Nback Total	0,98	0,70	2,9	0,99	6,7	0,41	1,18	0,75

Tabla 10: Diferencias en los resultados cognitivos a los 24 meses en función de variables de gravedad de la infección. Abreviaturas: OAF, oxígeno a alto flujo. UCI, unidad de cuidados intensivos. P, significación estadística.

4.3.3. Comparación con marcadores plasmáticos de inflamación y resultados cognitivos

Del mismo modo que en el seguimiento a los 6 meses, se analizó la correlación entre los valores de diversos marcadores de inflamación (IL-6, Dímero D, PCR y PCT) y las variables cognitivas a los 24 meses.

En primer lugar, de forma semejante a los resultados a los 6 meses, no se obtuvieron correlaciones significativas con los valores del Dímero D. En relación con los valores de IL-6, el único valor que se correlacionó significativamente con este marcador plasmático fue el Nback TP ($r=0,21$; $p=0,04$). El resto de las correlaciones no resultaron significativas. Respecto a la PCR, únicamente mostró una correlación significativa, pero débil con el Nback FP ($r=-0,18$; $p=0,04$). La PCT, por su parte, se correlacionó con la memoria de trabajo Linv ($r=0,23$; $p=0,02$). El resto de los resultados pueden consultarse en la Tabla 11.

	Dímero D		IL-6		PCR		PCT	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Memoria trabajo L	0,02	0,83	0,16	0,14	0,07	0,44	0,13	0,21
Memoria trabajo Linv	0,04	0,67	0,004	0,97	0,12	0,21	0,23	0,02
Atención sostenida TP	-0,01	0,87	-0,16	0,12	0,06	0,54	0,12	0,23
Atención sostenida FP	0,03	0,72	0,17	0,09	0,02	0,85	-0,08	0,42
Atención sostenida TN	0,03	0,76	0,05	0,62	-0,01	0,91	0,15	0,15
Atención sostenida FN	-0,03	0,77	0,02	0,82	-0,06	0,55	-0,18	0,07
Atención sostenida Total	-0,03	0,73	-0,18	0,07	-0,03	0,70	0,09	0,34
Atención sostenida TrMedio	0,05	0,59	-0,01	0,89	<-0,001	0,99	0,07	0,45
Nback TP	0,10	0,28	0,21	0,04	0,04	0,62	0,16	0,11
Nback FP	-0,07	0,44	-0,01	0,93	-0,18	0,04	-0,08	0,43
Nback TN	0,05	0,55	0,049	0,64	0,05	0,57	0,04	0,65
Nback FN	-0,06	0,52	-0,01	0,89	-0,11	0,25	-0,06	0,53
Nback Tr	-0,04	0,67	-0,14	0,18	0,08	0,36	0,01	0,86
Nback Correctas	0,07	0,41	0,10	0,31	0,06	0,55	0,08	0,39
Nback Total	0,07	0,47	0,11	0,31	0,03	0,69	0,08	0,42

Tabla 11: Correlación entre los marcadores plasmáticos de inflamación y los resultados cognitivos a los 24 meses. Los resultados estadísticamente significativos están señalados en negrita. Abreviaturas: r, coeficiente de correlación de Pearson. P, significación estadística. IL-6, interleukina 6. PCR, proteína C reactiva. PCT, procalcitonina.

5. DISCUSIÓN

Dado lo reciente de la pandemia del COVID-19, la mayoría de los trabajos que han estudiado sus efectos cognitivos a largo plazo tienen un tiempo de seguimiento de entre 4 y 18 meses^{13,15,31}. Hasta ahora, los resultados han sido diversos. Por un lado, hay artículos que han encontrado una relación entre la severidad de la infección y un mayor deterioro cognitivo a largo plazo^{13,15,31,34}. Sin embargo, en otros no se ha evidenciado esta influencia⁶. En el presente estudio, el seguimiento realizado ha sido de 24 meses y se han analizado distintas variables relacionadas con la infección por COVID así como medidas cognitivas a los 6 y 24 meses de la infección.

En nuestro estudio hemos encontrado una correlación negativa entre la edad y los ítems de memoria de trabajo tanto a los 6 meses como a los 24 meses de seguimiento. Esta correlación también se observa en otros estudios realizados^{11,33}. Según el metaanálisis realizado por Houben et al.³³, el deterioro en distintas áreas cognitivas se asocia con una mayor edad. Por otro lado, el test del Nback solo se correlacionó con la edad en las medidas a los 6 meses de seguimiento, pero esta correlación no se mantuvo a los 24 meses, por lo que el papel de la edad como factor confusor en los resultados de este test no está claro.

En lo que respecta al resto de factores demográficos, cabe destacar la influencia del sexo. Tanto a los 6 meses como a los 24 meses se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el área de la memoria de trabajo y en el test Nback. Esto difiere de los resultados obtenidos en trabajos previos^{15,41}. No obstante, hay otros artículos que también han observado diferencias en el deterioro cognitivo según el sexo, siendo mayor en mujeres según *Hadad et al.*³¹ y *Graham et al.*³². Es importante señalar que en este último estudio se investiga la posibilidad de que esta disparidad esté relacionada con una base autoinmune derivada de la infección por COVID-19, al existir una mayor prevalencia de las enfermedades autoinmunes en mujeres en comparación con los hombres³².

Asimismo, es de interés destacar que el nivel educativo también mostró diferencias significativas, con resultados similares a los encontrados en relación con la edad, tanto a los 6 meses como a los 24 meses de seguimiento. Tras el análisis de los subgrupos, se observó resultados cognitivos más bajos en los sujetos con nivel educativo básico respecto a los otros dos grupos (medio y superior). Sin embargo, estas diferencias no se encontraron a los 24 meses de seguimiento en el área del Nback total, reflejando un patrón similar a los resultados relativos a la edad.

En relación con los diferentes parámetros de gravedad de la infección que hemos considerado para este estudio, no se han observado diferencias estadísticamente significativas, ni a los 6 ni a los 24 meses de seguimiento. Desde una perspectiva general, el área más afectada fue la memoria de trabajo, como también se refleja en muchos de los estudios realizados hasta la fecha^{5,6,11,13,15,34}. En nuestro estudio, este test se relacionó, a los 6 meses de seguimiento, con la escala de gravedad CURB65 y con la presencia de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los distintos niveles de gravedad del distress respiratorio. En un estudio llevado a cabo por *Ferrucci et al.*¹⁵, se describió la falta de

solidez entre la presencia de SDRA y el deterioro en el área de la memoria de trabajo, puesto que algunos estudios evidencian un mayor impacto en el funcionamiento ejecutivo, en comparación con el deterioro de la memoria. La relación entre la presencia de SDRA y el déficit de memoria podría estar relacionada con la teoría del daño hipóxico generado durante la infección por SARS-CoV-2¹⁵. Sin embargo, los resultados a los 24 meses de seguimiento no encontraron esta misma relación. Estos hallazgos pueden sugerir una mejoría progresiva en el rendimiento cognitivo asociada con el paso del tiempo. Estos hallazgos también se observaron en diferentes estudios de seguimiento, donde se evidenció un menor porcentaje de sujetos con resultados patológicos después de un tiempo de seguimiento^{15,31,32,34,42}. En contraste con estos parámetros, no se encontró ninguna relación significativa con los días de ingreso, la PAFI mínima al ingreso, la presencia de neumonía unilateral/bilateral, el ingreso en UCI y/o la presencia de delirium durante el ingreso. Asimismo, es importante destacar que la necesidad de soporte de oxígeno no mostró correlación con un menor rendimiento cognitivo, en contraste con las expectativas iniciales. Sin embargo, esto va en línea con los resultados de estudios previos^{6,15,31,32,34,42,43}. Factores como la edad y un tamaño muestral reducido podrían haber actuado como factores de confusión en los resultados obtenidos^{6,13,34}.

Finalmente, en cuanto a los marcadores plasmáticos de inflamación, solo se demostró una correlación negativa con los niveles de la interleucina 6 (IL-6) a los 6 meses de seguimiento y con los niveles de procalcitonina (PCT) a los 24 meses de seguimiento, en el área de la atención sostenida y la memoria de trabajo, respectivamente. Estos hallazgos aislados no permiten establecer una relación entre estos marcadores plasmáticos y el deterioro cognitivo, ya que no son consistentes a lo largo del tiempo y con otros subapartados de los test cognitivos. No se encontró ninguna relación cognitiva, ni a nivel global ni en los diferentes subapartados, con los niveles de dímero D, lo que contrasta con los resultados obtenidos en otros estudios^{11,13}. Estos resultados podrían reflejar una menor implicación de la respuesta inmune en las consecuencias derivadas de la infección por COVID-19¹³.

A pesar de que la mayoría de nuestros resultados están en línea con lo descrito hasta ahora y que disponemos de un tiempo de seguimiento prolongado, hay que señalar que nuestro trabajo presenta varias limitaciones. En primer lugar, hay que destacar la ausencia de un grupo control sano que nos permita comparar los cambios cognitivos tras la infección por COVID-19 con aquellos que se producen exclusivamente por el envejecimiento. Además, este estudio se ha realizado en una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado-grave, excluyendo así a aquellos con infecciones leves y/o que no requirieron hospitalización, lo que limita la extrapolación de los resultados a estos grupos. Por otra parte, hay que destacar que casi el 82% de nuestros pacientes fueron tratados al ingreso con corticoterapia, lo cual puede influir, al disminuir los efectos que una posible respuesta inmune puedan tener sobre la cognición.

6. CONCLUSIÓN

En conclusión, en este estudio no se han evidenciado datos que sostengan de manera robusta una relación entre la severidad de la infección por SARS-CoV-2 y un deterioro

cognitivo a largo plazo. Sin embargo, parámetros como la escala de gravedad de la neumonía CURB-65 han mostrado relacionarse significativamente con un empeoramiento en la memoria de trabajo tanto a los 6 como a los 24 meses. Nuestros hallazgos son consistentes con otros estudios que investigan las consecuencias del COVID-19. Son necesarios estudios con muestras de mayor tamaño y diversidad poblacional.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Shi Y, Wang G, Cai X peng, et al. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-Science B* 2020;21(5):343–360; doi: 10.1631/jzus.B2000083.
2. World Health Organization (WHO). World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19). Overview, Prevention and Symptoms. 2023. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1 [Last accessed: 11/17/2023].
3. Silva-Ayarza I, Bachelet VC. What we know and don't know on SARS-CoV-2 and COVID-19. *Medwave* 2021;21(4); doi: 10.5867/medwave.2021.04.8198.
4. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2023.
5. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther* 2020;12(170); doi: 10.1186/s13195-020-00744-w.
6. Almeria M, Cejudo JC, Sanz-Santos J, et al. Impact of COVID-19 infection on cognition and its association with neurological symptoms. *Brain Behav* 2023;13(4); doi: 10.1002/brb3.2902.
7. Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, et al. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun Inflamm Dis* 2021;9(1):48–58; doi: 10.1002/iid3.387.
8. Peron JPS. Direct and indirect impact of SARS-CoV-2 on the brain. *Hum Genet* 2023;142(8):1317–1326; doi: 10.1007/s00439-023-02549-x.
9. Lyra e Silva NM, Barros-Aragão FGQ, De Felice FG, et al. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. *Neuropharmacology* 2022;209; doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109023.
10. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2021;31; doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.

11. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia* 2022;18(5):1047–1066; doi: 10.1002/alz.12644.
12. Chen Y, Yang W, Chen F, et al. COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood–brain barrier dysfunction. *J Neuroinflammation* 2022;19(1); doi: 10.1186/s12974-022-02579-8.
13. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology* 2021;46:39–48; doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019.
14. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol* 2021;28(10):3348–3359; doi: 10.1111/ene.14803.
15. Ferrucci R, Dini M, Rosci C, et al. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *Eur J Neurol* 2022;29(7):2006–2014; doi: 10.1111/ene.15324.
16. Ma Y, Deng J, Liu Q, et al. Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(11); doi: 10.3390/ijerph19116865.
17. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(11):2221–2230; doi: 10.1002/acn3.51210.
18. Guadarrama-Ortiz P, Choreño-Parra JA, Sánchez-Martínez CM, et al. Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. *Front Neurol* 2020;11; doi: 10.3389/fneur.2020.01039.
19. Ermis U, Rust MI, Bungenberg J, et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurol Res Pract* 2021;3(17); doi: 10.1186/s42466-021-00116-1.
20. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683–690; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
21. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020;95(8):1060–1070; doi: 10.1212/WNL.0000000000009937.
22. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol* 2020;11(518); doi: 10.3389/fneur.2020.00518.

23. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71(15):889–890; doi: 10.1093/cid/ciaa330.
24. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19(9):767–783; doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
25. Hewitt KC, Marra DE, Block C, et al. Central Nervous System Manifestations of COVID-19: A Critical Review and Proposed Research Agenda. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2022;28(3):311–325; doi: 10.1017/S1355617721000345.
26. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020;296(2):119–120; doi: 10.1148/radiol.2020201187.
27. Zamani R, Pouremamali R, Rezaei N. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Rev Neurosci* 2022;33(4):397–412; doi: 10.1515/revneuro-2021-0082.
28. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19(5):383–384; doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
29. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine* 2020;382(26):2574–2576; doi: 10.1056/nejmc2009191.
30. Sriwastava S, Kataria S, Tandon M, et al. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systemic review of case report and case series. *J Neurol Sci* 2021;420; doi: 10.1016/j.jns.2020.117263.
31. Hadad R, Khoury J, Stanger C, et al. Cognitive dysfunction following COVID-19 infection. *J Neurovirol* 2022;28:430–437; doi: 10.1007/s13365-022-01079-y.
32. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers.” *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(5):1073–1085; doi: 10.1002/acn3.51350.
33. Houben S, Bonnechère B. The Impact of COVID-19 Infection on Cognitive Function and the Implication for Rehabilitation : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(13); doi: 10.3390/ijerph19137748.
34. Diana L, Regazzoni R, Sozzi M, et al. Monitoring cognitive and psychological alterations in COVID-19 patients: A longitudinal neuropsychological study. *J Neurol Sci* 2023;444; doi: 10.1016/j.jns.2022.120511.

35. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 2021;144(4):1263–1276; doi: 10.1093/brain/awab009.
36. Tavares-Júnior JWL, de Souza ACC, Borges JWP, et al. COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. *Cortex* 2022;152:77–97; doi: 10.1016/j.cortex.2022.04.006.
37. Sunderland A, Harris JE, Gleave J. Memory failures in everyday life following severe head injury. *J Clin Neuropsychol* 1984;6(2):127–142; doi: 10.1080/01688638408401204.
38. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17(1):37–49; doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.
39. Mercado León JA, González Alfaro JM, Sosa Lozada MT. Índice de Kirby Como Predictor de Mortalidad En Pacientes Bajo Ventilación Mecánica Debido a Neumonía Grave Por COVID-19 En El Servicio de Urgencias Durante El Año 2021. 2023.
40. Capelastegui A. Eficacia de las escalas pronósticas (FINE Y CURB-65) para predecir el riesgo de mortalidad en la neumonía comunitaria. *Pneuma* 2007;8:37–38.
41. Crivelli L, Calandri I, Corvalán N, et al. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr* 2022;80(3):240–247; doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320.
42. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(5):567–568; doi: 10.1136/jnnp-2020-325173.
43. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun* 2020;2(2); doi: 10.1093/braincomms/fcaa205.