



**MAESTRÍA y
DOCTORADO** en
Ciencias Médicas
Odontológicas
y de la Salud

Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud.

Enfoque Epidemiológico.

Nivel de Gravedad de la COVID-19 asociado al desarrollo de
Trastorno Neurocognitivo a largo plazo en pacientes positivos a
SARS-CoV-2 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro
Social Aguascalientes: Estudio de Cohorte.

QUE OPTA POR EL GRADO DE:

Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud.

Presenta:

Flavio Cuéllar Roque

ALUMNO DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD, CAMPO DEL
CONOCIMIENTO: CIENCIAS DE LA SALUD, CAMPO DISCIPLINARIO: EPIDEMIOLOGÍA.

Tutor principal:

Dr. Juan Manuel Márquez Romero

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

Comité tutor:

Dra. Laura Leticia Tirado Gómez

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA UNAM.

Dr. Carlos Alberto Prado Aguilar

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

Ciudad Universitaria, CD. MX. Enero 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Firmas

Presenta:

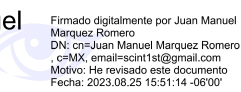


Flavio Cuéllar Roque

ALUMNO DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD, CAMPO DEL
CONOCIMIENTO: CIENCIAS DE LA SALUD, CAMPO DISCIPLINARIO: EPIDEMIOLOGÍA.

Vo.Bo.:

Juan Manuel
Marquez
Romero



Firmado digitalmente por Juan Manuel
Marquez Romero
DN: cn=Juan Manuel Marquez Romero
, c=MX, email=scant1st@gmail.com
Motivo: He revisado este documento
Fecha: 2023.08.25 15:51:14 -06'00'

Dr. Juan Manuel Márquez Romero

TUTOR PRINCIPAL - IMSS

Vo.Bo.:

Dra. Guadalupe S. García de la Torre

Responsable del Campo Disciplinario de Epidemiología

PMDCMOS UNAM

Aguascalientes, Ags a 23 de Agosto del 2023

1. Resumen

1.1. Título

Nivel de Gravedad de la COVID-19 asociado al desarrollo de Trastorno Neurocognitivo a largo plazo en pacientes positivos a SARS-CoV-2 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social Aguascalientes: Estudio de Cohorte.

1.2. Antecedentes y marco teórico

Existen diferentes mecanismos por los que el SARS-CoV-2 y la COVID 19 afectan el sistema nervioso central. Estos mecanismos, pueden ser responsables de lesiones cerebrales permanentes que producen alteraciones de las funciones cognitivas. La incidencia acumulada de estas alteraciones cognitivas varía del 30 % al 60 %. Pocos estudios han explorado los posibles factores de riesgo asociados a estas afecciones cognitivas, la gravedad de la COVID-19 durante la fase aguda funge como un posible factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cognitivas en las etapas de recuperación, sin embargo, no existe evidencia de calidad, ni con enfoque epidemiológico, que logre confirmar esta hipótesis.

1.3. Objetivo principal

Determinar la asociación entre el Nivel de Gravedad de la COVID-19 con el desarrollo de Trastorno Neurocognitivo a largo plazo en pacientes positivos a SARS-CoV-2 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social Aguascalientes.

1.4. Material y método

Se realizó un estudio de Cohorte donde se dió seguimiento a derechohabientes del IMSS sin antecedentes de deterioro cognitivo con prueba positiva a SARS-CoV-2 sobrevivientes a la fase aguda de la enfermedad. Se dividieron en dos grupos según el nivel de gravedad: Pacientes que presentaron COVID-19 Moderada (Clase 4-5 de la OMS) y pacientes que presentaron COVID-19 grave (Clase 6–9 de la OMS). La búsqueda de información se realizó en los registros electrónicos de cada paciente a través de técnicas informáticas de *web scraping*. La detección de deterioro cognitivo previa a la infección por SARS-Cov 2 y en el seguimiento del estudio se realizó calculando un índice a partir de un clasificador basado en regresión logística multivariada optimizado por inteligencia artificial. Las variables que integraron el clasificador fueron seleccionadas a partir de una etapa

de validación de contenido usando la metodología Delphi. El cálculo del índice para la detección de deterioro cognitivo fue implementado cada mes con los registros electrónicos posteriores a la fase aguda de la COVID-19 acumulados hasta el momento de la medición durante los siguientes 24 meses. Para evaluar la asociación, se calcularon densidades de incidencia (DI) y razón de densidad de incidencia (RDI) para cada una de las variables de estudio, se ajustó la asociación con una regresión de Poisson.

1.5. Resultados

1254 pacientes fueron incluidos en el estudio de cohorte, de ellos, 223 (17.8%) presentaron COVID-19 grave (Clase 6-9 de la escala progresiva de la enfermedad de la OMS) y 1031 (82.2%) pacientes presentaron COVID-19 moderado (Clase 4-5 de la escala progresiva de la enfermedad de la OMS), de este último grupo, fueron excluidos aleatoriamente 362 pacientes para corregir el desbalance de clases. La RDI bruta para el desarrollo de deterioro cognitivo según la exposición al nivel de gravedad fue de 0.85 (IC 95%: 0.31 a 2.11) y en el análisis multivariado 0.98 (IC 95%: 0.37 a 2.6, $p = 0.962$). Los pacientes mayores de 65 años de edad que desarrollaron una COVID-19 grave, presentaron una mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en comparación con los mayores de 65 años que presentaron enfermedad moderada (RDI: 3.284, IC 95%: 1.33 a 9.19). Se encontró asociación entre el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 con otras tres variables: 1) antecedente del uso de antidepresivos (RDI: 2.54, IC 95%: 1.11 a 5.83, $p = 0.027$), 2) antecedente de infección durante la segunda ola de COVID-19 (RDI: 4.55, IC 95%: 1.45 a 14.35, $p = 0.01$) y 3) antecedente de infección durante la tercera ola de COVID-19 (RDI: 3.19, IC 95%: 1.03 a 9.92, $p = 0.045$).

1.6. Conclusiones

No se encontró asociación entre la exposición al nivel de gravedad durante la fase aguda de la COVID-19 con el desarrollo de deterioro cognitivo durante la fase sub-aguda y crónica de la enfermedad. Sin embargo, se identificó un incremento de riesgo en los pacientes mayores de 65 años que desarrollaron enfermedad grave comparados con los que desarrollaron enfermedad moderada o menores de 65 años. El antecedente del uso de antidepresivos, infección durante la segunda ola de COVID-19 e infección durante la tercera ola de COVID-19, también fueron identificados como posibles factores de riesgo.

2. Abstract

2.1. Title

COVID-19 Severity associated with the development of long-term neurocognitive disorder in SARS-CoV-2 positive patients affiliated with the Mexican Social Security Institute in Aguascalientes: A Cohort Study.

2.2. Background

There are different mechanisms through which SARS-CoV-2 and COVID-19 affect the central nervous system. These mechanisms can be responsible of permanent brain injuries that lead to cognitive function deterioration. The cumulative incidence of these deterioration varies from 30 % to 60 %. Few studies have explored potential risk factors associated with this complication. The severity of COVID-19 during the acute phase serves as a possible risk factor for the development of cognitive deterioration during the recovery stages. However, there is no high-quality evidence, nor epidemiological focus, that can confirm this hypothesis.

2.3. Main objective

To assess the relationship between the severity of COVID-19 and the development of long-term neurocognitive disorders in SARS-CoV-2 positive patients affiliated with the Mexican Social Security Institute in Aguascalientes through a cohort study.

2.4. Methods:

A cohort study was conducted, where the associates of the IMSS with no history of cognitive impairment and a positive test for SARS-CoV-2 were followed after surviving the acute phase of the disease. They were divided into two groups based on severity level: Patients who experienced moderate COVID-19 (WHO Class 4-5) and patients who experienced severe COVID-19 (WHO Class 6-9). Information was gathered from electronic records of each patient using web scraping techniques.

The detection of cognitive impairment both before SARS-CoV-2 infection and during the study's follow-up was carried out by calculating an index derived from a classifier based on optimized multivariate logistic regression through artificial intelligence. The variables used in the classifier were selected based on a content validation stage using the Delphi methodology.

The calculation of the cognitive impairment detection index was performed every month using electronic records collected after the acute phase of COVID-19. These records were accumulated up to the measurement point over the subsequent 24 months. To assess the association, incidence rates (IR) and incidence rates ratios (IRR) were calculated for each study variable, the association was adjusted using Poisson regression.

2.5. Results

A total of 1254 patients were included in the cohort study, of whom 223 (17.8%) experienced severe COVID-19 (WHO Class 6-9 on the progressive disease scale), and 1031 (82.2%) patients had moderate COVID-19 (WHO Class 4-5 on the progressive disease scale). The crude IRR for the development of cognitive impairment based on severity level exposure was 0.85 (95% CI: 0.31 to 2.11), and in the multivariate analysis, it was 0.98 (95% CI: 0.37 to 2.6, $p = 0.962$). Patients over 65 years old who developed severe COVID-19 had a higher risk of developing cognitive impairment compared to those over 65 who had moderate disease (IRR: 3.284, 95% CI: 1.33 to 9.19). An association was found between the development of cognitive impairment after the acute phase of COVID-19 and three other variables: 1) history of antidepressant use (IDR: 2.54, 95% CI: 1.11 to 5.83, $p = 0.027$), 2) history of infection during the second wave of COVID-19 (IDR: 4.55, 95% CI: 1.45 to 14.35, $p = 0.01$), and 3) history of infection during the third wave of COVID-19 (IDR: 3.19, 95% CI: 1.03 to 9.92, $p = 0.045$).

2.6. Conclusions

No association was found between exposure to severity levels during the acute phase of COVID-19 and the development of cognitive impairment during the sub-acute and chronic phases of the disease. However, an increased risk was identified in patients over the age of 65 who developed severe disease compared to those with moderate disease or those under 65 years old. The history of antidepressant use, infection during the second wave of COVID-19, and infection during the third wave of COVID-19 were also identified as potential risk factors.

3. Índice de contenido

Índice

1. Resumen	2
1.1. Título	2
1.2. Antecedentes y marco teórico	2
1.3. Objetivo principal	2
1.4. Material y método	2
1.5. Resultados	3
1.6. Conclusiones	3
2. Abstract	4
2.1. Title	4
2.2. Background	4
2.3. Main objective	4
2.4. Methods:	4
2.5. Results	5
2.6. Conclusions	5
3. Índice de contenido	6
4. Índice de figuras	9
5. Índice de cuadros	9
6. Marco Teórico	10
6.1. SARS-CoV-2 y COVID-19	10
6.2. Fases de la COVID 19	10
6.3. Gravedad de la COVID-19 durante la fase aguda	10
6.4. Afección al sistema nervioso central por coronavirus y el SARS-CoV-2	11
6.5. Alteraciones cognitivas e infección por SARS-CoV-2	12
6.6. Modelo de alteraciones cognitivas después de la infección por SARS-Cov2	12
7. Antecedentes Científicos	13
7.1. Instrumental	13
7.2. Descriptivos	14
7.2.1. Deterioro cognitivo durante la fase sub-aguda de la COVID-19.	14
7.2.2. Prevalencia e incidencia por grupos de gravedad de la COVID - 19 durante la fase sub-aguda.	15
7.2.3. Deterioro Cognitivo durante la fase crónica de la COVID-19	15
7.2.4. Prevalencia e incidencia por grupos de gravedad de la COVID - 19 durante la fase crónica.	16

7.3. Analíticos	17
8. Planteamiento del Problema	18
9. Pregunta de investigación	19
10. Justificación	20
11. Objetivos	20
11.1. Objetivo principal	20
11.2. Objetivos secundarios	20
12. Hipótesis	21
12.1. Hipótesis alterna	21
13. Material y métodos	21
13.1. Diseño y descripción general del estudio	21
13.1.1. Universo de trabajo	21
13.1.2. Diagnóstico de SARS-CoV-2	21
13.1.3. Antecedente de deterioro cognitivo	21
13.1.4. Variable de exposición	22
13.1.5. Definición de caso y unidad de análisis	22
13.1.6. Esquema del diseño de estudio	22
13.2. Criterios de selección	23
13.2.1. Criterios de inclusión	23
13.2.2. Criterios de exclusión	23
13.2.3. Criterios de eliminación	24
13.3. Cálculo del tamaño de la muestra	24
13.4. Muestreo	25
13.5. Procedimientos para la recolección de información	25
13.5.1. Permisos	25
13.5.2. Manual operativo	25
13.5.3. Revisión de expedientes	25
13.6. Métodos para el control y calidad de los datos	26
13.6.1. Operacionalización de las variables	26
13.6.2. Sistematización de los procedimientos	26
13.6.3. Concordancia de las mediciones	26
13.7. Plan de análisis estadístico	27
13.7.1. Análisis univariado	27
13.7.2. Análisis bivariado	27
13.7.3. Hipótesis nula	27
13.7.4. Análisis multivariado	27

13.7.5. Corrección de desbalanceo	28
14. Consideraciones éticas	28
15. Aspectos de bioseguridad	28
16. Resultados	29
17. Discusión	42
18. Conclusión	45
19. Referencias bibliográficas	46
Anexos	52
A. Dictamen	52
B. Instrumento para la detección de deterioro cognitivo	53
B.1. Breve Introducción	53
B.2. Marco teórico	53
B.3. Antecedentes	55
B.4. Material y métodos	57
B.5. Resultados	61
C. Operacionalización de las variables del clasificador	69
D. Operacionalización de las variables para el estudio de cohorte	83
E. Manual operacional	90
E.1. Contenido	90
E.2. Solicitud de listado y expedientes en archivo clínico	90
E.3. Muestreo	90
E.4. Revisión inicial del expediente:	91
E.5. Búsqueda de información en los registros electrónicos	91
E.6. Búsqueda de otros criterios de no inclusión	92
E.7. Detección de deterioro cognitivo durante el seguimiento	92
F. Listado de participantes como panelistas	94

4. Índice de figuras

Índice de figuras

1.	<i>Modelo que explica el desarrollo de alteraciones cognitivas después de la infección por SARS-Cov</i>	
2.	13
2.	<i>Diagrama del diseño de estudio.</i>	23
3.	<i>Diagrama de flujo de selección de pacientes para el estudio de cohorte.</i>	30
4.	<i>Resumen de las rondas realizadas en el proceso para llevar a cabo el consenso.</i>	62
5.	<i>Diagrama de flujo de selección de pacientes.</i>	63
6.	<i>Gráfica ROC.</i>	67
7.	<i>Gráfica de sensibilidad y especificidad.</i>	68
8.	<i>Diagrama de flujo para la búsqueda del concepto preocupación familiar</i>	79

5. Índice de cuadros

Índice de cuadros

1.	Escala de progresión clínica de la OMS ¹⁴	11
2.	Grupos de asignación a la cohorte	22
3.	Descripción de las características de los pacientes según el nivel de gravedad de la COVID-19 en la muestra completa.	31
4.	Descripción de las características de los pacientes según el nivel de gravedad de la COVID-19 posterior al submuestreo aleatorio del grupo con COVID-19 moderado.	33
5.	Densidad de incidencia y razón de densidad de incidencia para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 con la muestra completa.	35
6.	Densidad de incidencia y razón de densidad de incidencia para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 brutos posterior al submuestreo aleatorio del grupo con COVID-19 moderado.	37
7.	Razón de densidad de incidencia para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 ajustado a covariables usando la muestra completa.	39
8.	Razón de densidad de incidencia para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 ajustado a covariables posterior al submuestreo aleatorio del grupo con COVID-19 moderado.	41
9.	Descripción de la población y ocurrencia de las variables en los grupos según su estado cognitivo	64
10.	Intercepto y coeficientes de regresión calculados con la regresión logística multivariada.	65

6. Marco Teórico

6.1. SARS-CoV-2 y COVID-19

Durante las primeras semanas del mes de enero del 2020, se identificó en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) al agente causante de síndrome respiratorio agudo grave en varios pacientes de la ciudad de Wuhan, un coronavirus al que se denominó SARS-CoV-2, por su similitud con el SARS-CoV descubierto en 2003¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a esta enfermedad como COVID-19² y el 11 de marzo de 2020 la COVID-19 fue declarada una pandemia³.

6.2. Fases de la COVID 19

El curso de la infección por SARS-CoV-2 puede abarcar un amplio abanico de síntomas como: odinofagia, fatiga, tos seca, mialgia, fiebre, cefalea, vómito, hemoptisis, diarrea o disnea. Estos síntomas suelen aparecer en un período aproximado de tiempo de entre 5 a 7 días. La mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente, sin embargo, otros pacientes desarrollan complicaciones graves como edema pulmonar, falla orgánica múltiple, neumonía grave, choque séptico y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La muerte como consecuencia de la COVID-19 se presenta en promedio de 14 días después de contraer la infección, en un rango que va de los 6 a los 41 días⁴.

El seguimiento de pacientes sobrevivientes de la COVID-19, reportó la persistencia de sintomatología general más allá del egreso hospitalario y de contar con dos PCR negativas de control⁵⁻¹⁰.

La persistencia de estos síntomas se ha denominado por algunos autores como COVID Sub-Agudo o COVID Crónico dependiendo del tiempo transcurrido después de la infección aguda¹¹. Ante este fenómeno, el Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Reino Unido (NICE por sus siglas en inglés) ha categorizado la COVID-19 en tres fases: 1) COVID aguda, refiriéndose a los signos y síntomas relacionados a la COVID-19 presentes durante las primeras 4 semanas del inicio de la enfermedad, 2) COVID persistente o sub-agudo, cuando los síntomas continúan de 4 semanas a 12 semanas y 3) COVID Crónico, cuando los síntomas persisten más de 12 semanas¹².

6.3. Gravedad de la COVID-19 durante la fase aguda

Con el objetivo de establecer una sistematización en el manejo de los pacientes afectados por la COVID-19 y considerando las definiciones operacionales iniciales, la OMS publicó su primer clasificación clínica de gravedad para la COVID-19¹³. Sin embargo, conforme avanzó la pandemia, y

Cuadro 1: Escala de progresión clínica de la OMS¹⁴

Estado del paciente	Descripción del estado	Escala
No infectado	Sin detección de RNA viral	0
Enfermedad Leve	Asintomático con detección de RNA viral	1
	Ambulatorio independiente	2
	Ambulatorio con necesidad de asistencia	3
Hospitalizado con Enfermedad Moderada	Hospitalizado sin necesidad de oxígeno suplementario*	4
	Hospitalizado que requiere de oxígeno suplementario por puntas nasales o mascarilla facial	5
Hospitalizado con Enfermedad Grave	Hospitalizado que requiere de oxígeno suplementario por puntas nasales de alto flujo o VMNI	6
	Hospitalizado que requiere de VMI y $pO_2/FiO_2 \geq 150$ o $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Hospitalizado que requiere de VMI y $pO_2/FiO_2 < 150$ o $SpO_2/FiO_2 < 200$ o uso de vasopresores	8
	Hospitalizado que requiere de VMI y $pO_2/FiO_2 < 150$ o $SpO_2/FiO_2 < 200$ y uso de vasopresores o diálisis** o ECMO	9
	Muerto	Muerto

Cuadro 1: Escala de progresión clínica de la OMS, traducida del Grupo de Trabajo de la OMS sobre la caracterización clínica y el tratamiento de la infección por COVID-19¹⁴. ECMO = Oxigenación por membrana extracorpórea. FiO_2 = Fracción de oxígeno inspirado. pO_2 = Presión parcial de oxígeno. SpO_2 = Saturación de oxígeno. *VMNI* = Ventilación mecánica no invasiva. *VMI* = Ventilación mecánica invasiva.

* Si el paciente esta o estuvo hospitalizado solamente por aislamiento, deberá registrarse como paciente ambulatorio.

** El requerimiento de diálisis es asociado a la enfermedad sistémica y no solamente al antecedente de enfermedad renal crónica.

se describió a detalle las diferentes presentaciones de la enfermedad, el mismo organismo modificó y actualizó la clasificación, desarrollando la Escala de Progresión Clínica de la OMS¹⁴ que define la gravedad de la enfermedad mediante características bioquímicas y clínicas objetivas, como se muestra en el Cuadro 1, para facilitar el manejo y vigilancia del paciente, así como para su aplicación en futuras investigaciones.

6.4. Afección al sistema nervioso central por coronavirus y el SARS-CoV-2

La evidencia obtenida de otros coronavirus, como el 229E, OC43 y SARS-CoV 1, donde se demostró la capacidad neuroinvasiva de esta familia gracias a la glicoproteína de superficie (S)¹⁵, activó la sospecha de una posible afección neurológica asociada con la infección por SARS-CoV-2^{16, 17}.

La proteína de superficie (S) que comparte la familia de coronavirus con el SARS-CoV-2 cuenta con alta afinidad a la proteasa TMPRSS2 y al receptor ACE2¹⁸, este último presente en el Sistema Nervioso Central con la posibilidad de afectar a neuronas y células gliales¹⁹.

En los estudios realizados "In Vitro" durante la primer ola de la pandemia de la COVID-19, se confirmó la capacidad del SARS-CoV-2 para ingresar al Sistema Nervioso Central a través de los receptores de ACE2 y se identificó la replicación del virus dentro de las neuronas (neurotropismo)²⁰.

Las rutas de entrada que aprovecha el virus para ingresar al Sistema Nervioso Central incluyen

la entrada a través del bulbo olfatorio²¹, la disrupción de la barrera Hemato-Encefálica y la infiltración de células inmunitarias infectadas²².

Una vez dentro del sistema nervioso central, el virus promueve la muerte neuronal y glial, lo que genera un incremento del número de astrocitos que induce una mayor disrupción en la barrera Hemato-Encefálica (fenómeno conocido como astrogliosis), activa la microglía que despliega una liberación de citocinas inflamatorias y finaliza en neurodegeneración²³.

A nivel sistémico, la infección se asocia con trombosis y sangrados que, en el sistema nervioso central, pueden ocasionar isquemia y microhemorragias, incluso en pacientes con bajo riesgo para presentar este tipo de eventos²⁴. Estudios que analizaron imágenes cerebrales mediante resonancia magnética y piezas histopatológicas encefálicas de pacientes afectados por la COVID-19, confirmaron estos hallazgos^{25, 26}.

Por último, la hipoxia puede ser un contribuyente importante en el desarrollo de daño encefálico, ya que el incremento del metabolismo anaeróbico de las células neuronales, se genera acumulación de ácidos que finalizan en vasodilatación, y por lo tanto edema intersticial y obstrucción del flujo cerebral²⁷.

6.5. Alteraciones cognitivas e infección por SARS-CoV-2

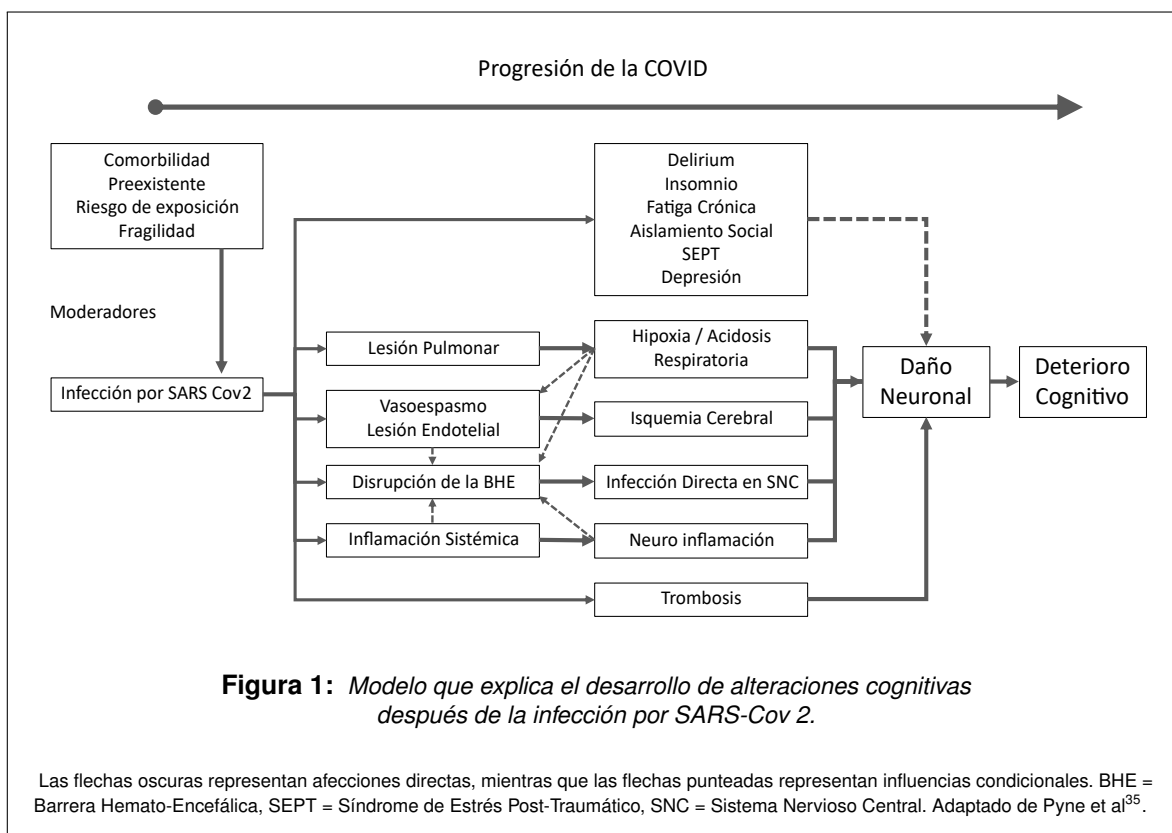
Se ha demostrado, en series de casos de pacientes que cursaban la fase aguda de la COVID-19, la presencia de hipoperfusión en la region frontotemporal²⁸, así como alteraciones estructurales en las regiones temporal y talámica²⁹, estructuras involucradas con el desarrollo de deterioro cognitivo³⁰⁻³³.

Por lo tanto, la afección producida al Sistema Nervioso Central durante la fase aguda de la enfermedad, debido a los mecanismos antes descritos, se ha propuesto como posible causa de las manifestaciones neurológicas crónicas de la COVID 19³⁴, y más aún, de alteraciones cognitivas³⁵.

6.6. Modelo de alteraciones cognitivas después de la infección por SARS-Cov2

En la Figura 1, se observa el modelo de los posibles mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo de alteraciones cognitivas después de la infección por SARS-Cov2³⁵, donde la infección, cuya gravedad dependerá de diferentes moderadores como la comorbilidad pre-existente, el riesgo de exposición a la enfermedad y la fragilidad del paciente, producirá cuatro lesiones principales: 1) Lesión pulmonar, 2) Lesión Endotelial, 3) Disrupción de la Barrera Hemato-Encefálica, y 4) Inflama-

ción sistémica. Estas cuatro afecciones principales, desencadenarán una cascada de eventos que finalizará en daño neurológico permanente y por consecuencia alteración cognitiva persistente.



7. Antecedentes Científicos

7.1. Instrumental

La detección de deterioro cognitivo se realiza a través de un análisis cognitivo global, para ello, se han aplicado distintas pruebas, de las cuales destacan el Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Montreal Cognitive Assessment (MoCA)³⁶, este último, ha demostrado contar con mejor desempeño clínico con un corte de 26 puntos (sensibilidad 90 % y especificidad 87 %) en comparación con el MMSE (sensibilidad 18 % y especificidad 100 %) para la detección de cualquier tipo de deterioro cognitivo³⁷, motivo por el que ha sido recomendado para la evaluación del estado cognitivo global en la consulta médica y neurológica³⁸.

En pacientes que padecieron infección por SARS-CoV-2, se han aplicado las mismas baterías para la evaluación neuropsicológica y cognitiva que en la población general^{39, 40}.

7.2. Descriptivos

7.2.1. Deterioro cognitivo durante la fase sub-aguda de la COVID-19.

Si bien, se han publicado muchos estudios donde realizaron el seguimiento de pacientes que padecieron COVID-19 con el objetivo de identificar secuelas neuropsiquiátricas y cognitivas, realmente, de estos estudios, son pocos los que han aplicado un instrumento clínico para su evaluación⁴¹.

Alemanno y sus colaboradores⁴² evaluaron la función cognitiva global a 1 mes del egreso hospitalario de un grupo de 87 pacientes que estuvieron hospitalizados entre Marzo y Junio del 2020 por COVID-19 en la unidad de Rehabilitación del Hospital San Raffaele en Milán, Italia. El objetivo principal fué identificar las posibles secuelas cognitivas de la infección por SARS-CoV-2. Usaron la prueba MoCA como instrumento clínico para la evaluación de la función cognitiva y definieron deterioro cognitivo como un puntaje de la prueba < 26 . El 71.2% de los pacientes fueron hombres y la edad promedio fué de 67.23 ± 12.89 años, encontraron una prevalencia del 80% de Deterioro Cognitivo en este grupo de pacientes.

Ramman y colaboradores⁴³ evaluaron la función física, la salud mental y la función cognitiva a 1.6 meses después del egreso hospitalario de 58 pacientes hospitalizados por COVID-19 entre Marzo y Mayo del 2020 en el Hospital Universitario de Oxford, con el objetivo de identificar secuelas físicas, psicológicas y cognitivas posteriores a la infección por SARS-CoV-2. Midieron la función cognitiva con la prueba MoCA, considerando deterioro cognitivo como un puntaje < 26 . La media de edad fue de 55 ± 13 años y 59% eran hombres. Encontraron una prevalencia de Deterioro Cognitivo del 28%.

De Lorenzo y colaboradores⁴⁴, realizaron el único estudio de seguimiento con características metodológicas de cohorte donde dieron seguimiento a 158 pacientes que acudieron a recibir atención médica por infección por SARS-CoV-2 y que no contaran con el antecedente de deterioro cognitivo realizado antes de su hospitalización durante Abril y Mayo del 2020 en la Unidad de Rehabilitación del Hospital Universitario de San Raffaele en Milán, Italia con el objetivo de identificar secuelas psiquiátricas y cognitivas posteriores al periodo agudo de la COVID-19. Evaluaron la función cognitiva con el test de MoCA aproximadamente 20 a 29 días después del egreso hospitalario y consideraron un puntaje < 24 como deterioro cognitivo. Encontraron una incidencia acumulada de 25.4% para Deterioro Cognitivo durante la fase Sub-Aguda.

7.2.2. Prevalencia e incidencia por grupos de gravedad de la COVID - 19 durante la fase sub-aguda.

De los estudios anteriores, solamente dos, el de Alemanno⁴² y el de De Lorenzo⁴⁴, estratificaron a los pacientes por grupos dependiendo la gravedad de la enfermedad durante la fase aguda y determinaron la prevalencia e incidencia acumulada (correspondientemente) de deterioro cognitivo durante la fase Sub-Aguda en cada uno de los grupos.

En el estudio de Alemanno, el número de pacientes que presentaron una enfermedad leve (que no requirieron apoyo de oxígeno suplementario), fue solamente de 2 y en ambos se detectó Deterioro Cognitivo. Mientras tanto, en el grupo de pacientes graves (que requirieron aporte de oxígeno suplementario o incluso intubación orotraqueal) se detectó Deterioro Cognitivo en el 55 %⁴².

En el estudio de De Lorenzo, se detectó deterioro cognitivo en el 18.6 % de los pacientes que presentaron una enfermedad leve (que no requirieron apoyo de oxígeno suplementario), mientras que en el grupo de pacientes que presentaron una enfermedad grave (que requirieron aporte de oxígeno suplementario o incluso intubación orotraqueal), se detectó deterioro cognitivo en el 28.6 %, sin presentar diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.26$)⁴⁴.

7.2.3. Deterioro Cognitivo durante la fase crónica de la COVID-19

Evans y colaboradores⁴⁵ evaluaron la función física, cognitiva y la salud mental de 888 pacientes que estuvieron hospitalizados por COVID-19 en 53 Hospitales del Servicio Nacional de Salud Británico con el objetivo de identificar factores asociados con la recuperación de la enfermedad. La función cognitiva de los pacientes se midió con la prueba MoCA aplicada 120 a 189 días después del egreso hospitalario, tiempo correspondiente a la fase crónica de la enfermedad. En este estudio, se consideró deterioro cognitivo, un puntaje de la prueba \leq a 23 puntos. La edad media de los pacientes fue de 58 años \pm 13 años, 36 % de los pacientes eran mujeres. Encontraron una prevalencia del 16.9 % para deterioro cognitivo.

Frontera y colaboradores.⁴⁶ realizaron un seguimiento a pacientes hospitalizados por COVID-19 de cuatro hospitales del área de Nueva York, con el objetivo de evaluar la capacidad funcional de los pacientes durante la etapa de recuperación, estado psicológico, cognitivo y la calidad de vida a los 6 meses después del inicio de los síntomas ocasionados por la infección por SARS-CoV-2. La función cognitiva se midió con el test MoCA telefónico, una modificación al test MoCA original para su aplicación a distancia, considerando deterioro cognitivo un puntaje $<$ a 18 puntos. La edad mediana de edad fué de 68 años con rango intercuartilico de 55 a 77 años, el 65 % fué hombre. Encontraron una prevalencia del 50 % de deterioro cognitivo durante la fase crónica de la COVID-19.

Morin y colaboradores,⁴⁷ evaluaron la función pulmonar, el estado psicológico y cognitivo 4 meses posteriores al egreso de 159 pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19 en el Hospital Bicêtre en París, Francia. Buscaron describir las posibles secuelas pulmonares, psicológicas y cognitivas de pacientes que sobrevivieron a la COVID-19. Midieron la función cognitiva con la prueba MoCA y consideraron deterioro cognitivo un puntaje en la prueba < a 26 puntos. La edad media de los pacientes fue de 60.9 años \pm 16.3 años y el 42 % fueron mujeres. Encontraron una prevalencia de 38.4 % de deterioro cognitivo.

Rass y colaboradores⁴⁸ evaluaron a 124 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Universitario de Innsbruck, Zams y Munster, Suiza con el objetivo de identificar secuelas neurocognitivas. Evaluaron la función cognitiva por medio de la prueba MoCA, lo aplicaron 3 meses después del inicio de los síntomas asociados a la infección por SARS-CoV-2, definieron deterioro cognitivo un puntaje < a 26. La mediana de edad fue de 56 años con un rango intercuartílico de 48 a 68 años, el 39 % de los pacientes fueron mujeres y encontraron una prevalencia de deterioro cognitivo del 23 %.

En México García Grimshaw y colaboradores, realizaron un estudio en el que dieron seguimiento a 85 pacientes hospitalizados por COVID-19 sin antecedente de diagnóstico de trastorno neurocognitivo, con el objetivo de evaluar el estado cognitivo usando MoCA a 6 meses del inicio de los síntomas⁴⁹. Consideraron deterioro cognitivo un puntaje < a 26 puntos. La mediana de edad fue 50 años con rango intercuartílico de 42 a 55 años, el 58.7 % fueron mujeres. Encontraron una incidencia acumulada de 54 % de Deterioro Cognitivo a 6 meses de la fase aguda.

También, Pilotto y colaboradores⁵⁰ realizaron el seguimiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 que no contaban con antecedente de enfermedades neurológicas antes de la infección por SARS-CoV-2, incluyendo deterioro cognitivo o demencia, entre Febrero y Abril del 2020 en el Hospital Civil de Brescia, Italia. Con el objetivo de evaluar las manifestaciones neurológicas a 6 meses del seguimiento y su potencial relación con la gravedad de la infección durante su fase aguda. Evaluaron la función cognitiva con el test de MoCA a los 6 meses después de la hospitalización. Encontraron una incidencia acumulada de 16.2 % de deterioro cognitivo.

7.2.4. Prevalencia e incidencia por grupos de gravedad de la COVID - 19 durante la fase crónica.

De los estudios que evaluaron a los pacientes durante la fase crónica de la COVID-19, cuatro de ellos, estratificaron a los pacientes, ya sea como parte del diseño del estudio o como parte del análisis estadístico, por grupos según la gravedad de la enfermedad durante la fase aguda.

Evans y sus colaboradores⁴⁵ encontraron una prevalencia de 14 % para deterioro cognitivo en

pacientes que presentaron una enfermedad leve (pacientes que no requirieron aporte de oxígeno suplementario), 21 % en pacientes que presentaron una enfermedad moderada (pacientes hospitalizados que requirieron oxígeno suplementario pero sin necesidad de intubación) y 15 % en pacientes con enfermedad grave (pacientes hospitalizados que requirieron intubación orotraqueal). Concluye que no existen diferencias entre las medias encontradas en cada grupo de gravedad.

Rass y colaboradores⁴⁸ clasificaron a los pacientes de forma similar al estudio realizado por Evans y colaboradores, encontraron una prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes que padecieron una enfermedad leve de 3 %, en los que presentaron una enfermedad moderada de 23 % y en los graves de 22 %.

En el estudio de García-Grimshaw,⁴⁹ al realizar el análisis entre los grupos de gravedad de los pacientes con hipoxia (leve, moderada y grave), no encontraron diferencias entre los pacientes que presentaron deterioro cognitivo en los diferentes grupos (31 vs 36 vs 4, $H = 0.78$, $p = 0.68$, $\varepsilon^2 = 0.01$). Además, no hubo diferencia entre la incidencia de deterioro cognitivo posterior a COVID-19 en pacientes que presentaron hipoxia leve y los que presentaron hipoxia moderada/grave (54.8 % vs 65 %, $\chi^2 = 0.75$, $p = 0.38$, V de Cramer = 0.10). Y por último, no encontraron diferencias en el tiempo de intubación entre los grupos de pacientes que presentaron MoCA ≤ 26 y los que presentaron > 26 puntos.

7.3. Analíticos

Pocos estudios realizaron un análisis de asociación causal entre la gravedad de la enfermedad y el desarrollo de deterioro cognitivo. Destaca el estudio de Lucía Crivelli y colaboradores en 2021⁵¹, quienes realizaron un estudio de cohorte en Buenos Aires, donde dieron seguimiento a 45 pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19 y que no presentaban queja cognitiva previa a la infección, con el objetivo de evaluar factores de riesgo asociados al desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda a un mes de su egreso hospitalario. Aplicaron MoCA como prueba clínica para la detección de deterioro cognitivo, consideraron una puntuación $Z \leq -1.5$ en al menos uno de los dominios contemplados en la prueba. No encontraron asociación entre la exposición a la gravedad con el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19. Además, observaron que el antecedente de depresión incrementó de la posibilidad de presentar alteraciones cognitivas posterior a la fase aguda de la enfermedad (OR = 2.22, IC 95 %: 1.17 a 6.54).

Por otra parte, gracias a la información expuesta en las publicaciones y en el material suplementario correspondiente de algunos de estos estudios, fue posible calcular asociaciones brutas con el uso del software estadístico *MedCalc* en su versión 20⁵².

Con la información obtenida en el estudio de Alemanno⁴² se calculó un OR (odds ratio o razón

de momios) bruto de 0.51 (IC 95 % 0.02 - 11.23) para el desarrollo de deterioro cognitivo durante la fase Sub-Aguda de la COVID-19 en pacientes que presentaron una enfermedad grave en relación a los pacientes que presentaron una enfermedad leve.

Mientras tanto, en el estudio de De Lorenzo⁴⁴ se logró calcular un RR (riesgo relativo) bruto de 1.45 (IC 95 % 0.81 - 2.59) para el desarrollo de deterioro cognitivo durante la fase Sub-Aguda de la COVID-19 en pacientes que presentaron una enfermedad grave en relación a los pacientes que presentaron una enfermedad leve.

En el estudio de Evans y colaboradores⁴⁵ se calculó un OR bruto de 1.7 (IC 95 % 1.03 - 2.81) para el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes que presentaron una enfermedad moderada en relación a los pacientes que presentaron una enfermedad leve y 1.4 (IC 95 % 0.69 - 1.89) para el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes que presentaron una enfermedad grave en relación a los pacientes que presentaron una enfermedad leve.

Con la información obtenida del estudio de Rass⁴⁸ se calculó un OR bruto de 9.09 (IC 95 % 1.17 - 70.92) para el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes que presentaron una enfermedad moderada en relación a los pacientes que presentaron una enfermedad leve y 8.57 (IC 95 % 1.01 - 72.98) para el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes que presentaron una enfermedad grave en relación a los pacientes que presentaron una enfermedad leve.

En el estudio de García-Grimshaw⁴⁹ se logró calcular un RR bruto de 1.65 (IC 95 % 1.03 - 2.81) para el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes que presentaron una enfermedad moderada en relación a los pacientes que presentaron una enfermedad leve y 1.4 (IC 95 % 0.69 - 1.89) para el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes que presentaron una enfermedad grave en relación a los pacientes que presentaron una enfermedad leve.

Sin embargo, debemos aclarar que estas asociaciones son cálculos brutos y carecen de ajuste, por lo que no deben adoptarse para hacer conclusiones confiables o finales.

8. Planteamiento del Problema

Existen diferentes mecanismos por los que el SARS-CoV-2 y la COVID 19 afectan al sistema nervioso central^{15, 18-26}, estos mecanismos son los responsables de secuelas crónicas de la enfermedad^{28, 29, 34}, entre las cuales, se reporta frecuentemente el deterioro cognitivo³⁵.

En México se ha reportado una incidencia acumulada de 32% de deterioro cognitivo a los 6 meses posteriores a la fase aguda de la COVID-19 medido por una prueba neurocognitiva global estandarizada (MoCA)⁴⁹.

Por lo tanto, si en el estado de Aguascalientes, México, se han registrado 57 191 pacientes recuperados de la enfermedad hasta el 20 de Abril del 2022⁵³ y considerando la estimación del 32 % de deterioro cognitivo a 6 meses del inicio de los síntomas por COVID-19⁴⁹, podemos calcular que cerca de 18 300 sobrevivientes a la enfermedad pudieron desarrollar algún tipo de deterioro cognitivo durante su recuperación.

Algunos estudios correlacionales han propuesto que la gravedad de la COVID-19 durante la fase aguda funge como posible factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cognitivas en las etapas de recuperación⁴⁸. Sin embargo, no realizaron el análisis correspondiente para evaluar o establecer una asociación entre este posible factor de riesgo y el desarrollo de alteraciones cognitivas.

Por otra parte, la propuesta previa, contrasta con las conclusiones reportadas en otros estudios^{42, 44, 45, 49} donde sugieren la ausencia de relación entre la gravedad de la COVID-19 y el desarrollo de alteraciones cognitivas.

Una de las posibles causas en estas discrepancia, es la ausencia de la evaluación del factor tiempo en los estudios que han evaluado la gravedad de la enfermedad como posible factor de riesgo.

Hasta el momento no existe evidencia de calidad, ni con enfoque epidemiológico, que logre confirmar las hipótesis propuestas en los estudios correlacionales, ni esclarecer las discrepancias derivadas de los resultados observados en otras investigaciones, sobre la posible asociación entre la gravedad de la COVID 19 en la fase aguda con el desarrollo de deterioro cognitivo en las fases de recuperación.

9. Pregunta de investigación

Con el planteamiento anterior, surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación entre el nivel de gravedad de la COVID-19 y el desarrollo de trastorno neurocognitivo a largo plazo en pacientes positivos a SARS-CoV-2 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social Aguascalientes?.

10. Justificación

La COVID-19 forma parte de los problemas prioritarios para Instituto Mexicano del Seguro Social, al ser una enfermedad infecciosa emergente con alta tasa de contagio que ha impactado de forma catastrófica al sistema de salud en todo el mundo y Aguascalientes no ha sido la excepción. Además, las secuelas derivadas de la enfermedad, afectan a una gran proporción de pacientes en su etapa de recuperación y la afección cognitiva es una de las secuelas reportadas con mayor frecuencia en este grupo de pacientes.

Actualmente, existe un vacío en el conocimiento al respecto de los factores asociados al desarrollo de estas secuelas, principalmente las relacionadas al desarrollo de afecciones cognitivas. La gravedad de la enfermedad durante la fase aguda, funge como un posible factor de riesgo para el desarrollo de secuelas. Este estudio, permitirá identificar si la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 se asocia al desarrollo de deterioro cognitivo durante las fases de recuperación de la enfermedad.

La finalidad de los resultados, será completar el vacío en el conocimiento existente y el beneficiario final del proyecto será el derechohabiente, ya que, con la información obtenida en este estudio, se podría identificar prematuramente a los pacientes con alto riesgo de desarrollar esta secuela, y así, poder canalizarlos de forma oportuna para recibir el tratamiento correspondiente.

11. Objetivos

11.1. Objetivo principal

1. Determinar la asociación entre el Nivel de Gravedad de la COVID-19 con el desarrollo de Trastorno Neurocognitivo a largo plazo en pacientes positivos a SARS-CoV-2 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social Aguascalientes.

11.2. Objetivos secundarios

1. Identificar las *características sociodemográficas* de la población positiva a SARS-CoV-2 durante la fase aguda de la enfermedad.
2. Identificar las *características clínicas* de la población positiva a SARS-CoV-2 durante la fase aguda de la enfermedad.

12. Hipótesis

12.1. Hipótesis alterna

1. El Nivel de Gravedad de la COVID-19 cuenta con una asociación positiva (RDI) > 2 para el desarrollo de Trastorno Neurocognitivo a largo plazo en pacientes positivos a SARS-CoV-2 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social Aguascalientes.

13. Material y métodos

13.1. Diseño y descripción general del estudio

Se realizó un estudio de *Cohorte retrospectivo* donde se dió seguimiento a dos grupos de pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social positivos a SARS-CoV-2 que no contaban con el antecedente de deterioro cognitivo. El primer grupo constituido por pacientes que padecieron una enfermedad grave durante la fase aguda de la infección, y el segundo grupo constituido por pacientes de padecieron una enfermedad moderada.

13.1.1. Universo de trabajo

Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada (OOAD) Aguascalientes positivos a SARS-CoV-2 que fueron atendidos en el Hospital General de Zona (HGZ) No. 1 de la Ciudad de Aguascalientes que no contaran con el antecedente de deterioro cognitivo.

13.1.2. Diagnóstico de SARS-CoV-2

Se definió la presencia de infección por SARS-CoV-2 si el derechohabiente contó con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o una prueba rápida de antígenos positiva.

13.1.3. Antecedente de deterioro cognitivo

Para detectar la presencia de deterioro cognitivo previo de la infección por SARS-CoV-2, se calculó un índice obtenido de un modelo de regresión logística donde se consideraron como variables predictoras una serie de elementos, como códigos del catalogo internacional de enfermedades,

referencias, contrarreferencias y palabras claves registrados en el expediente clínico electrónico que sugieren la presencia de deterioro cognitivo. Para más información, ver el apartado de instrumento para la detección de deterioro cognitivo en el anexo B.

13.1.4. Variable de exposición

La variable de exposición será el nivel de gravedad durante la fase aguda de la COVID - 19. Dividiremos a los pacientes en dos grupos distintos, los cuales describo en el Cuadro 2.

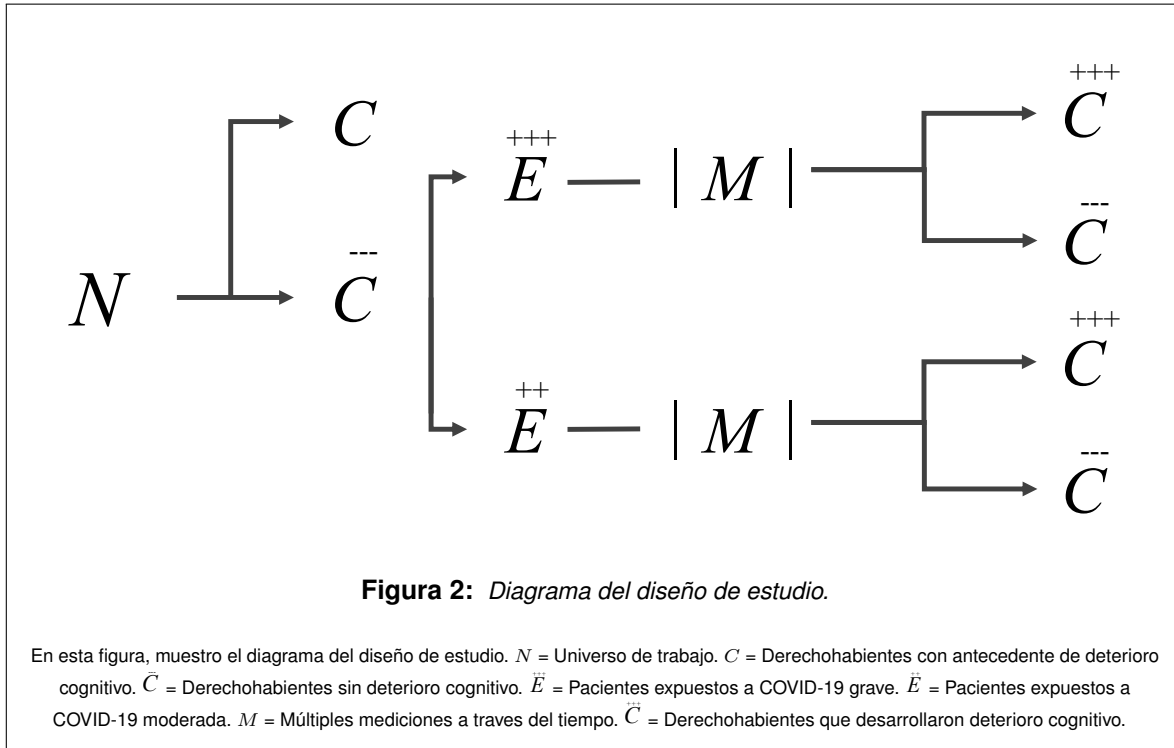
Cuadro 2: Grupos de asignación a la cohorte

Grupo	Descripción del Grupo
<p>1</p> <p>Enfermedad Grave</p> <p>+++</p> <p>E</p>	<p>Pacientes Hospitalizados con uso de puntas nasales de alto flujo, VMNI o VMI.</p> <p>Corresponden a la clasificación 9, 8, 7 y 6 de la escala de progresión clínica de la OMS¹⁴.</p>
<p>2</p> <p>Enfermedad Moderada</p> <p>++</p> <p>E</p>	<p>Pacientes Hospitalizados que no requirieron puntas nasales de alto flujo, VMNI o VMI.</p> <p>Corresponden a la clasificación 5 y 4 de la escala de progresión clínica de la OMS¹⁴.</p>

13.1.5. Definición de caso y unidad de análisis

En el seguimiento, se consideró caso, un índice calculado con el clasificador para la detección de deterioro cognitivo $>$ a -0.292 . Para más información, ver el apartado de instrumento para la detección de deterioro cognitivo en el anexo B. Se realizó el cálculo del índice cada mes en cada uno de los pacientes a partir de la información obtenida de los registros acumulados a partir de la finalización de la fase aguda de la COVID-19 hasta completar 24 meses.

13.1.6. Esquema del diseño de estudio



13.2. Criterios de selección

13.2.1. Criterios de inclusión

1. Derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social OOAD Aguascalientes.
2. Mayores de 18 años.
3. Que recibieron atención al Hospital General de Zona No. 1 Aguascalientes por síntomas asociados a infección por SARS-CoV-2.
4. Que contaran con RT PCR o prueba de antígeno rápida positiva para SARS-CoV-2.
5. Haber concluido la etapa aguda de la infección (primeras 4 semanas a partir del inicio de los síntomas).

13.2.2. Criterios de exclusión

1. Contar con un índice para la detección de deterioro cognitivo $>$ a -0.292 . (Ver apartado de instrumento para la detección de deterioro cognitivo en el anexo B).

13.2.3. Criterios de eliminación

1. Pacientes que presentaron una nueva prueba rápida o PCR positiva para SARS-CoV-2 durante el seguimiento.
2. Pacientes que no contaron con notas de seguimiento posteriores al tiempo correspondiente de la fase aguda de la COVID-19.

13.3. Cálculo del tamaño de la muestra

Para alcanzar el número de participantes suficientes con el objetivo de demostrar estadísticamente los hallazgos, calculo el tamaño de muestra para cada grupo con la formula desarrollada por James J. Schlesselman⁵⁴ y que muestro a continuación:

$$n = \frac{\left(z_{\alpha} \cdot \sqrt{2 \cdot p \cdot (1-p)} + z_{\beta} \cdot \sqrt{p_1 \cdot (1-p_1) + p_0 \cdot (1-p_0)} \right)^2}{(p_1 + p_0)^2} \quad (1)$$

Donde:

n = Tamaño de muestra requerido por cada grupo.

z_{α} = Valor de la distribución normal para α (error tipo 1).

z_{β} = Valor de la distribución normal para β (error tipo 2).

p_0 = Riesgo de los individuos no expuestos al factor de riesgo.

p_1 = Riesgo de los individuos expuestos al factor de riesgo.

$$p = (p_0 + p_1)/2.$$

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra con el apoyo del software informático *EpiDat* versión 4.2⁵⁵ que utiliza la fórmula antes mencionada para el cálculo de muestra en estudios de cohortes tomando en cuenta que la proporción de individuos expuestos a COVID-19 grave en México que desarrollaron deterioro cognitivo fue de 65 %⁴⁹, con un nivel de confianza del 95 %, una potencia estadística del 80 % y un Riesgo Relativo a detectar de 2, se obtuvo un requerimiento de 36 pacientes para el grupo de COVID grave (\bar{E}) y 36 pacientes para el grupo de COVID moderado (\bar{E}). Contemplando una perdida del 10 % de los pacientes en cada grupo se incrementó el tamaño de la muestra en cada grupo a 40 pacientes.

13.4. Muestreo

De la lista de pacientes hospitalizados por COVID-19, ya con prueba diagnóstica positiva, se asignaron a los pacientes al grupo según su nivel de gravedad. El muestreo se realizó de manera consecutiva con el objetivo de ingresar a todos los pacientes que contaron con notas de seguimiento.

13.5. Procedimientos para la recolección de información

13.5.1. Permisos

Este protocolo, registrado con el Folio *F-2021-101-075*, fue aprobado por el comité de investigación y ética en salud No. 101 obteniendo el registro institucional: *R-2021-101-058*. El dictamen se muestra en el anexo A.

También se solicitó permiso al director del Hospital General de Zona No. 1, Dra. Nadia Guadalupe Lobato Guevara, para realizar las actividades correspondientes al protocolo de investigación en el Hospital. La firma de no inconveniencia se encuentra anexa al inicio del protocolo.

13.5.2. Manual operativo

El manual operativo (ver Anexo E), describe los procedimientos que siguieron los colaboradores y el investigador principal para la recolección de los datos.

13.5.3. Revisión de expedientes

Los expedientes electrónicos de derechohabientes del IMSS hospitalizados en el Hospital General de Zona No. 1 de la ciudad de Aguascalientes que recibieron atención médica debido a infección por SARS-CoV-2 fueron revisados minuciosamente siguiendo una serie de pasos sistematizados descritos a continuación:

En el primer paso, con el permiso correspondiente de las autoridades de la clínica y archivo clínico, se obtuvo el listado de derechohabientes que acudieron a recibir atención médica al Hospital General de Zona No. 1 de la ciudad de Aguascalientes, por síntomas sospechosos de infección por SARS-CoV-2.

De este listado, se obtuvieron los datos generales que correspondieron a la ficha de identificación de cada uno de los pacientes, como nombre, número de seguro social, agregado médico, edad, sexo, fecha de realización de prueba diagnóstica y fecha de ingreso hospitalario.

Una vez que se contó con el número de seguro social de cada paciente, continuamos con el *segundo paso*, el cual consistió en ingresar a los registros electrónicos hospitalarios para localizar el expediente correspondiente a la hospitalización por COVID-19 de cada uno de los pacientes, donde se verificaron los criterios de *inclusión* de manera exhaustiva. Además, identificamos las variables correspondientes al estudio, como la gravedad de la COVID-19, y el tiempo de exposición al nivel de gravedad.

En el *tercer paso*, se calculó el índice de deterioro cognitivo a partir de los registros electrónicos previos de cada uno de los pacientes para con el objetivo de identificar el criterio de *no inclusión*, así como antecedentes de importancia. En caso de que el paciente no contara con los criterios de inclusión completos o presentara un índice menor a -0.292 , no formó parte de la muestra para participar en el estudio.

13.6. Métodos para el control y calidad de los datos

13.6.1. Operacionalización de las variables

Se describe la operacionalización de las variables en el Anexo D .

13.6.2. Sistematización de los procedimientos

El investigador principal y colaboradores siguieron de forma sistemática el manual operacional del protocolo. Ver el Manual Operacional en el Anexo E . Además, se desarrolló y aplicó un algoritmo programado en *Python versión 3.10*⁵⁶ usando principalmente las librerías *Selenium*⁵⁷ y *Beautiful Soup versión 4*⁵⁸ que implementaron una búsqueda de información sistematizada en cada uno de los registros electrónicos de cada paciente, los resultados de la búsqueda fueron registrados automáticamente en una base de datos en formato *feather* (© Copyright 2016-2023 Apache Software Foundation.) de la plataforma de desarrollo Apache Arrow⁵⁹ .

13.6.3. Concordancia de las mediciones

El funcionamiento del algoritmo y los resultados obtenidos fueron supervisados por el investigador principal y colaboradores con el fin de garantizar la buena calidad de la recopilación de información.

13.7. Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa STATA versión 17 (© Copyright 1996–2022 StataCorp LLC) y su integración a Python⁵⁶. Se consideró significativos los valores de p menores a 0.05.

13.7.1. Análisis univariado

Se calculó la frecuencia y porcentaje de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, se evaluó la normalidad con la medición de la simetría, kurtosis y prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, si la distribución de este tipo de variables resultó normal, se estimó la media y desviación estándar, mientras que si la distribución de estas variables resultó no normal, se estimó la mediana y los rangos intercuartílicos.

La descripción de las variables se presentó en cada uno de los grupos de gravedad y para comparar las frecuencias, medias o medianas, se usaron la prueba exacta de Fisher, prueba T de Student o prueba U de Mann-Whitney como pruebas de hipótesis según correspondiera.

13.7.2. Análisis bivariado

Como aproximación inicial se realizaron cuadros donde se desglosaron la ocurrencia del deterioro cognitivo y el tiempo-persona de exposición a la gravedad en cada uno de los grupos con la finalidad de calcular la densidad de incidencia.

Para evaluar la fuerza de asociación entre el nivel de gravedad durante la fase aguda de la COVID-19 y el desarrollo de deterioro cognitivo, se calculó la *razón de densidad de incidencia* (RDI) bruta dividiendo las densidades de incidencia de ambos grupos.

13.7.3. Hipótesis nula

El Nivel de Gravedad de la COVID-19 **no** cuenta con una asociación positiva (RDI) > 2 para el desarrollo de Trastorno Neurocognitivo a largo plazo en pacientes positivos a SARS-CoV-2 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social Aguascalientes.

13.7.4. Análisis multivariado

Se ajustó la asociación encontrada entre el nivel de gravedad de la COVID-19 durante la fase aguda y el desarrollo de deterioro cognitivo con un conjunto de variables como posibles confusoras

usando una regresión de Poisson multivariada (con la transformación de los coeficientes estimados a razones de densidad de incidencia). Para evaluar el supuesto de no dispersión, calculamos el parámetro de dispersión α .

13.7.5. Corrección de desbalanceo

Al estudiar una base de datos médica con altas probabilidades de desbalanceo, que puede influir en el desempeño de la estimación de riesgo y clasificación^{60, 61}, se decidió aplicar una corrección a este problema con submuestreo aleatorio de la clase mayoritaria al ser la técnica más popular para corregir este problema⁶¹ para lograr un relación 3:1 y evaluar el impacto del desbalanceo en la estimación del riesgo al comparar los cambios entre las estimaciones calculadas en la muestra desbalanceada y balanceada.

14. Consideraciones éticas

En la realización del presente proyecto de investigación se consideraron y se tomaron en cuenta los diferentes principios éticos para la investigación en humanos, los cuales están disponibles en la Declaración Internacional de Helsinki (En su versión revisada por la 64^a Asamblea Médica Mundial de Fortaleza, Brasil de 2013 y por la Asamblea General de la OMS).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su título segundo, capítulo I, artículo 17⁶², el presente estudio queda clasificado como investigación sin riesgo, es decir, no se realizan intervenciones o modificaciones intencionadas a los individuos que participan en el estudio.

De acuerdo con el Centro de Investigación Clínica General de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. se le considera una investigación con riesgo grado I (Riesgo mínimo)⁶³.

Este protocolo de investigación, registrado con el Folio *F-2021-101-075*, fue aprobado por el comité de investigación y ética en salud No. 101 obteniendo el registro institucional: *R-2021-101-058*. El dictamen se muestra en el anexo A. No requiere de consentimiento informado, la información de los pacientes se retendrá por un máximo de 3 años, siempre se mantendrá la confidencialidad de los datos encontrados para la realización de este trabajo y no se usarán para otras investigaciones.

15. Aspectos de bioseguridad

No aplica.

16. Resultados

Se revisaron 3674 expedientes de pacientes mayores de 18 años que se hospitalizaron en el Hospital General de Zona No. 1 OOAD Aguascalientes (HGZ1) debido a infección por SARS-CoV-2 desde Diciembre del 2020 y Febrero del 2023. 261 expedientes no contaban con información completa para obtener datos a partir de los registros electrónicos, motivo por el cual no fueron incluidos en las etapas posteriores. Se calculó el índice predictivo para la detección de deterioro cognitivo en los registros electrónicos previos al desarrollo de COVID-19 en los 3413 pacientes restantes, de ellos, 247 (7.2%) pacientes obtuvieron un índice mayor a -0.292 y se consideró que contaron con deterioro cognitivo previo a la infección por SARS-CoV-2, por lo tanto, no fueron incluidos en el estudio de cohorte. 1981 pacientes fueron excluidos ya que no contaron con registros electrónicos de seguimiento posterior a la fase aguda de la COVID-19, debido a las siguientes causas: 1503 (47%) pacientes fallecieron durante la fase aguda de la COVID-19 y 249 (7.8%) sobrevivientes no acudieron a consulta de seguimiento. 1254 pacientes fueron incluidos en el estudio de cohorte, de ellos, 223 (17.8%) presentaron COVID-19 grave (Clase 6-9 de la escala progresiva de la enfermedad de la OMS) y 1031 (82.2%) pacientes presentaron COVID-19 moderado (Clase 4-5 de la escala progresiva de la enfermedad de la OMS). Se observó un desbalanceo al contar con una mayor cantidad de pacientes con COVID-19 moderada en comparación a pacientes con COVID-19 grave (relación 5:1), se aplicó reducción aleatorio de clase mayoritaria excluyendo a 362 pacientes con COVID-19 moderado del análisis de la muestra balanceada. En la figura 3 se describe el flujograma de la selección de los pacientes.

La media de edad fue de 58.8 ± 15 años en los pacientes con COVID-19 grave vs 59.7 ± 16.7 años en los pacientes con COVID-19 moderada ($p = 0.44$). 43.9% de los pacientes con enfermedad grave y 43.8% de los pacientes con enfermedad moderada fueron mayores de 65 años ($p = 0.94$) y mujeres el 43.5% de los pacientes con enfermedad grave vs 49.6% de los pacientes con enfermedad moderada ($p = 0.14$). Se identificó una mayor prevalencia de pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus (82.5% vs 71.2%, $p = <0.05$), antecedente de obesidad (47.5% vs 34.2%, $p = <0.05$), antecedente de fibrilación auricular (58.7% vs 47.1%, $p = <0.05$), antecedente de uso de benzodiazepinas (61.9% vs 19.5%, $p = <0.05$), uso de antipsicóticos (21.1% vs 9.8%, $p = <0.05$) en el grupo de pacientes que presentaron COVID-19 grave, no se encontraron diferencias en el resto de las variables estudiadas, cabe destacar que tampoco se encontró diferencia entre la incidencia acumulada de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de COVID-19 en ambos grupos (3.1% vs 3.0%, $p = 1.00$) (Ver cuadro 3).

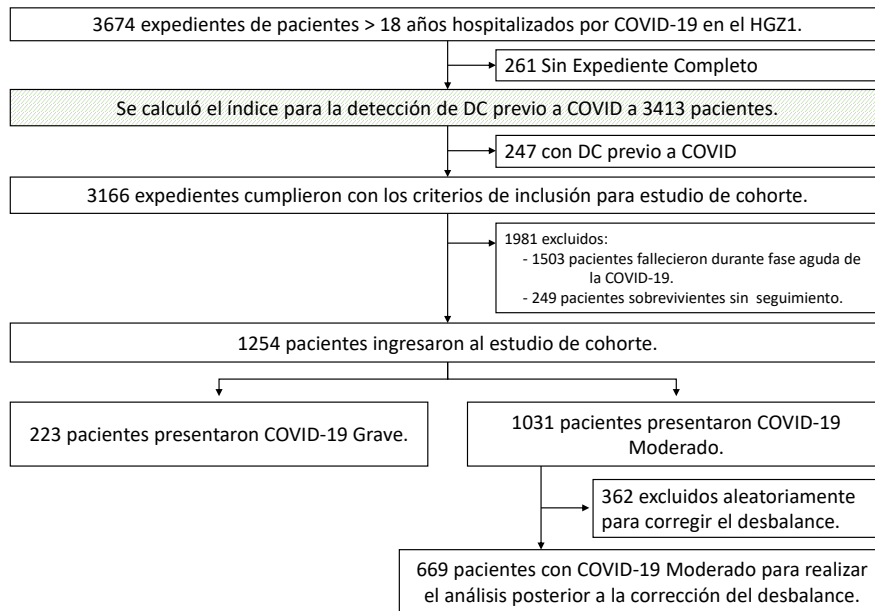


Figura 3: Diagrama de flujo de selección de pacientes para el estudio de cohorte.

Donde: **COVID-19** = Enfermedad por Coronavirus 2019, **HGZ1** = Hospital General de Zona No. 1 OOAD Aguascalientes, **DC** = Deterioro Cognitivo .

Cuadro 3: Descripción de las características de los pacientes según el nivel de gravedad de la COVID-19 en la muestra completa.

Variable	Pacientes con COVID-19 Grave (n=223)	Pacientes con COVID-19 Moderado (n=1031)	p
Edad	58.8 ± 15.0	59.7 ± 16.7	0.45 ^a
Edad > 65 años	98/223 (43.9%)	452/1031 (43.8%)	1.0 ^b
Mujeres	97/223 (43.5%)	511/1031 (49.6%)	0.1 ^b
Antecedentes:			
Hipertensión arterial	183/223 (82.1%)	817/1031 (79.2%)	0.36 ^b
Diabetes Mellitus	184/223 (82.5%)	734/1031 (71.2%)	< 0.05 ^b
Obesidad	106/223 (47.5%)	353/1031 (34.2%)	< 0.05 ^b
Enfermedad renal crónica	74/223 (33.2%)	313/1031 (30.4%)	0.42 ^b
Insuficiencia cardiaca	91/223 (40.8%)	355/1031 (34.4%)	0.08 ^b
Fibrilación auricular	131/223 (58.7%)	486/1031 (47.1%)	< 0.05 ^b
Quimioterapia	16/223 (7.2%)	45/1031 (4.4%)	0.09 ^b
Uso de Benzodiazepinas	138/223 (61.9%)	201/1031 (19.5%)	< 0.05 ^b
Uso de Anticonvulsivos	56/223 (25.1%)	237/1031 (23.0%)	0.49 ^b
Uso de Antidepresivos	32/223 (14.3%)	157/1031 (15.2%)	0.84 ^b
Uso de Antipsicóticos	47/223 (21.1%)	101/1031 (9.8%)	< 0.05 ^b
Características de Hospitalización:			
Tiempo de Hospitalización (días)	17.3 ± 11.8	8.2 ± 5.8	< 0.05 ^a
Grave	223/223 (100.0%)	0/1031 (0.0%)	< 0.05 ^b
Uso de cánulas de alto flujo	106/223 (47.5%)	0/1031 (0.0%)	< 0.05 ^b
Tiempo usando cánulas de alto flujo (días)	5.3 ± 8.0	0.0 ± 0.0	< 0.05 ^a
Intubado	142/223 (63.7%)	0/1031 (0.0%)	< 0.05 ^b
Tiempo de intubación (días)	4.9 ± 7.8	0.0 ± 0.0	< 0.05 ^a
Tiempo expuesto a COVID-19 Grave (días)	10.2 ± 9.5	0.0 ± 0.0	< 0.05 ^a
Infección durante segunda ola	54/223 (24.2%)	272/1031 (26.4%)	0.56 ^b
Infección durante tercera ola	85/223 (38.1%)	388/1031 (37.6%)	0.94 ^b
Infección durante cuarta ola	60/223 (26.9%)	185/1031 (17.9%)	< 0.05 ^b
Infección durante quinta ola	24/223 (10.8%)	186/1031 (18.0%)	< 0.05 ^b
Tiempo de seguimiento (meses)	6.2 ± 6.3	7.5 ± 6.6	< 0.05 ^a
Variable Respuesta:			
Detección de DC durante la fase sub-aguda	3/223 (1.3%)	9/1031 (0.9%)	0.46 ^b
Detección de DC durante la fase crónica	4/220 (1.8%)	19/1022 (1.9%)	1.0 ^b
Detección de DC posterior a fase aguda	7/223 (3.1%)	28/1031 (2.7%)	0.66 ^b

COVID-19 = Enfermedad por Coronavirus 2019, **DC** = Deterioro cognitivo. ^a = p calculada por prueba exacta de Fisher, ^b = p calculada por U de Mann-Whitney.

Posterior a realizar el submuestreo aleatorio del grupo de COVID-19 moderado, las estimaciones entre los dos grupos resultaron muy similares a las estimaciones encontradas en la muestra completa. La media de edad fue de 58.8 ± 15 años en los pacientes con COVID-19 grave vs 59.8 ± 16.3 años en los pacientes con COVID-19 moderada ($p = 0.44$). 43.9% de los pacientes con enfermedad grave y 44.4% de los pacientes con enfermedad moderada fueron mayores de 65 años ($p = 0.94$) y mujeres el 43.5% de los pacientes con enfermedad grave vs 49.3% de los pacientes con enfermedad moderada ($p = 0.14$). Se identificó una mayor prevalencia de pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus (82.5% vs 71.6%, $p = <0.05$), antecedente de obesidad (47.5% vs 34.5%, $p = <0.05$), antecedente de fibrilación auricular (58.7% vs 47.1%, $p = <0.05$), antecedente de uso de benzodiacepinaas (61.9% vs 19.4%, $p = <0.05$), uso de antipsicóticos (21.1% vs 9.6%, $p = <0.05$) en el grupo de pacientes que presentaron COVID-19 grave, no se encontraron diferencias en el resto de las variables estudiadas, tampoco se encontró diferencia entre la incidencia acumulada de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de COVID-19 en ambos grupos (3.1% vs 3.0%, $p = 1.00$) (Ver cuadro 4).

Cuadro 4: Descripción de las características de los pacientes según el nivel de gravedad de la COVID-19 posterior al submuestreo aleatorio del grupo con COVID-19 moderado.

Variable	Pacientes con COVID-19 Grave (n=223)	Pacientes con COVID-19 Moderado (n=669)	p
Edad (años)	58.8 ± 15.0	59.8 ± 16.3	0.44 ^a
Edad > 65 años	98/223 (43.9%)	297/669 (44.4%)	0.94 ^b
Mujeres	97/223 (43.5%)	330/669 (49.3%)	0.14 ^b
Antecedentes:			
Hipertensión arterial	183/223 (82.1%)	521/669 (77.9%)	0.22 ^b
Diabetes Mellitus	184/223 (82.5%)	479/669 (71.6%)	< 0.05 ^b
Obesidad	106/223 (47.5%)	231/669 (34.5%)	< 0.05 ^b
Enfermedad renal crónica	74/223 (33.2%)	201/669 (30.0%)	0.4 ^b
Insuficiencia cardiaca	91/223 (40.8%)	229/669 (34.2%)	0.09 ^b
Fibrilación auricular	131/223 (58.7%)	315/669 (47.1%)	< 0.05 ^b
Quimioterapia	16/223 (7.2%)	31/669 (4.6%)	0.17 ^b
Uso de Benzodiacepinas	138/223 (61.9%)	130/669 (19.4%)	< 0.05 ^b
Uso de Anticonvulsivos	56/223 (25.1%)	149/669 (22.3%)	0.41 ^b
Uso de Antidepresivos	32/223 (14.3%)	101/669 (15.1%)	0.83 ^b
Uso de Antipsicóticos	47/223 (21.1%)	64/669 (9.6%)	< 0.05 ^b
Características de Hospitalización:			
Tiempo de Hospitalización (días)			
Grave	17.3 ± 11.8	8.3 ± 6.0	< 0.05 ^a
Uso de cánulas de alto flujo	223/223 (100.0%)	0/669 (0.0%)	< 0.05 ^b
Tiempo usando cánulas de alto flujo (días)	106/223 (47.5%)	0/669 (0.0%)	< 0.05 ^b
Intubado	5.3 ± 8.0	0.0 ± 0.0	< 0.05 ^a
Tiempo de intubación (días)	142/223 (63.7%)	0/669 (0.0%)	< 0.05 ^b
Tiempo expuesto a COVID-19 Grave (días)	4.9 ± 7.8	0.0 ± 0.0	< 0.05 ^a
Infección durante segunda ola	10.2 ± 9.5	0.0 ± 0.0	< 0.05 ^a
Infección durante tercera ola	54/223 (24.2%)	186/669 (27.8%)	0.34 ^b
Infección durante cuarta ola	85/223 (38.1%)	238/669 (35.6%)	0.52 ^b
Infección durante quinta ola	60/223 (26.9%)	117/669 (17.5%)	< 0.05 ^b
Tiempo de seguimiento (meses)	24/223 (10.8%)	128/669 (19.1%)	< 0.05 ^b
Variable Respuesta:	6.2 ± 6.3	7.5 ± 6.6	< 0.05 ^a
Detección de DC durante la fase sub-aguda	3/223 (1.3%)	7/669 (1.0%)	0.72 ^b
Detección de DC durante la fase crónica	4/220 (1.8%)	13/662 (2.0%)	1.0 ^b
Detección de DC posterior a fase aguda	7/223 (3.1%)	20/669 (3.0%)	1.0 ^b

COVID-19 = Enfermedad por Coronavirus 2019, **DC** = Deterioro cognitivo. ^a = p calculada por U de Mann-Whitney, ^b = p calculada por prueba exacta de Fisher.

No se encontró diferencia entre la densidad de incidencia (DI) para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de COVID-19 entre ambos grupos en relación al tiempo de exposición al nivel de gravedad. La DI fue de 0.31 casos por cada 1000 días persona de exposición a COVID-19 grave vs 0.33 casos por cada 1000 días persona de exposición a COVID-19 moderada ($p = 0.916$) y la razón de densidad de incidencia (RDI) bruta fue de 0.933 (IC 95 %: 0.34 a 2.19) (Ver cuadro 5).

Sin embargo, se encontró que los pacientes mayores de 65 años de edad que desarrollaron una COVID-19 grave, presentaron una mayor DI para deterioro cognitivo, comparado con los pacientes mayores de 65 años que desarrollaron enfermedad moderada (0.57 casos por cada 1000 días persona vs 0.12 casos por cada 1000 días persona, $p = 0.000$), con una RDI bruta de 4.664 (IC 95 %: 1.99 a 12.65). También se observó una mayor DI para deterioro cognitivo en las mujeres que presentaron COVID-19 grave (0.49 casos por cada 1000 días persona vs 0.19 casos por cada 1000 días persona, $p = 0.011$), con una RDI bruta de 2.577 (IC 95 %: 1.22 a 5.83). Se encontró una mayor DI para deterioro cognitivo en los pacientes con antecedente de uso de antidepresivos que presentaron COVID-19 grave (0.73 casos por cada 1000 días persona vs 0.25 casos por cada 1000 días persona, $p = 0.009$), con una RDI bruta de 2.880 (IC 95 %: 1.31 a 6.03) y en los pacientes con antecedente de uso de antipsicóticos que presentaron COVID-19 grave (0.69 casos por cada 1000 días persona vs 0.26 casos por cada 1000 días persona, $p = 0.020$), con una RDI bruta de 2.636 (IC 95 %: 1.17 a 5.59). Además se observó una mayor DI para deterioro cognitivo en los pacientes que se infectaron durante la segunda ola de COVID-19 que presentaron COVID-19 grave (0.56 casos por cada 1000 días persona vs 0.26 casos por cada 1000 días persona, $p = 0.043$), con una RDI bruta de 2.181 (IC 95 %: 1.03 a 4.5). Por otra parte, se observó una menor DI para deterioro cognitivo en los pacientes que se infectaron durante la quinta ola de la COVID-19 y que presentaron una enfermedad grave grave (0.06 casos por cada 1000 días persona vs 0.38 casos por cada 1000 días persona, $p = 0.026$), con una RDI bruta de 0.146 (IC 95 %: 0.0 a 0.87). No se identificaron asociaciones en el resto de las variables (Ver cuadro 5).

Cuadro 5: Densidad de incidencia y razón de densidad de incidencia para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 con la muestra completa.

Variable	DI en COVID-19 grave	DI en COVID-19 moderada	RDI	IC 95 %	p
Grave	0.31	0.33	0.933	0.34 a 2.19	1.000
Edad > 65 años	0.57	0.12	4.664	1.99 a 12.65	0.000
Mujer	0.49	0.19	2.577	1.22 a 5.83	0.011
Hipertensión arterial	0.33	0.29	1.134	0.46 a 3.34	0.985
Diabetes Mellitus	0.33	0.32	1.021	0.45 a 2.6	1.000
Obesidad	0.38	0.29	1.277	0.61 a 2.62	0.578
Enfermedad renal crónica	0.35	0.31	1.115	0.51 a 2.33	0.885
Insuficiencia cardiaca	0.40	0.28	1.412	0.68 a 2.9	0.393
Fibrilación auricular	0.39	0.25	1.591	0.76 a 3.51	0.250
Quimioterapia	0.00	0.34	0.000	0.0 a 2.76	0.501
Uso de Benzodiacepinas	0.39	0.30	1.306	0.59 a 2.74	0.560
Uso de Anticonvulsivos	0.38	0.31	1.235	0.53 a 2.66	0.692
Uso de Antidepresivos	0.73	0.25	2.880	1.31 a 6.03	0.009
Uso de Antipsicóticos	0.69	0.26	2.636	1.17 a 5.59	0.020
Infección durante segunda ola	0.56	0.26	2.181	1.03 a 4.5	0.043
Infección durante tercera ola	0.38	0.29	1.303	0.63 a 2.67	0.538
Infección durante cuarta ola	0.18	0.36	0.497	0.13 a 1.41	0.250
Infección durante quinta ola	0.06	0.38	0.146	0.0 a 0.87	0.026

La densidad de incidencia (DI) se encuentra expresada en casos por 1000 pacientes/día. Donde: **COVID-19** = Enfermedad por Coronavirus 2019, **DI en COVID-19 grave** = Densidad de incidencia de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 en pacientes que presentaron enfermedad grave, **DI en COVID-19 moderada** = Densidad de incidencia de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 en pacientes que presentaron enfermedad moderada. **RDI**= Razón de densidad de incidencia, **IC 95 %** = Intervalo de confianza al 95 %.

Posterior a realizar el submuestreo aleatorio del grupo de COVID-19 moderado, no se modificó la RDI bruta para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de COVID-19 entre los pacientes que presentaron COVID-19 grave y COVID-19 moderada (RDI: 0.859, IC 95%: 0.31 a 2.11). En los pacientes mayores de 65 años de edad que desarrollaron COVID-19 grave, la corrección del desbalance modificó ligeramente la asociación, pero persistió significativa (RDI: 3.284, IC 95%: 1.33 a 9.19). Con la corrección del desbalance se perdieron el resto de las asociaciones (Ver cuadro 6).

Cuadro 6: Densidad de incidencia y razón de densidad de incidencia para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 brutos posterior al submuestreo aleatorio del grupo con COVID-19 moderado.

Variable	DI en COVID-19 grave	DI en COVID-19 moderada	RDI	IC 95%	p
Grave	0.31	0.36	0.859	0.31 a 2.11	0.916
Edad > 65 años	0.55	0.17	3.284	1.33 a 9.19	0.007
Mujer	0.48	0.23	2.053	0.89 a 5.02	0.099
Hipertensión arterial	0.34	0.38	0.883	0.34 a 2.67	0.938
Diabetes Mellitus	0.34	0.34	1.002	0.39 a 3.03	1.000
Obesidad	0.45	0.28	1.627	0.71 a 3.76	0.281
Enfermedad renal crónica	0.41	0.32	1.291	0.53 a 2.99	0.648
Insuficiencia cardiaca	0.43	0.28	1.543	0.67 a 3.57	0.347
Fibrilación auricular	0.41	0.26	1.583	0.68 a 4.0	0.347
Quimioterapia	0.00	0.36	0.000	0.0 a 3.39	0.639
Uso de Benzodiazepinas	0.32	0.35	0.917	0.35 a 2.19	1.000
Uso de Anticonvulsivos	0.38	0.33	1.141	0.41 a 2.81	0.909
Uso de Antidepresivos	0.68	0.29	2.369	0.9 a 5.67	0.082
Uso de Antipsicóticos	0.54	0.31	1.751	0.63 a 4.31	0.301
Infección durante segunda ola	0.58	0.27	2.164	0.91 a 4.97	0.083
Infección durante tercera ola	0.40	0.31	1.301	0.56 a 2.98	0.621
Infección durante cuarta ola	0.18	0.39	0.467	0.09 a 1.54	0.296
Infección durante quinta ola	0.08	0.40	0.192	0.0 a 1.17	0.092

La densidad de incidencia (DI) se encuentra expresada en casos por 1000 pacientes/día. Donde: **COVID-19** = Enfermedad por Coronavirus 2019, **DI en COVID-19 grave** = Densidad de incidencia de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 en pacientes que presentaron enfermedad grave, **DI en COVID-19 moderada** = Densidad de incidencia de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 en pacientes que presentaron enfermedad moderada. **RDI**= Razón de densidad de incidencia, **IC 95 %** = Intervalo de confianza al 95 %.

En el análisis multivariado, no se observaron cambios importantes en la RDI para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de COVID-19 según la exposición al nivel de gravedad de la enfermedad. Se puede observar que en el modelo inicial, donde se agregaron todas las variables de estudio, se obtuvo una RDI de 0.99 (IC 95 %: 0.4 a 2.47, $p = 0.980$) además de un criterio de información de Akaike (AIC) de 318.07 y un criterio de información Bayesiano (BIC) de 410.48. Mientras tanto, en el modelo final, donde se integró la variable de estudio principal con las variables que obtuvieron significancia estadística ($p < 0.05$), se encontró una RDI de 1.11 (IC 95 %: 0.48 a 2.55, $p = 0.806$), con un AIC 305.88 y un BIC 341.82. Sin embargo, en este mismo análisis, se encontró asociación entre el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 con otras cuatro variables: 1) la edad mayor a 65 años (RDI: 4.47, IC 95 %: 1.95 a 10.27, $p = 0.000$), 2) ser mujer (RDI: 2.22, IC 95 %: 1.08 a 4.58, $p = 0.031$), 3) el antecedente del uso de antidepresivos (RDI: 2.5, IC 95 %: 1.23 a 5.1, $p = 0.012$), 4) antecedente de infección durante la segunda ola de COVID-19 (RDI: 4.67, IC 95 %: 1.68 a 13.02, $p = 0.01$) y 5) antecedente de infección durante la tercera ola de COVID-19 (RDI: 3.21, IC 95 %: 1.17 a 8.76, $p = 0.023$) (Ver cuadro 7).

Cuadro 7: Razón de densidad de incidencia para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 ajustado a covariables usando la muestra completa.

Variable	RDI Inicial	IC Inicial	p Inicial	RDI Final	IC Final	p Final
Grave	0.99	0.4 a 2.47	0.98	1.11	0.48 a 2.55	0.806
Edad > 65 años	4.56	1.9 a 10.95	0.001	4.47	1.95 a 10.27	0.0
Mujer	2.5	1.18 a 5.28	0.016	2.22	1.08 a 4.58	0.031
Hipertensión arterial	0.57	0.2 a 1.63	0.295			
Diabetes Mellitus	0.93	0.38 a 2.3	0.883			
Obesidad	1.09	0.54 a 2.21	0.815			
Enfermedad renal crónica	1.33	0.62 a 2.86	0.47			
Insuficiencia cardiaca	1.4	0.67 a 2.92	0.368			
Fibrilación auricular	1.29	0.62 a 2.69	0.493			
Quimioterapia	0.0	0.0 a 0.0	0.987			
Uso de Benzodiacepinas	0.79	0.32 a 1.91	0.595			
Uso de Anticonvulsivos	0.64	0.26 a 1.57	0.33			
Uso de Antidepresivos	2.72	1.17 a 6.33	0.02	2.5	1.23 a 5.1	0.012
Uso de Antipsicóticos	1.77	0.74 a 4.21	0.2			
Infección durante segunda ola	10.93	1.4 a 85.01	0.022	4.67	1.68 a 13.02	0.003
Infección durante tercera ola	8.37	1.08 a 64.69	0.042	3.21	1.17 a 8.76	0.023
Infección durante cuarta ola	3.49	0.38 a 32.11	0.27			
Infección durante quinta ola	1.0	1.0 a 1.0	1			
Índices de Bondad de Ajuste:						
AIC	318.07			305.88		
BIC	410.48			341.82		

Donde: **COVID-19** = Enfermedad por Coronavirus 2019, **RDI**= Razón de densidad de incidencia, **IC 95 %** = Intervalo de confianza al 95 %, **AIC**= Criterio de Información de Akaike, **BIC**= Criterio de Información de Bayes.

Posterior al submuestreo aleatorio del grupo de COVID-19 moderado, la RDI para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de COVID-19 según la exposición al nivel de gravedad de la enfermedad no presentó cambios importantes. En el modelo inicial se obtuvo una RDI de 0.98 (IC 95%: 0.37 a 2.6, $p = 0.962$) y en el final 0.94 (IC 95%: 0.4 a 2.24, $p = 0.897$). Se perdió la asociación encontrada en el análisis realizado en la muestra completa de la variable sexo. Sin embargo, persistieron las asociaciones entre el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 con las siguientes variables: 1) la edad mayor a 65 años (RDI: 3.17, IC 95%: 1.34 a 7.5, $p = 0.009$), 1) antecedente del uso de antidepresivos (RDI: 2.54, IC 95%: 1.11 a 5.83, $p = 0.027$), 2) antecedente de infección durante la segunda ola de COVID-19 (RDI: 4.55, IC 95%: 1.45 a 14.35, $p = 0.01$) y 3) antecedente de infección durante la tercera ola de COVID-19 (RDI: 3.19, IC 95%: 1.03 a 9.92, $p = 0.045$) (Ver cuadro 8).

Cuadro 8: Razón de densidad de incidencia para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 ajustado a covariables posterior al submuestreo aleatorio del grupo con COVID-19 moderado.

Variable	RDI Inicial	IC Inicial	p Inicial	RDI Final	IC Final	p Final
Grave	0.98	0.37 a 2.6	0.962	0.94	0.4 a 2.24	0.897
Edad > 65 años	3.61	1.43 a 9.07	0.006	3.17	1.34 a 7.5	0.009
Mujer	1.97	0.86 a 4.5	0.108			
Hipertensión arterial	0.4	0.13 a 1.22	0.108			
Diabetes Mellitus	1.11	0.4 a 3.1	0.844			
Obesidad	1.48	0.66 a 3.35	0.342			
Enfermedad renal crónica	1.46	0.61 a 3.46	0.394			
Insuficiencia cardiaca	1.74	0.74 a 4.08	0.206			
Fibrilación auricular	1.3	0.56 a 3.03	0.544			
Quimioterapia	0.0	0.0 a 0.0	0.988			
Uso de Benzodiacepinas	0.68	0.24 a 1.96	0.479			
Uso de Anticonvulsivos	0.76	0.27 a 2.17	0.609			
Uso de Antidepresivos	2.59	0.99 a 6.73	0.051	2.54	1.11 a 5.83	0.027
Uso de Antipsicóticos	1.1	0.39 a 3.09	0.85			
Infección durante segunda ola	7.54	0.95 a 60.04	0.056	4.55	1.45 a 14.35	0.01
Infección durante tercera ola	5.93	0.74 a 47.41	0.093	3.19	1.03 a 9.92	0.045
Infección durante cuarta ola	2.27	0.23 a 22.76	0.486			
Infección durante quinta ola	1.0	1.0 a 1.0	1			
Índices de Bondad de Ajuste:						
AIC	250.95			238.7		
BIC	337.23			267.46		

Donde: **COVID-19** = Enfermedad por Coronavirus 2019, **RDI**= Razón de densidad de incidencia, **IC 95 %** = Intervalo de confianza al 95 %, **AIC**= Criterio de Información de Akaike, **BIC**= Criterio de Información de Bayes.

17. Discusión

En esta tesis no se encontró asociación entre la exposición al nivel de gravedad de la COVID-19 que presentaron derechohabientes del IMSS hospitalizados debido a SARS-CoV-2 en el HGZ No.1 OOAD Aguascalientes con el desarrollo de deterioro cognitivo durante la fase sub-aguda y crónica de la enfermedad (RDI: 0.94, IC 95 %: 0.40 a 2.24). Estos resultados son consistentes con los encontrados en otros estudios de cohorte donde también se dió seguimiento a pacientes durante su etapa de recuperación posterior a la infección por SARS-CoV-2^{49, 51, 64}.

La falta de asociación entre la exposición a la gravedad y el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda posiblemente pueda atribuirse a diferencias en la atención médica entre los dos grupos de gravedad. La principal diferencia en el tratamiento consistió en un mejor aporte de oxígeno distribuido por los equipos de ventilación mecánica invasiva y las cánulas nasales de alto flujo requeridos en los pacientes que cursaron con una enfermedad grave, mientras que los pacientes que cursaron una enfermedad moderada solo recibieron oxígeno suplementario distribuido por puntas nasales¹³. Esta intervención podría haber contribuido a reducir el riesgo de daño cognitivo a largo plazo. Sin embargo, es importante mencionar que esta explicación solo aborda un mecanismo fisiopatológico involucrado, la hipoxia, sin contemplar el resto de los mecanismos fisiopatológicos que podrían estar involucrados en el desarrollo de alteraciones cognitivas después de la infección por SARS-CoV-2: lesión endotelial, disrupción de la barrera hemato-encefálica e inflamación sistémica^{28-30, 35} (ver figura 1). En este hospital no se administraron medicamentos especializados con propiedades antivirales como el Remdesivir o inmunomoduladores como Baricitinib, Tocilizumab o Anakinra. La dosis y el tiempo de uso de anti-inflamatorios esteroideos y de anticoagulantes fueron similares en ambos grupos por lo que no se consideran como explicaciones para la ausencia de asociación.

Si bien, el deterioro cognitivo y la demencia se consideran enfermedades dependientes a la edad, como se ha demostrado en estudios realizados en población general⁶⁵⁻⁶⁸, en esta tesis se encontró que los pacientes mayores a 65 años que presentaron enfermedad grave tuvieron un mayor riesgo de desarrollar de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 comparados con los mayores de 65 años que presentaron una enfermedad moderada (DI: 0.55 vs 0.17, RDI: 3.28, IC 95 %: 1.33 a 9.19). Este hallazgo no se había descrito previamente en los estudios de cohorte realizados en pacientes posterior a la infección por COVID-19^{49, 51} ya que no habían realizado este análisis. Sin embargo, diversas investigaciones han demostrado que existe un incremento gradual de la inflamación de bajo grado durante el envejecimiento así como disfunción tisular relacionada a la edad, concepto conocido por el término en inglés «*inflammaging*», este fenómeno confiere vulnerabilidad a las personas mayores de edad que al encontrarse expuestas a una infección grave (ej. sepsis grave) sufren un mayor daño cerebral comparado con personas jóvenes o con infecciones leves⁶⁹.

Por otra parte, en el análisis multivariado, se encontró que los pacientes mayores de 65 años tuvieron mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 comparado con los menores de 65 años (RDI: 3.17, IC 95 %: 1.34 a 7.50). Otros estudios no encontraron esta asociación^{49, 51}, posiblemente debido al tamaño de la muestra reducido en estos y a la falta de un análisis estratificado de la variable edad.

También se encontró un mayor riesgo en los pacientes con el antecedente de consumo de antidepresivos previo a la infección por SARS-CoV-2 con el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19 comparados con los pacientes que no contaban con este antecedente (RDI: 2.54, IC 95 %: 1.11 a 5.83). Crivelli y colaboradores, encontraron una asociación similar en su estudio de seguimiento⁵¹, sin embargo, es un hallazgo que ha sido encontrado en estudios realizados en población general⁷⁰ y en pacientes que usaban antidepresivos anticolinérgicos⁷¹. Si bien, no es claro el mecanismo en el que los antidepresivos pueden ocasionar deterioro cognitivo, se ha propuesto, a partir de diversos estudios, que los antidepresivos anticolinérgicos promueven neurodegeneración, pérdida sináptica, reducción del metabolismo de la glucosa en las neuronas y atrofia cerebral que podrían desencadenar demencia⁷². Por otra parte, puede atribuirse el inicio del uso de antidepresivos con el objetivo de tratar síntomas depresivos como manifestación temprana (antes de presentar alteraciones neurocognitivas) en pacientes que eventualmente desarrollarán deterioro cognitivo o demencia^{73, 74}.

Otro hallazgo encontrado en este estudio fue que los pacientes infectados durante la segunda ola de COVID-19 obtuvieron un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en las fases subsecuentes a la COVID-19 aguda comparado con pacientes que enfermaron en olas más recientes (RDI: 4.55, IC 95 %: 1.45 a 14.35, $p = 0.01$), y de manera similar, los pacientes infectados durante la tercera ola de COVID-19 obtuvieron mayor riesgo comparado con los que enfermaron en olas recientes (RDI: 3.19, IC 95 %: 1.03 a 9.92, $p = 0.045$). Este hallazgo podría explicarse por diversos factores, en primer lugar, debido a las mutaciones específicas de las variantes del SARS-CoV-2 que dominaron en cada una de las olas⁷⁵ y en segundo lugar, debido a las características inmunológicas del huésped, posiblemente influida por la vacunación contra COVID-19⁷⁶. Sin embargo, se sugiere tomar con cautela este resultado debido a que el funcionamiento del algoritmo para la detección de deterioro cognitivo depende de los registros electrónicos acumulados en el seguimiento de cada uno de los pacientes posterior a la fase aguda de la COVID-19 y este resultado puede estar influido por las características de los pacientes que lograron acudir al seguimiento médico correspondiente (sesgo del trabajador sano), es decir, los pacientes que tuvieron más oportunidades de acudir a consulta de seguimiento, acumularon un mayor número de registros electrónicos y tuvieron mayor probabilidad de identificar la enfermedad⁷⁷. Cabe recalcar, que los intervalos de confianza en estas asociaciones son muy amplias y reflejan una muestra reducida y alta variabilidad en los resultados de estos dos factores.

Como fortaleza, se debe destacar el uso de un algoritmo informático sistematizado basado en «*web scraping*» y patrones de búsqueda «*RegEx*» para la identificación de información en los registros electrónicos (datos de mundo real) de cada uno de los pacientes. Esta sistematización garantiza la recolección de información de interés de una manera más precisa y con disminución importante de posibles sesgos en la recolección cometidos por el ser humano. Se considera que es un campo de oportunidad en investigaciones médicas futuras, ya que la introducción de estas tecnologías así como los innovadores procesadores de lenguaje natural usadas en otros campos de la ciencia facilitarían aun más la tarea de búsqueda y recolección de datos.

El uso de un clasificador basado en una regresión logística multivariada optimizada por inteligencia artificial que incluyó elementos presentes en los registros electrónicos de cada uno de los pacientes con la finalidad de identificar a pacientes con deterioro cognitivo confirió una solución novedosa al reducir el posible sesgo ocasionado al seleccionar pacientes con deterioro cognitivo no identificado. Esto, ofrece confiabilidad a los resultados del cálculo de asociaciones realizadas. Este clasificador contó con una tasa de mala clasificación de tan solo 9% (1-AUC), y con el punto de corte seleccionado de -0.292 , alrededor de 1.5% de los pacientes fueron mal clasificados en ambos grupos, el sesgo de información presentó un comportamiento no diferenciado, es decir, este error se distribuyó equitativamente en ambos grupos de exposición siendo un instrumento confiable para identificar a los pacientes con deterioro cognitivo.

El cálculo de la RDI permitió estimar una asociación precisa entre la exposición a la gravedad de la COVID-19 y el desarrollo de deterioro cognitivo, teniendo en cuenta la exposición temporal de los participantes, además su ajuste con una regresión de Poisson, permitió controlar posibles factores de confusión e identificar otros factores de riesgo. Por último la corrección del balance de las muestras corrigió las estimaciones de riesgo, aportando confiabilidad a este estudio.

Como debilidades, se debe reconocer el seguimiento irregular de los pacientes y las competencias de los médicos para identificar y registrar los datos clínicos de deterioro cognitivo en la nota médica, pudieron contribuir a la disminución o incremento en la probabilidad de la detección del evento de estudio.

Con el desarrollo de este estudio y observando los resultados del mismo, se logró identificar ventanas de oportunidad para investigaciones futuras centradas en la integración de nuevas tecnologías (inteligencia artificial) para la identificación de deterioro cognitivo y otras enfermedades a partir de registros electrónicos médicos (información de mundo real). Además serán necesarias nuevas investigaciones con el número de muestra correspondiente para confirmar las asociaciones encontradas en este estudio.

18. Conclusión

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que dió seguimiento a pacientes sobrevivientes a la fase aguda de COVID-19 sin antecedente de deterioro cognitivo previo a la infección por SARS-CoV-2 con el objetivo de identificar la asociación entre la gravedad de la enfermedad durante la fase aguda y el desarrollo de deterioro cognitivo en las fases posteriores de la COVID-19. La búsqueda de información y la detección de deterioro cognitivo se realizó a través del uso de tecnologías informáticas novedosas que integraron inteligencia artificial a partir de registros electrónicos médicos de los pacientes. No se encontró asociación entre la exposición al nivel de gravedad durante la fase aguda de la COVID-19 con el desarrollo de deterioro cognitivo durante la fase sub-aguda y crónica de la enfermedad. Sin embargo, se identificó un incremento de riesgo en los pacientes mayores de 65 años que desarrollaron enfermedad grave comparados con los que desarrollaron enfermedad moderada o menores de 65 años. El antecedente del uso de antidepresivos, infección durante la segunda ola de COVID-19 e infección durante la tercera ola de COVID-19, también fueron identificados como posibles factores de riesgo. Son necesarias futuras investigaciones para validar el uso de nuevas tecnologías en la búsqueda de deterioro cognitivo e investigaciones para confirmar las asociaciones encontradas en este estudio.

19. Referencias bibliográficas

1. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S y Ronquillo De Jesús E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: From the 27th of February to the 30th of April 2020. *es. Rev. Clin. Esp.* 2020 Nov; 220:463-71
2. OMS. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report. EN. 22. 2020 Feb :8. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2
3. OPS/OMS. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. *es.* Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
4. Wang W, Tang J y Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *en. J. Med. Virol.* 2020 Apr; 92:441-7
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F y Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *en. JAMA* 2020 Aug; 324:603-5
6. Imamura M, Mirisola AR, Ribeiro FdQ, De Pretto LR, Alfieri FM, Delgado VR y Battistella LR. Rehabilitation of patients after COVID-19 recovery: An experience at the Physical and Rehabilitation Medicine Institute and Lucy Montoro Rehabilitation Institute. *en. Clinics (Sao Paulo)* 2021 Jun; 76:e2804
7. Darley DR, Dore GJ, Byrne AL, Plit ML, Brew BJ, Kelleher A y Matthews GV. Limited recovery from post-acute sequelae of SARS-CoV-2 at 8 months in a prospective cohort. *en. ERJ Open Res.* 2021 Oct; 7:384-2021
8. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, Coles JP, Manji H, Al-Shahi Salman R, Menon DK, Nicholson TR, Benjamin LA, Carson A, Smith C, Turner MR, Solomon T, Kneen R, Pett SL, Galea I, Thomas RH, Michael BD y CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *en. Lancet Psychiatry* 2020 Oct; 7:875-82
9. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69:993
10. Danesh V, Arroliga AC, Bourgeois JA, Widmer AJ, McNeal MJ y McNeal TM. Post-acute sequelae of COVID-19 in adults referred to COVID recovery clinic services in an integrated health system in Texas. *en. Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)* 2021 Sep; 34:645-8
11. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M y Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *en. BMJ* 2020 Aug; 370:m3026
12. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE. *eng.* Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [Accessed on: 2022 Apr 4]
13. OMS. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021. Technical documents. 2021 :86 p.
14. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *en. Lancet Infect. Dis.* 2020 Aug; 20:e192-e197
15. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M y Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *en. Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 807:75-96
16. Moro E y Taba P. COVID-19: An unforgettable challenge for the neurology community. *en. Eur. J. Neurol.* 2021 Oct; 28:3221-2
17. Miners S, Kehoe PG y Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *en. Alzheimers. Res. Ther.* 2020 Dec; 12:170
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C y Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *en. Cell* 2020 Apr; 181:271-280.e8
19. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ y Goor H van. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *en. J. Pathol.* 2004 Jun; 203:631-7
20. Iadecola C, Anrather J y Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *en. Cell* 2020 Oct; 183:16-27.e1
21. Politi LS, Salsano E y Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *en. JAMA Neurol.* 2020 Aug; 77:1028-9
22. Merad M y Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *en. Nat. Rev. Immunol.* 2020 Jun; 20:355-62

23. Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M, Tian L y Verkhatsky A. Neuropathobiology of COVID-19: The role for Glia. en. *Front. Cell. Neurosci.* 2020 Nov; 14:592214
24. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynnenen O, Paetau A, Andersson N, Sajantila A, Vapalahti O, Carpén O, Kekäläinen E, Kantele A y Myllykangas L. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. en. *Brain Pathol.* 2020 Nov; 30:1012-6
25. Gulko E, Oleksk ML, Gomes W, Ali S, Mehta H, Overby P, Al-Mufti F y Rozenshtein A. MRI brain findings in 126 patients with COVID-19: Initial observations from a descriptive literature review. en. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020 Dec; 41:2199-203
26. Kirschenbaum D, Imbach LL, Rushing EJ, Frauenknecht KBM, Gascho D, Ineichen BV, Keller E, Kohler S, Lichtblau M, Reimann RR, Schreib K, Ulrich S, Steiger P, Aguzzi A y Frontzek K. Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. en. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2021 Apr; 47:454-9
27. Busl KM y Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. en. *NeuroRehabilitation* 2010; 26:5-13
28. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M y Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. en. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jun; 382:2268-70
29. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J y Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. en. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020 Jul; 194:105921
30. Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). en. *CNS Spectr.* 2019 Feb; 24:78-87
31. Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler Jr DJ, Jacobson MW, Dale AM y The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. en. *Behav. Neurol.* 2009; 21:3-12
32. Kim SH, Seo SW, Yoon DS, Chin J, Lee BH, Cheong HK, Han SH y Na DL. Comparison of neuropsychological and FDG-PET findings between early- versus late-onset mild cognitive impairment: A five-year longitudinal study. en. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010 Mar; 29:213-23
33. Habert MO, Horn JF, Sarazin M, Lotterie JA, Puel M, Onen F, Zanca M, Portet F, Touchon J, Verny M, Mahieux F, Giron A, Fertit B y Dubois B. Brain perfusion SPECT with an automated quantitative tool can identify prodromal Alzheimer's disease among patients with mild cognitive impairment. en. *Neurobiol. Aging* 2011 Jan; 32:15-23
34. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. en. *Infect. Dis. (Lond.)* 2021 Oct; 53:737-54
35. Pyne JD y Brickman AM. The impact of the COVID-19 pandemic on dementia risk: Potential pathways to cognitive decline. en. *Neurodegener. Dis.* 2021 Jul; 21:1-23
36. Galvin JE, Sadowsky CH y NINCDS-ADRDA. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. en. *J. Am. Board Fam. Med.* 2012 May; 25:367-82
37. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL y Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. en. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005 Apr; 53:695-9
38. Weintraub S, Besser L, Dodge HH, Teylan M, Ferris S, Goldstein FC, Giordani B, Kramer J, Loewenstein D, Marson D, Mungas D, Salmon D, Welsh-Bohmer K, Zhou XH, Shirk SD, Atri A, Kukull WA, Phelps C y Morris JC. Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' neuropsychological test battery in the Uniform Data Set (UDS). en. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2018 Jan; 32:10-17
39. Sarah H. Gulick, Steven Mandel, Edward A. Maitz y Christopher R. Brigham. Special Report: Cognitive Screening After COVID-19. en. publisher: Bryn Mawr Communications III. 2021 May. Available from: <https://practicalneurology.com/articles/2021-may/special-report-cognitive-screening-after-covid-19> [Accessed on: 2022 Apr 5]
40. Wen D, Xu J, Wu Z, Liu Y, Zhou Y, Li J, Wang S, Dong X, Saripan MI y Song H. The effective cognitive assessment and training methods for COVID-19 patients with cognitive impairment. en. *Front. Aging Neurosci.* 2021; 13:827273
41. Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breivite MH y Chwiczczuk LJ. Cognitive impairment after COVID-19-A review on objective test data. en. *Front. Neurol.* 2021 Jul; 12:699582
42. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, Angelone S, Brugliera L, Tettamanti A, Beretta L y Iannaccone S. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. en. *PLoS One* 2021 Feb; 16:e0246590

43. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, Okell T, Sheerin F, Xie C, Mahmood M, Mózes FE, Lewandowski AJ, Ohuma EO, Holdsworth D, Lamlum H, Woodman MJ, Krasopoulos C, Mills R, McConnell FAK, Wang C, Arthofer C, Lange FJ, Andersson J, Jenkinson M, Antoniadou C, Channon KM, Shanmuganathan M, Ferreira VM, Piechnik SK, Klenerman P, Brightling C, Talbot NP, Petousi N, Rahman NM, Ho LP, Saunders K, Geddes JR, Harrison PJ, Pattinson K, Rowland MJ, Angus BJ, Gleeson F, Pavlides M, Koychev I, Miller KL, Mackay C, Jezzard P, Smith SM y Neubauer S. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. en. *EClinicalMedicine* 2021 Jan; 31:100683
44. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, Benedetti F, Roveri L, Mazza MG, Brioni E, Giacalone G, Canti V, Sofia V, D'Amico M, Di Napoli D, Ambrosio A, Scarpellini P, Castagna A, Landoni G, Zangrillo A, Bosi E, Tresoldi M, Ciceri F y Rovere-Querini P. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. en. *PLoS One* 2020 Oct; 15:e0239570
45. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, Elneima O, Docherty AB, Lone NI, Leavy OC, Daines L, Baillie JK, Brown JS, Chalder T, De Soyza A, Diar Bakerly N, Easom N, Geddes JR, Greening NJ, Hart N, Heaney LG, Heller S, Howard L, Hurst JR, Jacob J, Jenkins RG, Jolley C, Kerr S, Kon OM, Lewis K, Lord JM, McCann GP, Neubauer S, Openshaw PJM, Parekh D, Pfeffer P, Rahman NM, Raman B, Richardson M, Rowland M, Semple MG, Shah AM, Singh SJ, Sheikh A, Thomas D, Toshner M, Chalmers JD, Ho LP, Horsley A, Marks M, Poinasamy K, Wain LV, Brightling CE y PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. en. *Lancet Respir. Med.* 2021 Nov; 9:1275-87
46. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, Fang T, Andino A, Snyder T, Madhavan M, Gratch D, Fuchs B, Dessy A, Canizares M, Jauregui R, Thomas B, Bauman K, Olivera A, Bhagat D, Sonson M, Park G, Stainman R, Sunwoo B, Talmasov D, Tamimi M, Zhu Y, Rosenthal J, Dygert L, Ristic M, Ishii H, Valdes E, Omari M, Gurin L, Huang J, Czeisler BM, Kahn DE, Zhou T, Lin J, Lord AS, Melmed K, Meropol S, Troxel AB, Petkova E, Wisniewski T, Balcer L, Morrison C, Yaghi S y Galetta S. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. en. *J. Neurol. Sci.* 2021 Jul; 426:117486
47. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, Gasnier M, Lecoq AL, Meyrignac O, Noel N, Baudry E, Bellin MF, Beurnier A, Choucha W, Corruble E, Dortet L, Hardy-Leger I, Radiguer F, Sportouch S, Verry C, Wyplosz B, Zaidan M, Becquemont L, Montani D y Monnet X. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. en. *JAMA* 2021 Apr; 325:1525-34
48. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht P, Heim B, Limmert V, Sahanic S, Pizzini A, Sonnweber T, Tancevski I, Scherfler C, Zamarian L, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Djamshidian A, Kiechl S, Seppi K, Loeffler-Ragg J, Pfausler B y Helbok R. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. en. *Eur. J. Neurol.* 2021 Oct; 28:3348-59
49. García-Grimshaw M, Chirino-Pérez A, Flores-Silva FD, Valdés-Ferrer SI, Vargas-Martínez MdLá, Jiménez-ávila AI, Chávez-Martínez OA, Ramos-Galicia EM, Marché-Fernández OA, Ramírez-Carrillo MF, Grajeda-González SL, Ramírez-Jiménez ME, Chávez-Manzanera EA, Tusié-Luna MT, Ochoa-Guzmán A, Cantú-Brito C, Fernandez-Ruiz J y Chiquete E. Critical role of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis. en. *Neurol. Sci.* 2022 Apr; 43:2217-29
50. Pilotto A, Cristillo V, Cotti Piccinelli S, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D, Schiavolin S, Raggi A, Canale A, Gipponi S, Libri I, Frigerio M, Bezzi M, Leonardi M y Padovani A. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. en. *Neurol. Sci.* 2021 Dec; 42:4903-7
51. Crivelli L, Calandri I, Corvalán N, Carello MA, Keller G, Martínez C, Arruabarrena M y Allegri R. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2021; 80:240-7
52. Schoonjans F. MedCalc statistical software - free trial available. en. Available from: <https://www.medcalc.org/> [Accessed on: 2022 Apr 21]
53. COVID-19 Tablero México. Available from: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/index.php> [Accessed on: 2022 Apr 21]
54. Schlesselman JJ. Case control studies. en. *Monographs in Epidemiology and Biostatistics*. New York, NY: Oxford University Press, 1982 Jan
55. EPIDAT 4.2 - Consellería de Sanidade - Servizo Galego de Saúde. Available from: <https://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT-4-2?idioma=es> [Accessed on: 2022 Apr 21]
56. Welcome to Python.org. en. Available from: <https://www.python.org/> [Accessed on: 2022 May 3]
57. Selenium with Python — Selenium Python Bindings 2 documentation. Available from: <https://selenium-python.readthedocs.io/> [Accessed on: 2022 May 3]
58. Beautiful Soup: We called him Tortoise because he taught us. Available from: <https://www.crummy.com/software/BeautifulSoup/> [Accessed on: 2022 May 3]

59. File Format — Apache Arrow v12.0.1. Available from: <https://arrow.apache.org/docs/python/feather.html>
60. Li DC, Liu CW y Hu SC. A learning method for the class imbalance problem with medical data sets. *en. Comput. Biol. Med.* 2010 May; 40:509-18
61. He H y Ma Y, eds. Imbalanced learning. *en. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell,* 2013 Jun
62. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Reglamento. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
63. 45 CFR Part 46 (2018-07-19) – Protection of Human Subjects. *en. Available from: https://www.ecfr.gov/on/2018-07-19/title-45/subtitle-A/subchapter-A/part-46* [Accessed on: 2022 May 11]
64. Shabat S, Marmor A, Shiri S, Tsenter J, Meiner Z y Schwartz I. Correlations between Disease Severity and Rehabilitation Outcomes in Patients Recovering from Covid-19 Infection. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2023; 55:jrm00344-jrm00344
65. Hale JM, Schneider DC, Mehta NK y Myrskylä M. Cognitive impairment in the U.S.: Lifetime risk, age at onset, and years impaired. *en. SSM Popul. Health* 2020 Aug; 11:100577
66. Walsh CE, Yang YC, Oi K, Aiello A, Belsky D, Harris KM y Plassman BL. Age profiles of cognitive decline and dementia in late life in the aging, Demographics, and Memory Study. *en. J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2022 Oct; 77:1880-91
67. Nakahata N, Nakamura T, Kawarabayashi T, Seino Y, Ichii S, Ikeda Y, Amari M, Takatama M, Murashita K, Ihara K, Itoh K, Nakaji S y Shoji M. Age-related cognitive decline and prevalence of mild cognitive impairment in the Iwaki Health Promotion Project. *en. J. Alzheimers. Dis.* 2021; 84:1233-45
68. Pedraza OL, Montes AMS, Sierra FA, Montalvo MC, Muñoz Y, Díaz JM, Lozano A y Piñeros C. Mild cognitive impairment (MCI) and dementia in a sample of adults in the city of Bogotá. *en. Dement. Neuropsychol.* 2017 Jul; 11:262-9
69. Manabe T y Heneka MT. Cerebral dysfunctions caused by sepsis during ageing. *en. Nat. Rev. Immunol.* 2022 Jul; 22:444-58
70. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L y Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *en. Lancet* 2020 Aug; 396:413-46
71. Zheng YB, Shi L, Zhu XM, Bao YP, Bai LJ, Li JQ, Liu JJ, Han Y, Shi J y Lu L. Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *en. Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021 Aug; 127:296-306
72. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, Gao S, Boustani M, Crane PK, Petersen RC, Jack Jr CR, Jagust WJ, Aisen PS, Weiner MW, Saykin AJ y for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol.* 2016 Jun; 73:721
73. Bessey LJ y Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *en. Curr. Psychiatry Rep.* 2019 Jul; 21:66
74. Tampi RR y Jeste DV. Dementia is more than memory loss: Neuropsychiatric symptoms of dementia and their nonpharmacological and pharmacological management. *en. Am. J. Psychiatry* 2022 Aug; 179:528-43
75. Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI y Katzourakis A. The evolution of SARS-CoV-2. *en. Nat. Rev. Microbiol.* 2023 Jun; 21:361-79
76. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J y Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *en. Clin. Microbiol. Infect.* 2022 Feb; 28:202-21
77. Argimón Pallás JM y Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Spanish. 2019
78. Joshi P. Artificial Intelligence with Python. Birmingham, England: Packt Publishing, 2017 Jan
79. Teoh TT y Rong Z. Artificial intelligence with python. *en. 1.ª ed. Singapore, Singapore: Springer,* 2023 Mar
80. Alkhalifa S. Machine Learning in Biotechnology and Life Sciences. Birmingham, England: Packt Publishing, 2022 Mar
81. Kleinbaum DG y Klein M. Logistic regression. *en. 3.ª ed. Statistics for Biology and Health. New York, NY: Springer,* 2010 Jun
82. Martínez González MÁ, Sánchez Villegas A, Toledo Atucha E y Fajardo JF, eds. Bioestadística Amigable. *es. 4.ª ed. Elsevier,* 2020 Feb
83. Ford E, Rooney P, Oliver S, Hoile R, Hurley P, Banerjee S, Marwijk H van y Cassell J. Identifying undetected dementia in UK primary care patients: a retrospective case-control study comparing machine-learning and standard epidemiological approaches. *en. BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2019 Dec; 19:248

84. Ford E, Starlinger J, Rooney P, Oliver S, Banerjee S, Marwijk H van y Cassell J. Could dementia be detected from UK primary care patients' records by simple automated methods earlier than by the treating physician? A retrospective case-control study. en. Wellcome Open Res. 2020 Jun; 5:120
85. Ford E, Sheppard J, Oliver S, Rooney P, Banerjee S y Cassell JA. Automated detection of patients with dementia whose symptoms have been identified in primary care but have no formal diagnosis: a retrospective case-control study using electronic primary care records. en. BMJ Open. 2021 Jan; 11:e039248
86. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5 (R)). en. 5.ª ed. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing, 2013 May
87. Romero-Collado A. Elementos esenciales para elaborar un estudio con el método (e)Delphi. en. Enferm. Intensiva (Engl.) 2021 Apr; 32:100-4
88. Keeney S, McKenna H y Hasson F. The Delphi technique in nursing and health research. en. Chichester, England: Wiley-Blackwell, 2010 Dec
89. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, Blondel M, Prettenhofer P, Weiss R, Dubourg V, Vanderplas J, Passos A, Cournapeau D, Brucher M, Perrot M y Duchesnay E. Scikit-learn: Machine Learning in Python. Journal of Machine Learning Research 2011; 12:2825-30
90. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF y Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. en. Ann. Intern. Med. 2015 Jan; 162:W1-73
91. Fluss R, Faraggi D y Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. en. Biom. J. 2005 Aug; 47:458-72
92. Ascencio-Montiel IdJ, Ovalle-Luna OD, Rascón-Pacheco RA, Borja-Aburto VH y Chowell G. Comparative epidemiology of five waves of COVID-19 in Mexico, March 2020-August 2022. en. BMC Infect. Dis. 2022 Oct; 22:813

Anexos

A. Dictamen



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 101.
H GRAL ZONA NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 01 001 038
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 01 CEI 001 2018082

FECHA Miércoles, 24 de noviembre de 2021

Dr. Flavio Cuéllar Roque

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de Investigación con título **Nivel de Gravedad de la COVID-19 asociado al desarrollo de Trastorno Neurocognitivo a largo plazo en pacientes positivos a SARS-Cov 2 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social Aguascalientes: Estudio de Cohorte**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-101-058

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


M.E. MA DEL CARMEN BONILLA RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 101

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

B. Instrumento para la detección de deterioro cognitivo

B.1. Breve Introducción

Durante el proceso de revisión de expedientes de derechohabientes hospitalizados en el HGZ1 debido a COVID-19, se encontró una alta proporción de pacientes sin evaluación neuropsicológica o neurocognitiva sistematizada previa a la infección por SARS-CoV-2 (94.5%). La falta de evaluación cognitiva previa a la enfermedad pudiera favorecer un sesgo de selección importante que sobreestimara los riesgos al incluir en el seguimiento a pacientes con posible deterioro cognitivo no identificado previamente. Por lo tanto, fue importante implementar un instrumento que pudiera aplicarse a todos los pacientes para evaluar su estado cognitivo antes de la enfermedad y durante el seguimiento del estudio.

Como alternativa novedosa para resolver este problema, desarrollamos y evaluamos el desempeño de un clasificador basado en una regresión logística multivariada usando aprendizaje automático supervisado (inteligencia artificial) que incorporó variables presentes en los registros electrónicos de los pacientes para detectar la presencia de deterioro cognitivo.

B.2. Marco teórico

Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático Supervisado:

En términos generales, la *Inteligencia artificial* puede definirse como un programa informático que ejecuta tareas de aprendizaje que un ser humano puede realizar, es decir, simula el aprendizaje humano en una computadora^{78, 79}.

El *Aprendizaje Automático* (Machine Learning) es una rama de la *Inteligencia Artificial* enfocada en el desarrollo de modelos matemáticos optimizados (Ej. Regresión Logística) usando código computacional (lenguaje de programación) a partir de información histórica con la finalidad de realizar predicciones y clasificaciones⁸⁰.

El *Aprendizaje Automático Supervisado* (Supervised Machine Learning o SML) se refiere al proceso de desarrollo (entrenamiento) de un modelo usando una base de datos que contenga la categoría de la variable respuesta (\hat{y}) realizada mediante un método de referencia (Ej. Estándar de Oro)⁸⁰.

Regresión Logística:

Uno de los métodos disponibles para desarrollar un modelo basado en Aprendizaje Automático Supervisado es a través del empleo de una *Regresión Logística Multivariada*⁸⁰. La regresión

logística, también conocida como *logit*, es la transformación algebraica a un modelo lineal mediante un logaritmo neperiano que permite predecir el resultado de una variable categórica en función de una o múltiples variables independientes (Ver Fórmula 2)⁸¹.

$$\text{logit } P(\mathbf{X}) = \ln_e \left(\frac{P(\mathbf{X})}{1 - P(\mathbf{X})} \right) = \ln_e(\mathbf{Odds}) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n \quad (2)$$

Fórmula de la Regresión Logística, donde:

$P(\mathbf{X})$ = Abreviación de la modelación de probabilidad condicional a un resultado dicotómico, en este caso, la probabilidad de desarrollar una enfermedad dados los valores de una colección de variables independientes $P(D = 1 | X_1, X_2, \dots, X_n)$.

\ln_e = Logaritmo Neperiano.

Odds = Momio.

α = Intercepto.

β = Pendiente o Coeficiente de Regresión.

X_n = variable independiente.

El intercepto o constante (α) representa el logaritmo neperiano del momio basal que presenta cada individuo para que ocurra un fenómeno o se presente una característica independientemente de la presencia o ausencia del resto de las variables. Mientras que cada pendiente o coeficiente de regresión (β_n) expresa el logaritmo neperiano del momio para que ocurra un fenómeno por unidad de cambio de cada variable independiente asociada (X_n)⁸².

Antilogaritmo neperiano:

Para extraer el momio (**Odds**) del logaritmo neperiano (\ln_e) se requiere usar el antilogaritmo neperiano, es decir, exponer la constante de Euler (e) al resultado del logit (Ver Fórmula 3)⁸².

$$\mathbf{Odds} = e^{(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)} \quad (3)$$

Fórmula del Antilogaritmo Neperiano, donde:

Odds = Constante de Euler.

e = Constante de Euler.

α = Intercepto.

β = Pendiente o Coeficiente de Regresión.

X_n = Variable independiente.

Estimación de la probabilidad:

Por último, para estimar la probabilidad, se recurre a aplicar la fórmula del modelo logístico general para n número de variables (Ver Fórmula 4).

$$P(\mathbf{X}) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}} = \frac{e^{(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}}{1 + e^{(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}} = \frac{Odds}{1 + Odds} \quad (4)$$

Fórmula del Modelo Logístico General, donde:

$P(\mathbf{X})$ = Probabilidad de desarrollar una enfermedad dados los valores de una colección de variables independientes

α = Intercepto.

β = Pendiente o Coeficiente de Regresión.

X_n = Variable independiente.

$Odds$ = Momio.

El objetivo final del *Aprendizaje Automático Supervisado* se centra en la optimización del modelo, que corresponde al ajuste automático del valor del intercepto y de los coeficientes de regresión asociados a cada variable independiente en aras de mejorar la precisión y desempeño de la predicción del modelo.

B.3. Antecedentes

Ford y colaboradores han desarrollado investigaciones enfocadas en el objetivo de desarrollar y evaluar el desempeño modelos basados en *inteligencia artificial* destinados a identificar a pacientes con deterioro cognitivo o demencia no diagnosticada usando elementos presentes en los registros electrónicos del primer nivel de atención del sistema de salud de Reino Unido⁸³⁻⁸⁵.

En el primer estudio de Ford y colaboradores⁸³, que realizaron en el 2021, desarrollaron un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar a pacientes con demencia temprana usando información del mundo real (real world data o RWD). Incluyeron a 93120 pacientes, la mediana de edad fué de 82.6 años con un rango intercuartilico de 64.5 a 109.9 años, 64.8 % eran mujeres, evaluaron el desempeño de diferentes modelos de aprendizaje automatizado para explorar la capacidad de identificación de los pacientes enfermos, encontraron que la incorporación de variables encontradas en los registros electrónicos en el último año a los distintos modelos de aprendizaje automático supervisado, son capaces de de identificar a pacientes con demencia temprana, además el uso de regresión logística contó con un desempeño similar al de otros modelos usados en el aprendizaje

automático (Clasificador Bayesiano, Bosque Aleatorio y Redes Neuronales) (AUC: 0.736 vs 0.682 vs 0.734 vs 0.737, $p > 0.05$).

En el 2020, el mismo equipo de investigación, usando la misma base de datos, evaluaron el desempeño del clasificador de tipo Bosque Aleatorio que integraba elementos de los expedientes electrónicos de pacientes en primer nivel de atención del sistema de salud de Reino Unido, recopilados de manera automática a través de un algoritmo informático. Encontraron que el modelo que incluyó elementos como "códigos de memoria", Referencia a al psiquiatra, neurologo o geriatra", uso de medicamentos para Alzheimer", "tamizaje con prueba Mini-Mental", "Uso de Antidepresivos", referencia para evaluación del estado de la memoria", "infección de vías urinarias" "deterioro cognitivo" tuvo buen desempeño (AUC: 0.84) para detectar deterioro cognitivo a partir de los registros electrónicos de los pacientes en primer nivel de atención⁸⁴.

En el 2021, con la misma base de datos, evaluaron el desempeño de diferentes clasificadores (Clasificador Bayesiano, Bosque Aleatorio y Regresión Logística) usados en inteligencia artificial para la detección automática de pacientes con deterioro cognitivo a partir de registros electrónicos de primer nivel de atención del sistema de salud del Reino Unido⁸⁵. En esta ocasión realizaron un consenso de expertos (Geriatras, Neurólogos y Geriatras) para seleccionar las variables o elementos que formaron parte de los clasificadores. Los elementos seleccionados fueron:

- Uso de medicación para Alzheimer.
- Envío para evaluación por deterioro cognitivo.
- Envío para realizar evaluación cognitiva.
- Envío para su consulta anual de Demencia.
- Envío por perdida de memoria.
- Envío para realizar Mini-Mental.
- Envío para evaluación del estado de la memoria.
- Envío o referencia a psiquiatría, neurología o geriatría por cualquier motivo.
- Palabra clave: Demencia.
- Palabra clave: Memoria.
- Palabra clave: Confusión.
- Palabra clave: Comportamiento.
- Palabra clave: Cognición.

- Palabra clave: Preocupación familiar.
- Palabra clave: Mini-Mental.
- Palabra clave: Olvidos.
- Palabra clave: Consulta con médico privado.

Encontraron un buen desempeño de los tres clasificadores en la detección de pacientes con deterioro cognitivo a partir de las variables presentes en los registros electrónicos de primer nivel de atención. El clasificador basado en bosque aleatorio presentó un área bajo la curva (AUC) de 0.94, sensibilidad de 0.85, especificidad de 0.82 y valor predictivo positivo (VPP) de 0.46. El clasificador Bayesiano contó con una AUC de 0.90, sensibilidad de 0.80, especificidad de 0.91 y VPP de 0.43. Por último, el clasificador basado en Regresión Logística tuvo una c AUC de 0.94, sensibilidad de 0.84, especificidad de 0.93 y VPP de 0.51⁸⁵.

B.4. Material y métodos

Diseño de la fase de estudio:

Se realizaron dos etapas para evaluar el desempeño del índice predictivo, en la primera, se realizó una validación de contenido aplicando el método Delphi para seleccionar las variables pronósticas y en la segunda etapa se realizó un estudio de casos y controles para la evaluación de una prueba predictiva.

Universo de trabajo:

Expedientes de derechohabientes mayores de edad hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de Zona No. 1 que contaran con evaluación neuropsicológica o en su defecto, evaluación cognitiva global.

Definición de paciente con deterioro cognitivo (Caso):

Paciente debe contar con **a o b o c o d y e**:

- a)** Prueba neuropsicológica que reporte el diagnóstico de Deterioro Cognitivo.
- b)** Examen Cognitivo de Addenbrooke versión 3 (ACE III) con puntaje ≤ 86 .
- c)** Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) con puntaje ≤ 26 .
- d)** Mini Examen del Estado Mental (MMSE) con puntaje ≤ 23 .

- e) Contar con registro en el expediente de las consideraciones del médico especialista (Neurólogo, psiquiatra o geriatra) que confirmen el estado cognitivo del paciente y afirmen que no sea explicado por limitaciones sensoriales u otras enfermedades mentales.

Definición de paciente sin deterioro cognitivo (Control):

Paciente debe contar con **a o b o c o d y e**:

- a) Prueba neuropsicológica que reporte el diagnóstico de Deterioro Cognitivo.
- b) Examen Cognitivo de Addenbrooke versión 3 (ACE III) con puntaje > 86.
- c) Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) con puntaje > 26.
- d) Mini Examen del Estado Mental (MMSE) con puntaje > 23.
- e) Contar con registro en el expediente de las consideraciones del médico especialista (Neurólogo, psiquiatra o geriatra) que confirmen el estado cognitivo del paciente y afirmen que no cuenta con deterioro cognitivo.

Ambas definiciones corresponden al diagnóstico de trastorno neurocognitivo establecido en el manual de enfermedades mentales en su versión 5⁸⁶.

Validación de Contenido (Método Modificado e-Delphi):

Para obtener el consenso de las variables que formaron parte de la regresión logística multivariada para el cálculo del índice predictivo, se decidió aplicar la metodología modificada e-Delphi. Esta metodología consiste en la interacción de un grupo de expertos (panelistas) con el objetivo de lograr un consenso sobre el tema de investigación, a través de la aplicación de cuestionarios enviados por correo electrónico (formato Google) con respuestas anónimas durante diferentes rondas⁸⁷.

La modificación a la técnica clásica, consistió en sustituir la primer ronda de preguntas abiertas, por la operacionalización de las variables identificadas en estudios previos⁸⁸, en este caso la operacionalización de las variables usadas en el estudio de Ford y colaboradores realizado en el 2021⁸⁵ (Ver Anexo C).

Selección de panelistas:

Se seleccionaron a expertos (panelistas) que cumplieron con uno o más de los siguientes criterios:

- Personal médico con experiencia en identificar signos y síntomas de Deterioro Cognitivo en primer nivel de atención.

- Personal médico con experiencia en identificar signos y síntomas de Deterioro Cognitivo en segundo nivel de atención.
- Personal médico con experiencia en identificar signos y síntomas de Deterioro Cognitivo en tercer nivel de atención.
- Personal con experiencia en la aplicación de pruebas neuropsicológicas o neurocognitivas.
- Personal expertos en el diagnóstico de deterioro cognitivo.
- Expertos en la validación y desempeño de pruebas de tamizaje o diagnóstico

Procedimientos:

A cada uno de los candidatos a participar como panelistas se les envió una invitación personalizada, de haber aceptado a participar, se les hizo llegar la siguiente documentación via e-mail:

- Marco teórico y planteamiento del problema sobre el desarrollo del índice predictivo para la detección de deterioro cognitivo e instrucciones de la dinámica de participación.
- Operacionalización de las variables propuestas como predictoras.
- Formulario para depositar las respuestas de manera electrónica (Google Forms). Este formulario electrónico se organizó en diferentes secciones:
 1. Objetivo del estudio
 2. Instrucciones de Llenado
 3. Recordatorio de las fuentes de información de donde se obtendrán las variables.
 4. Variables propuestas como predictoras. Cada una de las variables propuestas correspondieron a una sección del formulario, en la cual se presentaron las siguientes subsecciones:
 - a) Nombre de la Variable
 - b) Definición Operacional y enlace al documento de operacionalización de las variables.
 - c) Recordatorio de las instrucciones de llenado de la respuesta
 - d) Subsección de respuesta (escala tipo Likert).
 - e) Subsección de Observaciones (respuesta libre).
 5. Sección de observaciones generales (respuesta libre)
 6. Agradecimiento de participación en la ronda correspondiente.

Respuestas:

Los panelistas tuvieron tres opciones de respuesta:

1. **Pertinente:** En caso de que el experto considerara que la variable debió formar parte del modelo sin modificaciones.
2. **Útil pero no Pertinente:** En caso de que el experto considerara que la variable pudiera formar parte del modelo pero debió ser modificada su operacionalización.
3. **No Pertinente:** En caso de que el experto considerara que la variable no debió formar parte del modelo debido a que podría ser repetitivo o simplemente considere que no se debió incluir en la detección de deterioro cognitivo.

Definición de consenso:

Para propósitos de este estudio, el nivel de consenso de cada variable considerado fue el siguiente:

- Si $\geq 70\%$ de los panelistas consideraron *Pertinente* la variable, se incluyó como parte del índice predictivo.
- Si $\geq 70\%$ de los panelistas consideraron *No Pertinente* la variable, se eliminó del índice predictivo.
- Si la variable no cumplió con alguno de los criterios anteriores o se sugirió una modificación mayor en su operacionalización, se enviaron a la siguiente ronda hasta lograr el consenso.

Proceso de revisión de respuestas:

- Cuando cada uno de los panelistas enviaran sus respuestas y opiniones, se recopiló la información con la finalidad de generar una nueva lista con todos aquellos elementos nuevos y un anexo con los elementos eliminados por alguno de los colaboradores con su pertinente justificación.
- Se enviaron los nuevos formatos en una nueva ronda para que el resto pueda opinar tanto a favor como en contra y tanto sobre las inclusiones como sobre las exclusiones.
- El proceso se repitió hasta llegar a un consenso entre los panelistas.

Clasificador:

Las variables seleccionadas en el proceso de validación de contenido fungieron como variables independientes y la presencia o ausencia de deterioro cognitivo como variable dependiente para entrenar a un clasificador basado en Regresión Logística Multivarada usando la librería *sikit-learn*⁸⁹ en un entorno *Python* versión 3.11⁵⁶.

Búsqueda de las variables en los registros electrónicos:

Se escribió y aplicó un algoritmo usando el lenguaje de programación *Python* versión 3.11⁵⁶ con funciones de *raspado de red* (web scraping) basadas en *Selenium*⁵⁷ y *Beautiful Soup*⁵⁸. Este algoritmo, permitió la búsqueda e identificación de las variables seleccionadas en el proceso de validación de contenido en cada uno de los registros electrónicos de los pacientes usando un patrón de búsqueda con expresiones regulares (Ver Anexo C). La información se consignó en una base de datos como variable continua que representó el número de veces que la variable se presentó en los registros electrónicos.

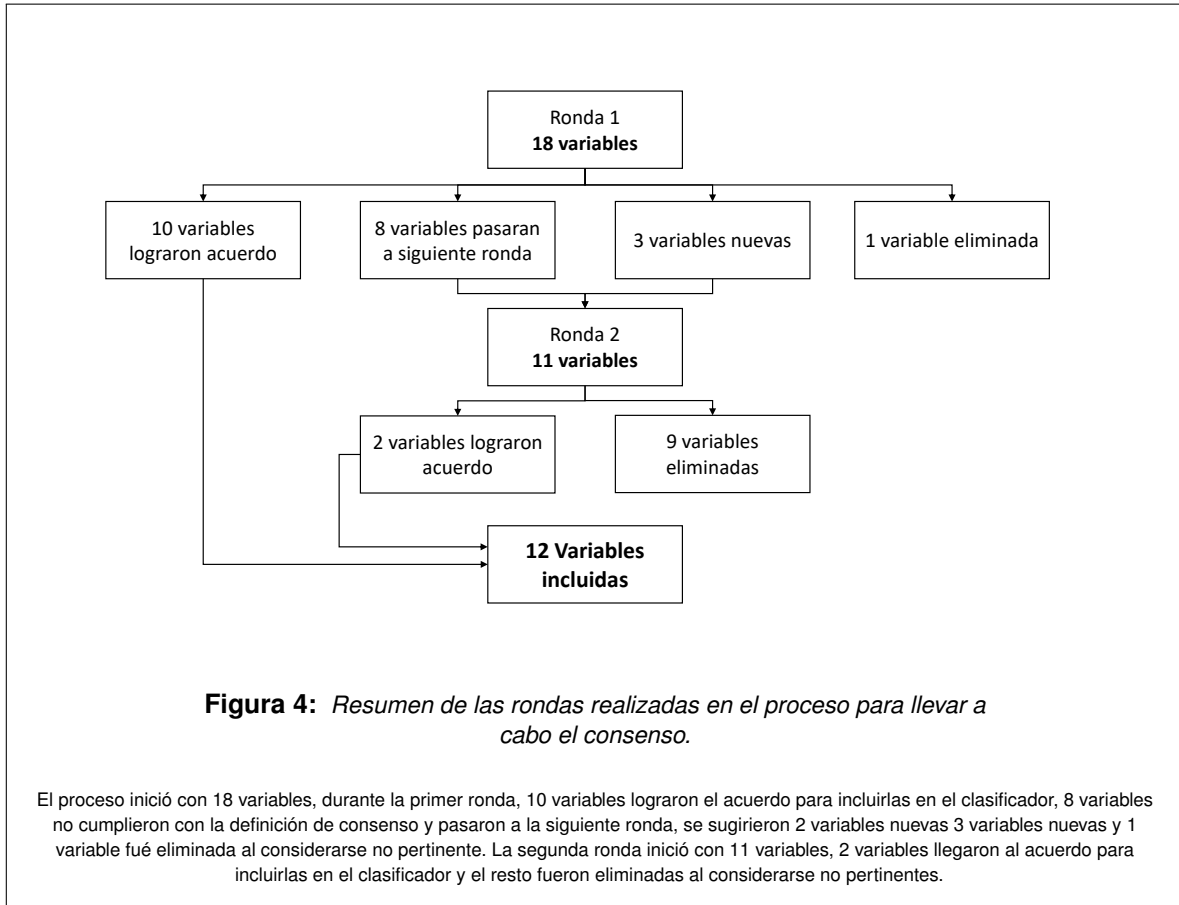
Evaluación del desempeño:

Se evaluó el desempeño del clasificador calculando el AUC, además, la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y las probabilidades posteriores a la prueba para cada uno de los posibles puntos de corte siguiendo las recomendaciones TRIPOD⁹⁰. Por último, se seleccionó el mejor punto de cohorte considerando el índice de Youden ($j = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1$) más cercano a 1⁹¹.

B.5. Resultados

Validación de Contenido (Método Modificado e-Delphi):

Aceptaron a participar 11 panelistas que cumplieron con al menos uno de los criterios de selección (Ver Anexo F) quienes llegaron a un consenso en 2 rondas, en la figura 4 se resume el proceso.



Las variables seleccionadas por los panelistas fueron las siguientes (Ver Anexo C para mayor información):

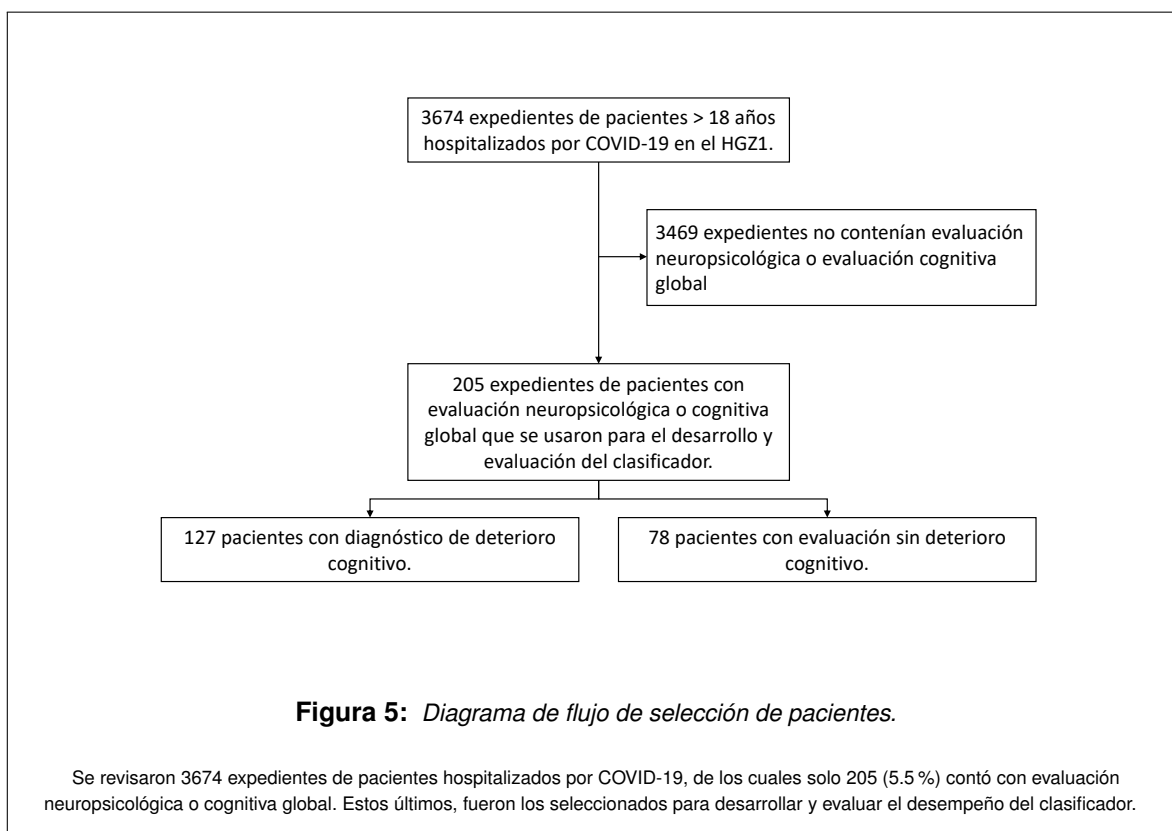
1. Códigos CIE 10 para diagnóstico de deterioro cognitivo.
2. Uso de medicamentos para demencia.
3. Envío o referencia por posible deterioro cognitivo.
4. Envío o referencia para consulta de seguimiento por deterioro cognitivo.
5. Envío o referencia para evaluación neurocognitiva.
6. Envío o referencia por pérdida de memoria.
7. Referencia a especialistas.
8. Palabra Clave: Deterioro Cognitivo.
9. Palabra Clave: Memoria.
10. Palabra Clave: Cognición.

11. Palabra Clave: Prueba para realizar evaluación cognitiva global.

12. Palabra Clave: Olvido.

Descripción de la población y ocurrencia de las variables:

Se revisaron 3674 expedientes de pacientes hospitalizados en el Hospital General de Zona No. 1 de Aguascalientes, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social. De ellos, solamente 205 expedientes contaban con información completa que incluyera una evaluación neuropsicológica o cognitiva global previo a la infección por SARS-CoV-2. 127 (62 %) pacientes tuvieron diagnóstico de deterioro cognitivo y 78 (38 %) pacientes sin deterioro cognitivo. Estos expedientes fueron usados para el desarrollo y evaluación de desempeño del clasificador basado en regresión logística multivariada para la detección de deterioro cognitivo (Figura 5).



La edad media de los pacientes que contaron con diagnóstico de Deterioro Cognitivo fué de 81.8 ± 6.8 años y 25.2% de los pacientes eran hombres, mientras que la edad promedio de los pacientes sin deterioro cognitivo fue de 78.9 ± 6.2 años y el 25.6% de los pacientes eran hombres. Se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$) al respecto de la edad. Sin embargo para la edad no hubo diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 1.00$). En el cuadro 9 se describe la ocurrencia de cada una de las variables obtenidas a partir del proceso de la validación

contenido en cada uno de los grupos.

Cuadro 9: Descripción de la población y ocurrencia de las variables en los grupos según su estado cognitivo

Variable	Pacientes con DC (n=127)	Pacientes sin DC (n=78)	p
Edad	81.8 ± 6.8	78.9 ± 6.2	< 0.05 ^b
Hombres	32/127 (25.2%)	20/78 (25.6%)	1.0 ^a
Código: CIE10	2.5 ± 4.6	0.1 ± 0.2	< 0.05 ^b
Concepto: Med	0.3 ± 1.2	0.0 ± 0.1	< 0.05 ^b
Concepto: DC	0.3 ± 0.8	0.0 ± 0.2	< 0.05 ^b
Concepto: EC	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	N/A ^b
Concepto: CD	0.3 ± 0.8	0.0 ± 0.0	< 0.05 ^b
Concepto: PM	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.2	0.25 ^b
Concepto: Esp	6.6 ± 5.3	4.2 ± 4.3	< 0.05 ^b
Palabra Clave: DC	4.0 ± 5.7	0.4 ± 1.2	< 0.05 ^b
Palabra Clave: Mem	1.3 ± 1.6	0.5 ± 1.0	< 0.05 ^b
Palabra Clave: Cog	2.1 ± 2.9	0.3 ± 0.7	< 0.05 ^b
Palabra Clave: EC	1.7 ± 1.3	0.8 ± 0.7	< 0.05 ^b
Palabra Clave: Olv	0.5 ± 0.7	0.1 ± 0.3	< 0.05 ^b

DC = Deterioro cognitivo, **CIE 10** = Códigos del catálogo internacional de enfermedades versión 10 relacionados a deterioro cognitivo, **Med** = Medicamentos relacionados al tratamiento de la demencia, **DC** = Referencia o envío por deterioro cognitivo, **EC** = Referencia o envío para realizar evaluación cognitiva, **CD** = Referencia o envío a consulta anual para seguimiento de demencia, **PM** = Referencia o envío por pérdida de memoria, **Esp** = Referencia o envío al neurologo, psiquiatra o geriatra por cualquier causa, **Palabra Clave: DC** = Palabra clave deterioro cognitivo, **Palabra Clave: Mem** = Palabra clave memoria, **Palabra Clave: Cog** = Palabra clave cognición, **Palabra Clave: EC** = Palabra clave evaluación cognitiva, **Palabra Clave: Olv** = Palabra clave olvido. ^a = p calculada por prueba exacta de Fisher, ^b = p calculada por U de Mann-Whitney.

Los pacientes con deterioro cognitivo presentaron mayor numero de veces las variables elegidas en el proceso de validación de contenido, a excepción del concepto de referencia o envío por pérdida de memoria (Concepto: PM) (p = 0.25) y el envío o referencia para realizar evaluación cognitiva (Concepto: EC), éste último no se presentó en ni uno de los grupos, motivo por el cual se decidió no incluirlo como variable predictora de la regresión logística multivariada.

Desempeño del clasificador basado en regresión logística multivariada:

Se entrenó al clasificador con la base de datos de los pacientes usando las siguientes variables:

1. Códigos CIE 10 para diagnóstico de deterioro cognitivo.
2. Uso de medicamentos para demencia.
3. Envío o referencia por posible deterioro cognitivo.
4. Envío o referencia para consulta de seguimiento por deterioro cognitivo.

5. Envío o referencia por pérdida de memoria.
6. Referencia a especialistas.
7. Palabra Clave: Deterioro Cognitivo.
8. Palabra Clave: Memoria.
9. Palabra Clave: Cognición.
10. Palabra Clave: Prueba para realizar evaluación cognitiva global.
11. Palabra Clave: Olvido.

En el cuadro 10 se despliegan los valores del intercepto y los coeficientes de regresión de cada una de las variables, la formula 5 muestra el modelo del clasificador con cada uno de sus valores correspondientes.

Cuadro 10: *Intercepto y coeficientes de regresión calculados con la regresión logística multivariada.*

Variable	Coefficiente
α	-1.55
Código: CIE10	1.717
Concepto: Med	0.153
Concepto: DC	-0.92
Concepto: CD	0.015
Concepto: PM	0.396
Concepto: Esp	0.03
Palabra Clave: DC	0.517
Palabra Clave: Mem	0.105
Palabra Clave: Cog	-0.176
Palabra Clave: EC	0.53
Palabra Clave: Olv	0.277

α = Intercepto, **CIE 10** = Códigos del catálogo internacional de enfermedades versión 10 relacionados a deterioro cognitivo, **Med** = Medicamentos relacionados al tratamiento de la demencia, **DC** = Referencia o envío por deterioro cognitivo, **CD** = Referencia o envío a consulta anual para seguimiento de demencia, **PM** = Referencia o envío por pérdida de memoria, **Esp** = Referencia o envío al neurologo, psiquiatra o geriatra por cualquier causa, **Palabra Clave: DC** = Palabra clave deterioro cognitivo, **Palabra Clave: Mem** = Palabra clave memoria, **Palabra Clave: Cog** = Palabra clave cognición, **Palabra Clave: EC** = Palabra clave evaluación cognitiva, **Palabra Clave: Olv** = Palabra clave olvido. Ver Anexo C para mayor información de la operacionalización de estas variables.

$$\begin{aligned}
\text{logit } P(DC) = \ln_e \left(\frac{P(DC)}{1 - P(DC)} \right) = & -1,55 + (1,717)(\text{CodigoCIE10}) + \\
& (0,153)(\text{Concepto : Med}) + (-0,92)(\text{Concepto : DC}) + \\
& (0,015)(\text{Concepto : CD}) + (0,396)(\text{Concepto : PM}) + \\
& (0,03)(\text{Concepto : Esp}) + (0,517)(\text{PalabraClave : DC}) + \\
& (0,105)(\text{PalabraClave : Mem}) + (-0,176)(\text{PalabraClave : Cog}) + \\
& (0,53)(\text{PalabraClave : EC}) + (0,277)(\text{PalabraClave : Olvido})
\end{aligned} \tag{5}$$

Donde: **P(DC)** = Posibilidad de presentar Deterioro Cognitivo, α = Intercepto, **CIE 10** = Códigos del catálogo internacional de enfermedades versión 10 relacionados a deterioro cognitivo, **Med** = Medicamentos relacionados al tratamiento de la demencia, **DC** = Referencia o envío por deterioro cognitivo, **CD** = Referencia o envío a consulta anual para seguimiento de demencia, **PM** = Referencia o envío por pérdida de memoria, **Esp** = Referencia o envío al neurologo, psiquiatra o geriatra por cualquier causa, **Palabra Clave: DC** = Palabra clave deterioro cognitivo, **Palabra Clave: Mem** = Palabra clave memoria, **Palabra Clave: Cog** = Palabra clave cognición, **Palabra Clave: EC** = Palabra clave evaluación cognitiva, **Palabra Clave: Oiv** = Palabra clave olvido. Ver Anexo C para mayor información de la operacionalización de estas variables.

Evaluación de desempeño del clasificador:

Se obtuvo un área bajo la curva ROC (AUC) de 0.91 (IC 95 % de 0.87 a 0.95) (Ver figura 6), el mejor punto de corte seleccionado por contar con el índice Youden más cercano a 1 fué -0.292 ($j = 0,70$, ver figura 7) del cual se obtuvo el siguiente desempeño: *sensibilidad* de 84 %, *especificidad* de 85 %, *valor predictivo positivo (VPP)* de 91 %, *valor predictivo negativo (VPN)* de 77 %, *razón de verosimilitud positiva (LR+)* de 5.9, *razón de verosimilitud negativa (LR-)* de 0.18, *posibilidad posterior a la prueba negativa (Odds posterior a la prueba negativa)* de 0.23, *posibilidad posterior a la prueba positiva (Odds posterior a la prueba positiva)* de 9.72, probabilidad posterior a la prueba negativa de 22 % y por último la probabilidad posterior a la prueba positiva de 91 %.

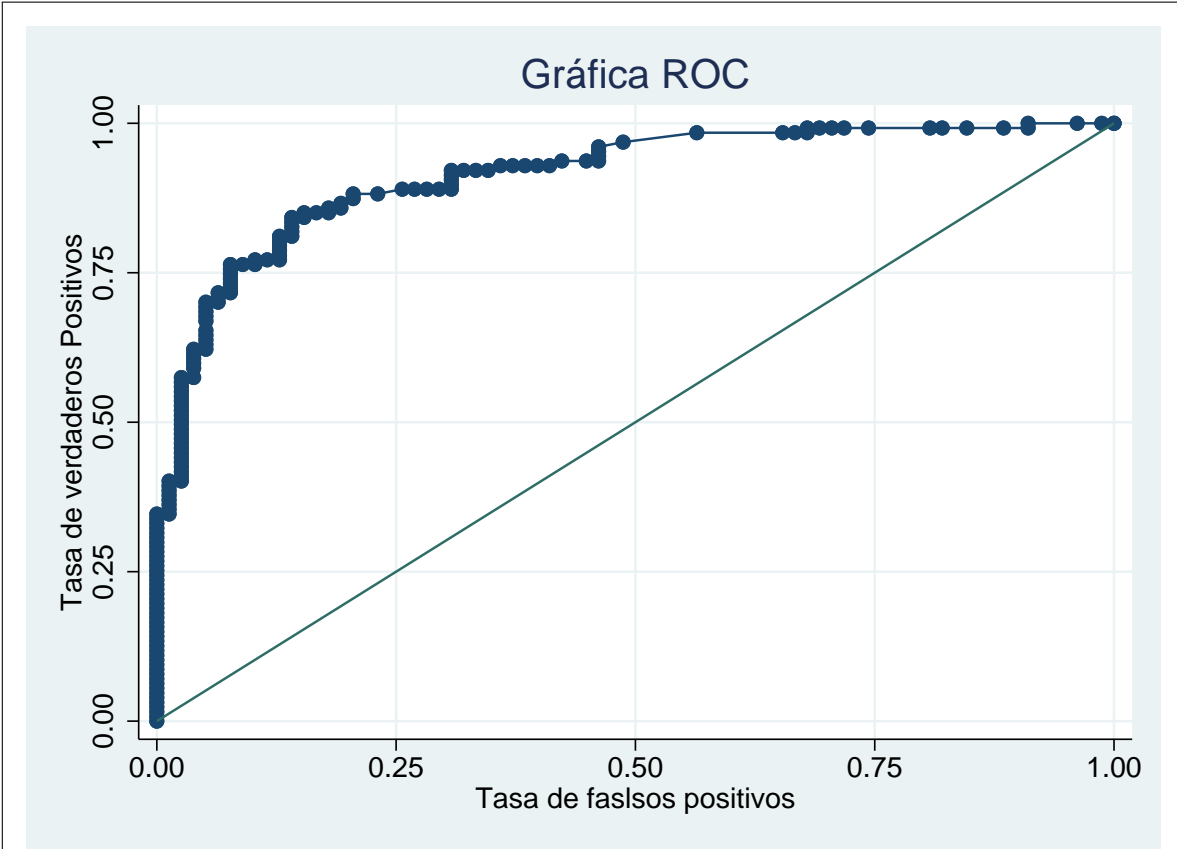
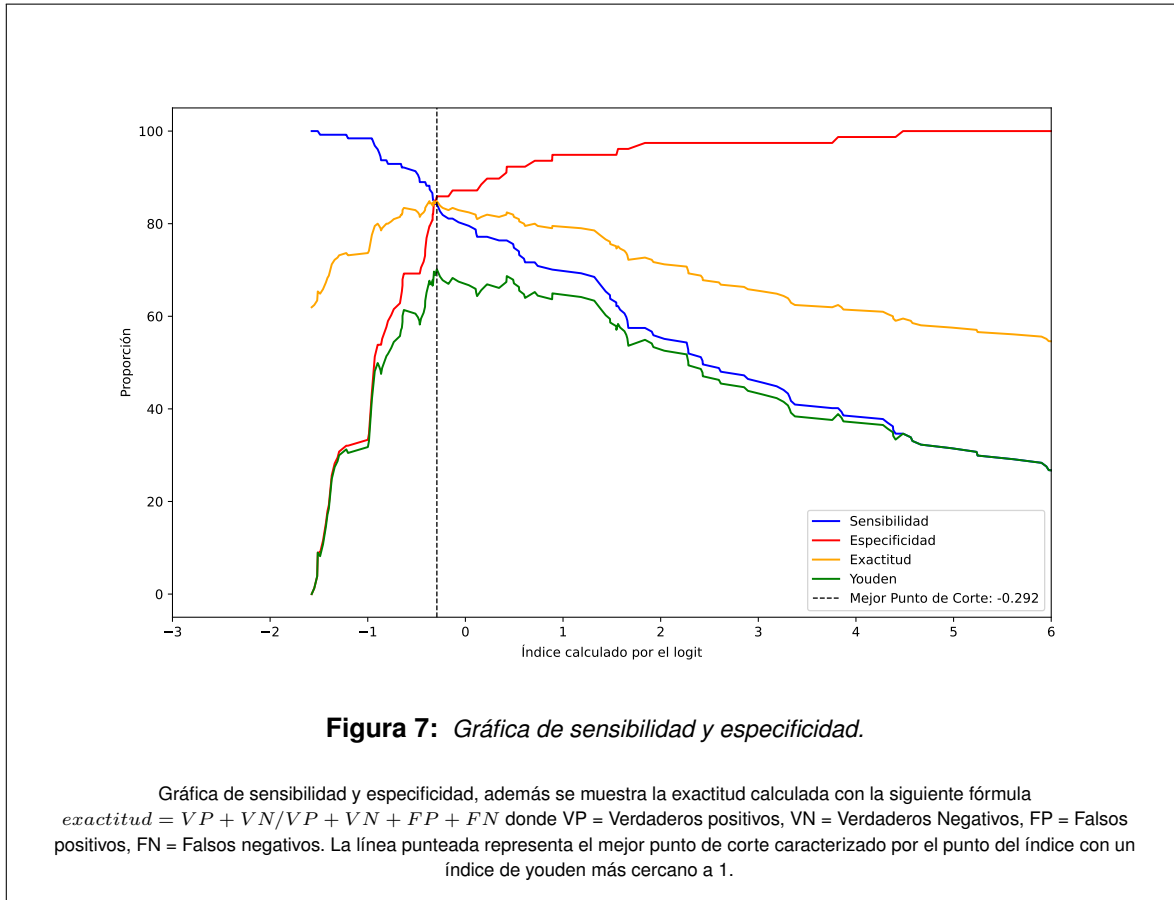


Figura 6: Gráfica ROC.

Gráfica de característica operativa del receptor (receiver operating characteristic o ROC) donde se representa en el eje de las x la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) u em el eje de las y la tasa de falsos positivos (especificidad). El área bajo la curva ROC es de 0.91 (IC 95 % de 0.87 a 0.95).



Conclusión:

Se desarrolló un clasificador basado en una una regresión logística multivariada optimizada por inteligencia artificial a partir de datos obtenidos de los registros electrónicos de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el HGZ1 de Aguascalientes para identificar deterioro cognitivo. Este clasificador presenta un buen desempeño para la detección de deterioro cognitivo con un de 0.91 (IC 95 % de 0.87 a 0.95) y el punto de corte -0.292 presentó una sensibilidad de 84 %, especificidad de 85 % y un valor predictivo positivo de 91 %, motivo por el cual, se consideró su uso para el escrutinio para identificar a los pacientes con deterioro cognitivo en el estudio de cohorte.

C. Operacionalización de las variables del clasificador

Grupo	Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
Códigos	Códigos CIE 10 para diagnóstico de deterioro cognitivo	NA	Conjunto de códigos del catálogo internacional de enfermedades versión 10 destinados a deterioro cognitivo.	Número de veces que se consignó en los registros electrónicos médicos del paciente de al menos uno de los códigos del CIE 10 relacionados a deterioro cognitivo. Ver la lista de diagnósticos al final de este Anexo.	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
Conceptos	Uso de Medicamentos para Demencia	Galantamina	Fármaco alcaloide estimulante de la memoria que actúa como un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa usado en el tratamiento para la demencia tipo Alzheimer.	Número de veces que se consignó en los registros electrónicos médicos del paciente del uso de al menos uno de los cuatro medicamentos (Galantamina, Rivastigmina, Memantina o Donepezilo) como tratamiento.	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
		Rivastigmina	Fármaco colinérgico estimulante de la memoria que actúa como un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa usado en el tratamiento para la demencia tipo Alzheimer.		Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	
		Memantina	Fármaco antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato usado en el tratamiento para la demencia tipo Alzheimer.		Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	
		Donepezilo	Fármaco derivado de la piperidina, funciona como inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa usado en el tratamiento para la demencia tipo Alzheimer.		Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	

Grupo	Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
	Envío o Referencia por posible Deterioro Cognitivo	NA	Acción mediante el cual, el médico de primer o segundo nivel de atención, aplicando el estándar establecido en la normatividad de atención, solicita una valoración a un nivel superior debido a la sospecha de deterioro cognitivo. Acción mediante el cual, el personal médico, aplicando el estándar establecido en la normatividad de atención, solicita una valoración a un servicio debido a la sospecha de deterioro cognitivo.	Número de veces que se consignó en los registros electrónicos del paciente de al menos un formato de interconsulta (4-30-8) con motivo de envío debido a la sospecha de deterioro cognitivo O un formato de solicitud de servicios (4-30-200) con motivo de solicitud debido a la sospecha de deterioro cognitivo O un envío, referencia o solicitud de valoración, debido a la sospecha de deterioro cognitivo.	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Envío o Referencia para Consulta de seguimiento por Demencia	NA	Aplicación del estándar establecido en la normatividad de atención que ayuda al médico de primer o segundo nivel de atención a mejorar la atención y tratamiento de pacientes con Demencia.	Número de veces que se consignó en los registros electrónicos del paciente de al menos un formato de interconsulta (4-30-8) con motivo de envío debido al seguimiento por diagnóstico de deterioro cognitivo O un formato de solicitud de servicios (4-30-200) con motivo de solicitud debido al seguimiento por diagnóstico de deterioro cognitivo O un envío o referencia, debido al seguimiento por diagnóstico de deterioro cognitivo.	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Envío o referencia debido a alteraciones o pérdida de la Memoria	NA	Aplicación del estándar establecido en la normatividad de atención que ayuda al médico de primer o segundo nivel de atención a mejorar la evaluación cognitiva del paciente.	Número de veces que se consignó en los registros electrónicos del paciente de al menos un formato de interconsulta (4-30-8) con motivo de envío debido a alteraciones o pérdida de memoria O un formato de solicitud de servicios (4-30-200) con motivo de solicitud debido a alteraciones o pérdida de memoria O un envío, referencia o solicitud de valoración, debido a alteraciones o pérdida de memoria	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Envío o Referencia para aplicación de MMSE	NA	Aplicación del estándar establecido en la normatividad de atención que ayuda al médico de primer o segundo nivel de atención a mejorar la evaluación cognitiva del paciente.	Número de veces que se consignó en los registros electrónicos del paciente de al menos un formato de interconsulta (4-30-8) con motivo de envío para realizar la evaluación Mini-Mental O un formato de solicitud de servicios (4-30-200) con motivo de solicitud para realizar la evaluación MiniMental O un envío, referencia o solicitud para realizar la evaluación Mini-Mental	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Envío o referencia para evaluación neurocognitiva	NA	Aplicación del estándar establecido en la normatividad de atención que ayuda al médico de primer o segundo nivel de atención a mejorar la evaluación cognitiva del paciente.	Número de veces que se consignó en los registros electrónicos del paciente de al menos un formato de interconsulta (4-30-8) con motivo de envío para realizar la evaluación Neuropsicológica estandarizada o una evaluación clínica aceptada (Mini-Mental, ACE III o MoCA) O un formato de solicitud de servicios (4-30-200) con motivo de solicitud para realizar la evaluación Neuropsicológica estandarizada o una evaluación clínica aceptada (Mini-Mental, ACE III o MoCA) O un envío, referencia o solicitud para realizar la evaluación Neuropsicológica estandarizada o una evaluación clínica aceptada (Mini-Mental, ACE III o MoCA)	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.

Grupo	Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
	Envío o Referencia para evaluación de Memoria	NA	Aplicación del estándar establecido en la normatividad de atención que ayuda al médico de primer o segundo nivel de atención a mejorar la evaluación cognitiva del paciente.	Número de veces que se consigno en los registros electrónicos del paciente de al menos un formato de interconsulta (4-30-8) con motivo de envío para realizar la evaluación de la memoria. O un formato de solicitud de servicios (4-30-200) con motivo de solicitud para la evaluación de la memoria. O un envío, referencia o solicitud para la evaluación de la memoria.	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Referencia a especialistas	NA	Aplicación del estándar establecido en la normatividad de atención que ayuda al médico de primer o segundo nivel de atención a mejorar diagnóstico y tratamiento del paciente.	Número de veces que se consigno en los registros electrónicos del paciente de un formato de interconsulta (4-30-8) dirigido a Psiquiatría, Geriatria o Neurología como servicio receptor. O un formato de solicitud de servicios (4-30-200) dirigido a Psiquiatría, Geriatria o Neurología como servicio receptor. O un envío, referencia o solicitud para la evaluación dirigido a Psiquiatría, Geriatria o Neurología como servicio receptor.	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
					Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
					Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Deterioro Cognitivo	NA	Palabra que hace referencia al deterioro progresivo de las facultades neurocognitivas.	Número de veces que se encuentre en los registros electrónicos las siguientes expresiones regulares en los registros electrónicos médicos del paciente: r"(?)\bDet?erior?o Cog?nit?i?[vblj]o", r"(?)\btra[?nm]?[szc]?orno Cog?nit?i?[vblj]o", r"(?)\btra[?nm]?[szc]?orno Neuro.?og?nit?i?[vblj]o", r"(?)\bDe[?mn]e?[?mn]?[szc]ia", r"(?)\bAl[szch]?ei[?mn][mn]?ei?r", r"(?)\bDC[...]?s", r"(?)\bDCM[...]?s", r"(?)\bDC[...]?s"(ver descripción de las RegEx en la sección Expresiones Regulares para más información)	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.

Grupo	Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
	Memoria	NA	Palabra usada para referirse a la facultad psíquica por medio de la cual se retiene y recuerda el pasado.	Número de veces que se encuentre en los registros electrónicos las siguientes expresiones regulares en los registros electrónicos médicos del paciente: r"(?)bMe?[mn]oria", r"(?)bRec[ue]r[er]d[oa]r?"(ver descripción de las RegEx en la sección Expresiones Regulares para más información)	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Confusión	NA	Palabra usada para referirse a la acción o efecto de hacer o decir algo sin la serenidad y orden que corresponde.	Número de veces que se encuentre en los registros electrónicos las siguientes expresiones regulares en los registros electrónicos médicos del paciente: r"(?)bConfu?[czs][oó]n", r"(?)bConfu?[nm]di?d?[oó]"(ver descripción de las RegEx en la sección Expresiones Regulares para más información)	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Comportamiento	NA	Palabra usada para referirse al actuar de una manera determinada.	Número de veces que se encuentre en los registros electrónicos las siguientes expresiones regulares en los registros electrónicos médicos del paciente: r"(?)bCo[n]port?a[n]m[ie]n[tm]o- "(?)bCo[n]du?cta"(ver descripción de las RegEx en la sección Expresiones Regulares para más información)	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Cognición	NA	Palabra usada para referirse al estado cognitivo.	Número de veces que se encuentre en los registros electrónicos las siguientes expresiones regulares en los registros electrónicos médicos del paciente: r"(?)bCog?n[ic]z[s][oó]n", r"(?)bCog?nit?[v]ojo", (ver descripción de las RegEx en la sección Expresiones Regulares para más información)	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.
	Preocupación Familiar	NA	Concepto usado para referirse a la preocupación de la familia al respecto del estado de salud cognitiva del paciente.	Número de veces que se encuentre en los registros electrónicos las siguientes expresiones regulares en los registros electrónicos médicos del paciente: r"(?)bpreocu?pa[cszd][d][oó]n?- "(?)bang?u?zs[?]?a[compuestas con: r"(?)bF[am]i[li]a?ar?", r"(?)bCu?d[er]d[foóp]- "(?)bE[sc]p[os]z[ao]- "(?)H?i[oa]s?", "(?)H?er[mn]a[m]nos?"(ver descripción de las RegEx en la sección Expresiones Regulares para más información)	Discreta	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo escrito en Python usando la librería Selenium para obtener la información del registro electrónico y el uso de expresiones regulares (RegEx) para realizar la búsqueda en los registros electrónicos obtenidos.	0, 1, 2, ..., n.

- | | | |
|--------------|---------------|--------------|
| ▪ Alseimer | ▪ Alcheimer | ▪ Alceimer |
| ▪ Alseimeir | ▪ Alcheimeir | ▪ Alceimeir |
| ▪ Alseimmer | ▪ Alcheimmer | ▪ Alceimmer |
| ▪ Alseimmeir | ▪ Alcheimmeir | ▪ Alceimmeir |
| ▪ Alseimner | ▪ Alcheimner | ▪ Alceimner |
| ▪ Alseimneir | ▪ Alcheimneir | ▪ Alceimneir |
| ▪ Alseiner | ▪ Alcheiner | ▪ Alceiner |
| ▪ Alseineir | ▪ Alcheineir | ▪ Alceineir |
| ▪ Alseinmer | ▪ Alcheinmer | ▪ Alceinmer |
| ▪ Alseinmeir | ▪ Alcheinmeir | ▪ Alceinmeir |
| ▪ Alseinner | ▪ Alcheinner | ▪ Alceinmer |
| ▪ Alseinneir | ▪ Alcheinneir | ▪ Alceinneir |

f) Patrón de Búsqueda: `r"(?i)\bDCL[.,-:~]?s"`

- | | | |
|--------|--------|--------|
| ▪ DCL | ▪ DCL. | ▪ DCL- |
| ▪ DCL, | ▪ DCL: | |

g) Patrón de Búsqueda: `r"(?i)\bDCM[.,-:~]?s"`

- | | | |
|--------|--------|--------|
| ▪ DCM | ▪ DCM. | ▪ DCM- |
| ▪ DCM, | ▪ DCM: | |

h) Patrón de Búsqueda: `r"(?i)\bDC[.,-:~]?s"`

- | | | |
|-------|-------|-------|
| ▪ DC | ▪ DC. | ▪ DC- |
| ▪ DC, | ▪ DC: | |

2. Memoria

a) Patrón de Búsqueda: `r"(?i)\bMe?[mn]oria"`

- | | |
|-----------|----------|
| ▪ Memoria | ▪ Mmoría |
| ▪ Menoría | ▪ Mnoría |

b) Patrón de Búsqueda: `r"(?i)\bRec[uo]e?rd[oa]r?"`

- | | | |
|------------|------------|------------|
| ▪ Recordar | ▪ Reoerda | ▪ Recurdo |
| ▪ Recorda | ▪ Reoerdor | ▪ Reoerdar |
| ▪ Recordor | ▪ Reoerdo | ▪ Reoerda |
| ▪ Recordo | ▪ Reurdar | ▪ Reoerdor |
| ▪ Reoerdar | ▪ Reurda | ▪ Reoerdo |
| | ▪ Reurdor | |

3. Confusión

a) Patrón de Búsqueda: `r"(?i)\bCo[nm]fu?[czs]i[oó]n"`

- | | | |
|-------------|-------------|-------------|
| ▪ Confusión | ▪ Conuzión | ▪ Comfucion |
| ▪ Confusion | ▪ Conuzion | ▪ Comusión |
| ▪ Confuzión | ▪ Conución | ▪ Comusion |
| ▪ Confuzion | ▪ Comfusión | ▪ Comuzión |
| ▪ Confución | ▪ Confusion | ▪ Comuzion |
| ▪ Confucion | ▪ Confuzión | ▪ Comución |
| ▪ Conusión | ▪ Confuzion | ▪ Comusión |
| ▪ Conusion | ▪ Confución | ▪ Comucion |

b) Patrón de Búsqueda: `r"(?i)\bCo[nm]fu?[nm]di?d?[oó]"`

- | | | |
|--------------|-------------|--------------|
| ▪ Confundido | ▪ Confundió | ▪ Confundo |
| ▪ Confundidó | ▪ Confunddo | ▪ Confundó |
| ▪ Confundío | ▪ Confunddó | ▪ Confumdido |
| ▪ Confundió | ▪ Confundo | ▪ Confumdidó |
| ▪ Confundido | ▪ Confundó | ▪ Confumdio |
| ▪ Confundidó | ▪ Confunddo | ▪ Confumdió |
| ▪ Confundío | ▪ Confunddó | ▪ Confumdido |

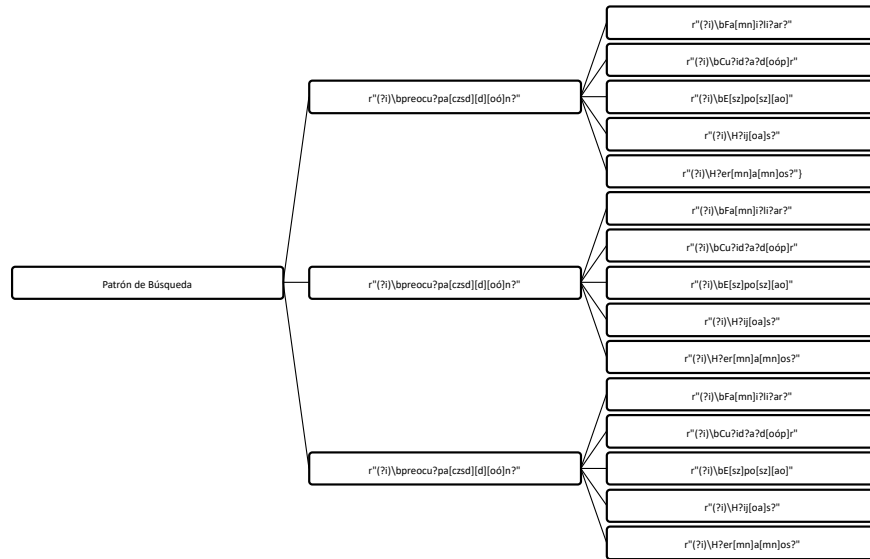


Figura 8: Diagrama de flujo para la búsqueda del concepto preocupación familiar

- | | | |
|-------------|------------|-----------|
| ▪ Cognitivo | ▪ Cognivo | ▪ Coniivo |
| ▪ Cognitibo | ▪ Cognibo | ▪ Coniibo |
| ▪ Cognitvo | ▪ Conitvo | ▪ Conivo |
| ▪ Cognitbo | ▪ Conitibo | ▪ Conibo |
| ▪ Cogniivo | ▪ Conitvo | |
| ▪ Cogniibo | ▪ Conitbo | |

6. Preocupación Familiar

a) Patrón de Búsqueda: r\"{?i}\\bpreocu?pa[csz]i[oó]n?\"

- | | | |
|----------------|----------------|---------------|
| ▪ Preocupación | ▪ Preocupasión | ▪ Preocpazión |
| ▪ Preocupacion | ▪ Preocupasion | ▪ Preocpazion |
| ▪ Preocupacón | ▪ Preocupasón | ▪ Preocpazón |
| ▪ Preocupacon | ▪ Preocupason | ▪ Preocpazon |
| ▪ Preocupazi3n | ▪ Preocupaci3n | ▪ Preocpasi3n |
| ▪ Preocupazi3n | ▪ Preocupacion | ▪ Preocpasi3n |
| ▪ Preocupaz3n | ▪ Preocupaci3n | ▪ Preocpasi3n |
| ▪ Preocupazon | ▪ Preocupaci3n | ▪ Preocpasi3n |
| ▪ Preocupazon | ▪ Preocupacion | ▪ Preocpasi3n |

b) Patrón de Búsqueda: r\"{?i}\\bang?u?[zs]t?ia\"

- | | | |
|------------|-----------|----------|
| ▪ Angustia | ▪ Angztia | ▪ Anstia |
| ▪ Angusia | ▪ Angzia | ▪ Ansia |
| ▪ Anguztia | ▪ Anustia | ▪ Anztia |
| ▪ Anguzia | ▪ Anusia | ▪ Anzia |
| ▪ Angstia | ▪ Anuztia | |
| ▪ Angsia | ▪ Anuzia | |

c) Patrón de Búsqueda: r\"{?i}\\ba[zs]u[zs]tado[zs]?\"

- | | | |
|-------------|-------------|------------|
| ▪ Asustados | ▪ Azustados | ▪ Asuztado |
| ▪ Asustadoz | ▪ Azustadoz | ▪ Asuztado |
| ▪ Asuztados | ▪ Asustado | ▪ Azuztado |
| ▪ Asuztadoz | ▪ Asustado | ▪ Azuztado |

d) Patrón de Búsqueda: r\"{?i}\\bFa[mn]i?li?ar?\"

- | | | |
|------------|-----------|-----------|
| ▪ Familiar | ▪ Famlar | ▪ Fanliar |
| ▪ Familia | ▪ Famla | ▪ Fanlia |
| ▪ Familiar | ▪ Fanliar | ▪ Fanlar |
| ▪ Famila | ▪ Fanilia | ▪ Fanlar |
| ▪ Famlar | ▪ Fanilar | ▪ Fanlar |
| ▪ Famlia | ▪ Fanila | ▪ Fanla |

e) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bCu?id?a?d[oo]p)r"

- | | | |
|------------|-----------|-----------|
| ▪ Cuidador | ▪ Cuiadpr | ▪ Ciddór |
| ▪ Cuidadór | ▪ Cuidor | ▪ Ciddpr |
| ▪ Cuidadpr | ▪ Cuidór | ▪ Cidador |
| ▪ Cuiddor | ▪ Cuidpr | ▪ Ciadór |
| ▪ Cuiddór | ▪ Cidador | ▪ Ciadpr |
| ▪ Cuiddpr | ▪ Cidadór | ▪ Cidor |
| ▪ Cuidador | ▪ Cidadpr | ▪ Cidór |
| ▪ Cuiadór | ▪ Ciddor | ▪ Cidpr |

f) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bE[sz]po[sz][ao]"

- | | | |
|----------|----------|----------|
| ▪ Esposo | ▪ Espoza | ▪ Ezpozo |
| ▪ Esposa | ▪ Ezposo | ▪ Ezpoza |
| ▪ Espozó | ▪ Ezposa | |

g) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bPareja"

- Pareja

h) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bH?ij[oa]s?"

- | | |
|---------|--------|
| ▪ Hijos | ▪ ljos |
| ▪ Hijas | ▪ ljas |

i) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bH?er[mn]a[mn][oa]s?"

- | | | |
|------------|------------|-----------|
| ▪ Hermanos | ▪ Hernamos | ▪ Ermanos |
| ▪ Hermanas | ▪ Hernamas | ▪ Ernanas |
| ▪ Hermamos | ▪ Ermanos | ▪ Ermanos |
| ▪ Hermamas | ▪ Ermanas | ▪ Ermanos |
| ▪ Hernanos | ▪ Ermamos | ▪ Ermanas |
| ▪ Hernanas | ▪ Ermamas | ▪ Ermanas |

7. Prueba para realizar la evaluación cognitiva global

a) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bMo[CK]A\b"

- | | |
|--------|--------|
| ▪ Moka | ▪ Moca |
|--------|--------|

b) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bACE.[R3]?I?I?I?b"

- | | | |
|-----------|-----------|----------|
| ▪ ACE III | ▪ ACE-3 | ▪ ACE/R |
| ▪ ACE 3 | ▪ ACE-R | ▪ ACEIII |
| ▪ ACE R | ▪ ACE/III | ▪ ACE3 |
| ▪ ACE-III | ▪ ACE/3 | ▪ ACER |

c) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bMM[ST]?E?b"

- | | | |
|--------|--------|-------|
| ▪ MMSE | ▪ MMTE | ▪ MME |
| ▪ MMS | ▪ MMT | ▪ MM |

d) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bMini.?Mental"

- | | |
|---------------|---------------|
| ▪ Mini Mental | ▪ Mini/Mental |
| ▪ Mini-Mental | ▪ MiniMental |

e) Patrón de Búsqueda: r"(?i)\bFoll?s?t?ein"

- Follstein
- Follsein
- Folltein

- Follein
- Folstein
- Folsein

- Foltein
- Folein

8. Olvido

a) Patrón de Búsqueda: r"(?)\bOl[vb]id[oóa][szrn]?[vbd]?[ao]?"

- Olvidosva
- Olvidosvo
- Olvidosv
- Olvidosba
- Olvidosbo
- Olvidosb
- Olvidosda
- Olvidosdo
- Olvidosd
- Olvidosa
- Olvidoso
- Olvidos
- Olvidozva
- Olvidozvo
- Olvidozv
- Olvidozba
- Olvidozbo
- Olvidozb
- Olvidozda
- Olvidozdo
- Olvidozd
- Olvidoz
- Olvidorva
- Olvidorvo
- Olvidorv
- Olvidorba
- Olvidorbo
- Olvidorb
- Olvidorda
- Olvidordo
- Olvidord
- Olvidora
- Olvidoro
- Olvidor
- Olvidorva
- Olvidorvo
- Olvidorv
- Olvidorba
- Olvidorbo
- Olvidorb
- Olvidorda
- Olvidordo
- Olvidord
- Olvidora
- Olvidoro
- Olvidor
- Olvidova
- Olvidovo
- Olvidov
- Olvidoba
- Olvidobo
- Olvidob
- Olvidoda
- Olvidodo
- Olvidod
- Olvidoa
- Olvidoo
- Olvido
- Olvidósva

- Olvidósvo
- Olvidósv
- Olvidósba
- Olvidósbo
- Olvidósb
- Olvidósda
- Olvidósdo
- Olvidósd
- Olvidósa
- Olvidóso
- Olvidós
- Olvidózva
- Olvidózvo
- Olvidózv
- Olvidózba
- Olvidózbo
- Olvidózb
- Olvidózda
- Olvidózdo
- Olvidóz
- Olvidóza
- Olvidózo
- Olvidóz
- Olvidórva
- Olvidórvo
- Olvidórv
- Olvidórba
- Olvidórbo
- Olvidórb
- Olvidórda
- Olvidórdo
- Olvidórd
- Olvidóra
- Olvidóro
- Olvidór
- Olvidórva
- Olvidórvo
- Olvidórv
- Olvidórba
- Olvidórbo
- Olvidórb
- Olvidórda
- Olvidórdo
- Olvidórd
- Olvidóra
- Olvidóro
- Olvidór
- Olvidóva
- Olvidóvo
- Olvidóv
- Olvidóba
- Olvidóbo
- Olvidób
- Olvidóda
- Olvidódo
- Olvidód
- Olvidóa
- Olvidóo
- Olvidó
- Olvidasva
- Olvidasvo

- Olvidasv
- Olvidasba
- Olvidasbo
- Olvidasb
- Olvidasda
- Olvidasdo
- Olvidasd
- Olvidasa
- Olvidaso
- Olvidas
- Olvidazva
- Olvidazvo
- Olvidazv
- Olvidazba
- Olvidazbo
- Olvidazb
- Olvidazda
- Olvidazdo
- Olvidazd
- Olvidaza
- Olvidazo
- Olvidaz
- Olvidarva
- Olvidarvo
- Olvidarv
- Olvidarba
- Olvidarbo
- Olvidarb
- Olvidarda
- Olvidardo
- Olvidard
- Olvidara
- Olvidaro
- Olvidar
- Olvidarva
- Olvidarvo
- Olvidarv
- Olvidarba
- Olvidarbo
- Olvidarb
- Olvidarda
- Olvidardo
- Olvidard
- Olvidara
- Olvidaro
- Olvidar
- Olvidava
- Olvidavo
- Olvidav
- Olvidaba
- Olvidabo
- Olvidab
- Olvidada
- Olvidado
- Olvidad
- Olvidaa
- Olvidao
- Olvida
- Olbidosva
- Olbidosvo
- Olbidosv
- Olbidosba
- Olbidosbo

- Olbidosb
- Olbidosda
- Olbidosdo
- Olbidosd
- Olbidosa
- Olbidoso
- Olbidos
- Olbidozva
- Olbidozvo
- Olbidozv
- Olbidozba
- Olbidozbo
- Olbidozb
- Olbidozda
- Olbidozdo
- Olbidozd
- Olbidoz
- Olbidorva
- Olbidorvo
- Olbidorv
- Olbidorba
- Olbidorbo
- Olbidorb
- Olbidorda
- Olbidordo
- Olbidord
- Olbidora
- Olbidoro
- Olbidor
- Olbidorva
- Olbidorvo
- Olbidorv
- Olbidorba
- Olbidorbo
- Olbidorb
- Olbidorda
- Olbidordo
- Olbidord
- Olbidora
- Olbidoro
- Olbidor
- Olbidova
- Olbidovo
- Olbidov
- Olbidoba
- Olbidobo
- Olbidob
- Olbidoda
- Olbidodo
- Olbidod
- Olbidoa
- Olbidoo
- Olbido
- Olbidósva
- Olbidósvo
- Olbidósv
- Olbidósba

- Olbidósbo
- Olbidósb
- Olbidósda
- Olbidósdo
- Olbidós
- Olbidósa
- Olbidóso
- Olbidós
- Olbidózva
- Olbidózvo
- Olbidózv
- Olbidózba
- Olbidózbo
- Olbidózb
- Olbidózda
- Olbidózdo
- Olbidóz
- Olbidóza
- Olbidózo
- Olbidóz
- Olbidórva
- Olbidórvo
- Olbidórv
- Olbidórba
- Olbidórbo
- Olbidórb
- Olbidórda
- Olbidórdo
- Olbidórd
- Olbidóra
- Olbidóro
- Olbidór
- Olbidórva
- Olbidórvo
- Olbidórv
- Olbidórba
- Olbidórbo
- Olbidórb
- Olbidórda
- Olbidórdo
- Olbidórd
- Olbidóra
- Olbidóro
- Olbidór
- Olbidóva
- Olbidóvo
- Olbidóv
- Olbidóba
- Olbidóbo
- Olbidób
- Olbidóda
- Olbidódo
- Olbidód
- Olbidóa
- Olbidóo
- Olbidó
- Olbidasva
- Olbidasvo
- Olbidasv

- Olbidasba
- Olbidasbo
- Olbidasb
- Olbidasda
- Olbidasdo
- Olbidasd
- Olbidasa
- Olbidaso
- Olbidas
- Olbidazva
- Olbidazvo
- Olbidazv
- Olbidazba
- Olbidazbo
- Olbidazb
- Olbidazda
- Olbidazdo
- Olbidazd
- Olbidaza
- Olbidazo
- Olbidaz
- Olbidarva
- Olbidarvo
- Olbidarv
- Olbidarba
- Olbidarbo
- Olbidarb
- Olbidarda
- Olbidardo
- Olbidard
- Olbidara
- Olbidaro
- Olbidar
- Olbidarva
- Olbidarvo
- Olbidarv
- Olbidarba
- Olbidarbo
- Olbidarb
- Olbidarda
- Olbidardo
- Olbidard
- Olbidara
- Olbidaro
- Olbidar
- Olbidava
- Olbidavo
- Olbidav
- Olbidaba
- Olbidabo
- Olbidab
- Olbidada
- Olbidado
- Olbidad
- Olbidaa
- Olbidao
- Olbida

D. Operacionalización de las variables para el estudio de cohorte

Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
Positividad a SARS-CoV-2	NA	Contar con una prueba diagnóstica de infección por SARS Cov 2 positiva	Prueba PCR para SARS – Cov 2 Positiva o prueba de Antígeno para SARS-CoV-2 positiva.	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 Negativo 1 Positivo
Fecha de realización de prueba para detección de SARS-CoV-2	NA	Fecha en la que se realizó la prueba para la detección de SARS Cov 2	Día, Mes y Año en el que se realizó la prueba PCR para SARS – Cov 2	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Fecha
Fecha de inicio de síntomas.	NA	Fecha en la que iniciaron los síntomas asociados a la infección por SARS Cov 2	Día, Mes y Año en el que se iniciaron los síntomas relacionados a la infección por SARS – Cov 2	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Fecha
Semanas transcurridas después del inicio de los síntomas.	NA	Semanas que han transcurrido desde el inicio de los síntomas asociados a la infección por SARS Cov 2.	Semanas transcurridas desde el Inicio de los síntomas hasta el registro de datos.	Continua	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Semanas
Conclusión de la etapa aguda de la COVID-19.	NA	Conclusión del tiempo definido como etapa aguda de la COVID-19.	> 4 semanas posteriores al inicio de la sintomatología	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Número Telefónico	NA	Número telefónico de contacto.	Número de contacto telefónico, fijo o celular	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Teléfono
Antecedente de Deterioro Cognitivo	NA	Pacientes que presentan registros clínicos con datos que sugieren la presencia de deterioro cognitivo previo al momento de estudio.	Puntaje > -0.292 en las predicciones del Modelo para detección de Deterioro Cognitivo en los registros electrónicos previos a la infección por SARS-COV-2.	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Nivel de Gravedad de la COVID 19	Moderada	Categoría de enfermedad en la que el paciente requiere hospitalización.	Categoría 4-5 de la escala de progresión de la enfermedad de la OMS.	Ordinal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 Moderado 1 Grave
	Grave	Categoría de enfermedad en la que el paciente requiere Ventilación Asistida.	Categoría 6-9 de la escala de progresión de la enfermedad de la OMS.				

Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
Tiempo en el Nivel de Gravedad de la COVID 19	Moderada	Tiempo transcurrido que el paciente se mantuvo en la categoría Moderada de la enfermedad.	Días transcurridos en los que el paciente se mantuvo en la categoría Moderada de la enfermedad, es decir, 4-5 de la escala de progresión clínica de la OMS.	Continua	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Días
	Grave	Tiempo transcurrido que el paciente se mantuvo en la categoría Grave de la enfermedad.	Días transcurridos en los que el paciente se mantuvo en la categoría Grave de la enfermedad, es decir, 6-9 de la escala de progresión clínica de la OMS.	Continua	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Días
Deterioro Cognitivo posterior a la fase aguda de la COVID-19	NA	Pacientes que presentan registros clínicos con datos que sugieren la presencia de deterioro cognitivo durante el seguimiento posterior a la fase aguda de la COVID-19	Puntaje > -0.292 en las predicciones del Modelo para detección de Deterioro Cognitivo en los registros electrónicos posteriores a la fase aguda de la COVID-19	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Algoritmo Python	0 No 1 Si
Antecedente de Hipertensión Arterial	NA	Enfermedad crónica caracterizada por el incremento de la presión que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de Diabetes Mellitus. Hipertensión Arterial	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Antecedente de Diabetes Mellitus	NA	Grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de Diabetes Mellitus.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si

Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
Antecedente de Obesidad	NA	Estado en el que el peso corporal es superior a lo aceptable o deseable y generalmente se debe a una acumulación de grasas en el cuerpo.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de Obesidad.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Antecedente de Enfermedad Renal Crónica	NA	Enfermedad crónica caracterizada por disminución del filtrado glomerular, alteraciones estructurales o alteraciones en el sedimento urinario por más de 3 meses.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de Enfermedad Renal Crónica.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Antecedente de Insuficiencia Cardíaca	NA	Enfermedad caracterizada por la incapacidad del corazón de bombear sangre en los volúmenes más adecuados para satisfacer las demandas del metabolismo.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de Insuficiencia Cardíaca.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Antecedente de Fibrilación auricular	NA	Enfermedad caracterizada por latidos auriculares descoordinados y desorganizados, produciendo un ritmo cardíaco rápido e irregular.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de Fibrilación auricular.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Antecedente de Quimioterapia	NA	Antecedente de la administración de fármacos con el objetivo de destruir o reducir el número de células con características de malignidad.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de haber recibido quimioterapia.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si

Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
Antecedente de uso de Benzodiazepinas	NA	Antecedente del uso de fármacos psicotrópicos con efectos sedantes.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de uso de Benzodiazepinas	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Antecedente de uso de Anticonvulsivos	NA	Antecedente del uso de fármacos con el objetivo de controlar crisis convulsivas o epilepsia.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de uso de Anticonvulsivos.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Antecedente de uso de Antipsicóticos	NA	Antecedente del uso de fármacos con el objetivo de controlar síntomas de psicosis.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de uso de Antipsicóticos.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Antecedente de uso de Antipsicóticos	NA	Antecedente del uso de fármacos con el objetivo de controlar o tratar la depresión.	Consignación en los registros electrónicos de ingreso hospitalario o previos a la infección por SARS-CoV-2 de uso de Antidepresivos.	Nominal	Registros médicos electrónicos realizados en el sistema informático de consulta externa del IMSS (ECE) y del sistema de Hospitalización del IMSS (PHADS)	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Nombre	NA	Conjunto de palabras que identifican a una persona.	Nombre y Apellidos completos del paciente	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Nombre
Edad	NA	Años de vida cumplidos al momento de la observación.	Años transcurridos desde el nacimiento según interrogatorio para la historia clínica	Discreta	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Años

Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
Sexo	NA	Identidad generada por las características biológicas y físicas que marcan a una persona hombre o mujer en el momento de su nacimiento	Sexo del paciente basado en interrogatorio para la historia clínica	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 Hombre 1 Mujer
Número de Seguridad Social	NA	Número de identificación generado por el Instituto Mexicano del Seguro Social para llevar un registro del trabajador o asegurado.	Número de Identificación para la Seguridad Social	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Número
Agregado Médico	NA	Código agregado al Número de Seguro Social generado por el Instituto Mexicano del Seguro Social para llevar un registro del trabajador o asegurado.	Código del Agregado Médico emitido por el Seguro Social	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Código
Saturación de Oxígeno	NA	Porcentaje de oxígeno que se encuentra unido a la hemoglobina.	Oximetría de pulso medida al Ingreso Hospitalario	Discreta	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Porcentaje
Hospitalización	NA	Ingreso de una persona a un Hospital para recibir atención médica durante un periodo de tiempo.	Requerimiento de Hospitalización	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Fecha de Hospitalización	NA	Fecha en la que el paciente se hospitalizó.	Día, Mes y Año en el que el paciente se hospitalizó.	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Fecha
Fecha de Egreso Hospitalario	NA	Fecha en la que el paciente fue egresado del hospital.	Día, Mes y Año en el que el paciente fue egresado del hospital por mejoría.	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Fecha
Tiempo de Hospitalización	NA	Tiempo transcurrido durante la hospitalización del paciente.	Numero de días hospitalizado.	Continua	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si

Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
Hospitalización Prolongada	NA	Escenario donde la estancia del paciente es mayor al valor de referencia esperado de acuerdo con el tipo de hospital y división médica, establecidos en el Manual Metodológico de Indicadores Médicos del IMSS.	Estancia Hospitalaria > 10.5 días.	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Necesidad de VMI	NA	Procedimiento de respiración artificial, mediante el cual se conecta un respirador al paciente a través de un tubo endotraqueal o de una traqueostomía con el fin de sustituir la función ventilatoria.	Asistencia mecánica de la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Fecha de Intubación	NA	Fecha en la que el paciente se intubó.	Día, Mes y Año en el paciente se intubó.	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Fecha
Fecha de Extubación.	NA	Fecha en la que el paciente se extubó de forma exitosa por más de 72 hrs.	Día, Mes y Año en la que el paciente se extubó de forma exitosa por más de 72 hrs.	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	Fecha
Tiempo de VMI	NA	Tiempo transcurrido en la que el paciente usó Ventilación Mecánica Invasiva.	Número de días que el paciente usó de VM	Continua	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Intubación Prolongada	NA	Uso de ventilación mecánica invasiva por más de una semana.	Uso de VMI por > 7 días	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Infección durante segunda ola	NA	Inicio de los síntomas relacionados a infección por SARS-CoV-2 durante la segunda ola de COVID-19 en México que abarcó de la semana epidemiológica 2020-41 hasta la 2021-21 ⁹² .	Inicio de los síntomas relacionados a infección por SARS-CoV-2 entre el 30 de mayo de 2021 hasta el 18 de diciembre de 2021 ⁹² .	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si

Nombre de la Variable	Dimensión	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medida	Fuente de Información	Instrumento	Índice
Infección durante tercera ola	NA	Inicio de los síntomas relacionados a infección por SARS-CoV-2 durante la tercera ola de COVID-19 en México que abarcó de la semana epidemiológica 2021-22 hasta la 2021-50 ⁹² .	Inicio de los síntomas relacionados a infección por SARS-CoV-2 entre el 30 de mayo de 2021 hasta el 18 de diciembre de 2021 ⁹² .	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Infección durante cuarta ola	NA	Inicio de los síntomas relacionados a infección por SARS-CoV-2 durante la cuarta ola de COVID-19 en México que abarcó de la semana epidemiológica 2021-51 a la semana 2022-17 ⁹² .	Inicio de los síntomas relacionados a infección por SARS-CoV-2 entre el 19 de diciembre de 2021 al 30 de abril de 2022 ⁹² .	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si
Infección durante quinta ola	NA	Inicio de los síntomas relacionados a infección por SARS-CoV-2 durante la quinta ola de COVID-19 en México que abarcó de la semana epidemiológica 2022-18 hasta la semana 2022-34 ⁹² .	Inicio de los síntomas relacionados a infección por SARS-CoV-2 entre el 1 de mayo de 2022 hasta el 27 de agosto de 2022 ⁹² .	Nominal	Expediente Clínico	Formato de recolección A	0 No 1 Si

E. Manual operacional

Manual operativo

Este manual, tiene como propósito establecer la sistematización de las acciones que llevó a cabo el investigador principal y sus colaboradores para la recolección de datos.

Instrucciones generales:

Este manual se divide en 4 partes, que se enlistan a continuación, en cada una de las partes se describe con detalle la serie de pasos que el investigador principal o el colaborador deberá realizar para obtener la información y recolectar los datos.

En cada segmento, se despliega una tabla dividida por etapas que se deberán llevar a cabo en orden de disposición, cada etapa tiene tres columnas, en la primera columna se define el responsable de la actividad, en la segunda columna se describe la actividad y su sistematización y por último, en la tercera columna se definen los documentos involucrados en la actividad.

E.1. Contenido

Solicitud de listado y expedientes en archivo clínico 2

Muestreo 3

Revisión inicial del expediente: 4

Búsqueda de información en los registros electrónicos 4

Búsqueda de otros criterios de no inclusión 6

Detección de deterioro cognitivo durante el seguimiento 7

E.2. Solicitud de listado y expedientes en archivo clínico

Esta sección tiene como propósito establecer la sistematización de las acciones que llevó a cabo para la solicitud del listado de pacientes y expedientes en el archivo clínico del hospital:

Responsable	Descripción de Actividades	Documento Involucrado
ETAPA 1 Investigador Principal	1. Solicita a personal de Archivo Clínico el listado de pacientes que egresan del hospital por sospecha de COVID 19.	<ul style="list-style-type: none">▪ Copia del dictamen de aprobación por parte del comité local de investigación donde se aclare el estado de aprobación del protocolo y el Número de Registro Institucional.▪ Copia de la Carta de No Inconveniencia del director médico del hospital.
Personal de Archivo Clínico	2. Recibe y revisa la copia del dictamen de aprobación por parte del comité local de investigación y la copia de la carta de no Inconveniencia del director médico del hospital. 3. Si es necesario corroborará la información con las autoridades correspondientes. Documentos incompletos o incorrectos 4. Si los documentos no cumplen con los requisitos de aprobación, se negará el acceso a los expedientes clínicos. <i>Se finaliza la actividad, no se puede continuar hasta contar con la documentación correcta y completa.</i> Documentos completos y correctos 5. Acepta la solicitud de la lista y entrega la lista de pacientes que egresaron del hospital por sospecha de COVID 19 en el último mes y da acceso a los expedientes necesarios. <i>Se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i>	

E.3. Muestreo

Esta sección tiene como propósito establecer la sistematización de las acciones que llevó a cabo el investigador principal o el colaborador para realizar el muestreo:

Responsable	Descripción de Actividades	Documento Involucrado
ETAPA 1 Creación de Base de datos		

Responsable	Descripción de Actividades	Documento Involucrado	
ETAPA 2 Asignación Estratificada Investigador Principal o colaborador.	6. Verifica que el listado contenga los datos correctos del paciente <ul style="list-style-type: none"> a. Número de Seguro Social b. Agregado Médico c. Nombre d. Apellido Paterno e. Apellido Materno 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hoja de cálculo .xlsx 	
	7. Genera un archivo xlsx donde vaciará la información recopilada del listado.		
	8. Identifica que el paciente cuente con prueba para SARS Cov 2 positiva, ya sea prueba rápida o PCR.		
	9. Elimina a los pacientes sin prueba para SARS Cov 2 positiva.		
	10. Identifica el nivel de gravedad de cada paciente y lo registrará en la hoja de cálculo. <ul style="list-style-type: none"> a. Moderado (que cumplió con los criterios para las categorías 4-5 de la escala de progresión de la enfermedad de la OMS) b. Grave (que cumplió con los criterios para las categorías 6-9 de la escala de progresión de la enfermedad de la OMS) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hoja de cálculo .xlsx 	
	11. Se estratificarán a los pacientes según el nivel de gravedad registrado en la hoja de cálculo y se asignará un número de identificación a cada paciente de forma secuencial comenzando por el número 1.		
	<i>Se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i>		

E.4. Revisión inicial del expediente:

Esta sección tiene como propósito establecer la sistematización de las acciones que llevó a cabo el investigador principal o sus colaboradores para la recolección de datos durante la revisión inicial del expediente:

E.5. Búsqueda de información en los registros electrónicos

Responsable	Descripción de Actividades	Documento Involucrado
ETAPA 1		
Búsqueda de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo		
Computadora	12. Aplicará el algoritmo escrito en Python para la búsqueda automatizada en los registros electrónicos de cada paciente en búsqueda de las variables descritas en la operacionalización.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Algoritmo Python ■ Hoja de Cálculo
	13. El orden de búsqueda programado en el algoritmo es: <ul style="list-style-type: none"> a. Registros electrónicos de Urgencias. b. Registros electrónicos de Hospitalización. c. Registros electrónicos de Hospitalizaciones previas (si cuenta con ellas). d. Registros electrónicos del sistema de consulta externa del IMSS de segundo nivel (si cuenta con ellas). 	

Se Continúa con las actividades del Manual Operacional

ETAPA 2 Registro de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo

Responsable	Descripción de Actividades	Documento Involucrado
Computadora	14. Al momento en el que el algoritmo encuentra una coincidencia con las variables que integran el modelo, registrará la siguiente información de manera automática en la hoja de cálculo.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Algoritmo Python ■ Hoja de Cálculo
<i>Se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i>		
ETAPA 3		
Verificación de la información recopilada		
Investigador Principal o colaborador	15. Verifica y Registra en el formato de recopilación de datos A los resultados de las coincidencias encontradas por el algoritmo.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hoja de cálculo ■ Formato de Recopilación A
<i>Se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i>		
ETAPA 4		
Pronóstico para Diagnóstico de Deterioro Cognitivo previo a infección por SARS-COV 2		
Computadora	16. Calcula, de manera automática, el índice para detectar deterioro cognitivo a partir de las variables encontradas de cada paciente de registros previos a la infección por SARS Cov 2.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Algoritmo Python ■ Hoja de Cálculo
	17. Clasifica, de manera automática, al paciente en: <ul style="list-style-type: none"> a. -0.292 b. 0 Sin deterioro cognitivo previo a COVID si obtiene una predicción < -0.292 	
	18. Registra la clasificación de manera automática en la Hoja de Cálculo.	
<i>Se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i>		
ETAPA 5		
Pronóstico para Diagnóstico de Deterioro Cognitivo		
Investigador Principal o colaborador	19. Verifica y Registra en el formato de recopilación de datos A los resultados de las clasificaciones realizadas por el algoritmo.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hoja de cálculo ■ Formato de Recopilación A
<i>Se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i>		

E.6. Búsqueda de otros criterios de no inclusión

Responsable	Descripción de Actividades	Documento Involucrado
ETAPA 1		
Investigador Principal o colaborador	20. Verifica en el expediente clínico y registra en el formato de recopilación de datos A que el paciente no cuente con alteración visual grave.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Formato de recopilación de datos A.
	21. Verifica en el expediente clínico y registra en el formato de recopilación de datos A que el paciente no cuente con alteración auditiva grave.	
	22. Verifica en el expediente clínico y registra en el formato de recopilación de datos A que el paciente no cuente con alteración motora grave.	
	23. Verifica en el expediente clínico y registra en el formato de recopilación de datos A que el paciente no cuente con alguna discapacidad grave.	
<i>Si el paciente no cuenta con alguna de las anteriores, se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i> <i>Si el paciente cuenta con alguna de las anteriores, se da por finalizada la actividad.</i>		

E.7. Detección de deterioro cognitivo durante el seguimiento

Responsable	Descripción de Actividades	Documento Involucrado
ETAPA 1		
Pronóstico para Diagnóstico de Deterioro Cognitivo previo a infección por SARS-COV 2		

Responsable	Descripción de Actividades	Documento Involucrado
Computadora	<p>24. Calcula, de manera automática, el índice para detectar deterioro cognitivo a partir de las variables encontradas de cada paciente de registros posterior al término de la fase aguda de la COVID-19.</p> <p>25. Clasifica, de manera automática, al paciente en:</p> <p>a. -0.292</p> <p>b. 0 Sin deterioro cognitivo previo a COVID si obtiene una predicción < -0.292</p> <p>26. Registra la clasificación de manera automática en la Hoja de Cálculo.</p> <p>27. Este proceso se repite cada 30 días después del fin de la fase aguda de COVID-19 de cada uno de los pacientes, usando los registros acumulados hasta el momento de la evaluación, hasta completar 2 años.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Algoritmo Python ■ Hoja de Cálculo
<i>Se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i>		
ETAPA 2 Pronóstico para Diagnóstico de Deterioro Cognitivo Investigador Principal o colaborador	<p>28. Verifica y Registra en el formato de recopilación de datos A los resultados de las clasificaciones realizadas por el algoritmo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hoja de cálculo ■ Formato de Recopilación A
<i>Se Continúa con las actividades del Manual Operacional</i>		

F. Listado de participantes como panelistas

1. Dra. Sara Eleonor Maldonado Fernandez, Médico Familiar, Instituto Mexicano del Seguro Social.
2. Dr. Raul Vargas Mendez, Médico Internista, adscrito al Hospital General de Zona No. 2 de Aguascalientes, Aguascalientes.
3. Dr. Daniel Rangel Magdaleno, Médico Internista, adscrito al Hospital General de Zona No. de León, Guanajuato.
4. Dr. Omar Karin Zambrano Zaragoza, Médico Internista, adscrito al Hospital General de Zona No. 2 OOAD Aguascalientes.
5. Mtra. Mariana Villanueva Rosales, Maestra en Psicoanálisis, actual docente de la Universidad Cuahutemoc campus Aguascalientes, con amplia experiencia en la aplicación de pruebas neuropsicológicas.
6. Dr. David Ubaldo Ramirez Esquivel, Neurólogo, egresado del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
7. Dr. Gerónimo Aguayo Leytte, Neurólogo clínico, egresado del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, actualmente adscrito al servicio de Neurología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
8. Dr. Guillermo Dávila de la Llave, egresado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zuvirán, Médico Internista y Neuro-Geriatra, actualmente adscrito al servicio de Geriatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
9. Dr. Ivan Gomez Soto, Neuro - Geriatra, actualmente adscrito al servicio de Geriatría del Hospital General de Zona No. 2 OOAD Aguascalientes.
10. Dr. Juan Antonio Vidales Olivo, Geriatra, actualmente coordinador y adscrito del servicio de Geriatría del Hospital General de Zona No. 1 Aguascalientes.
11. Dr. Humberto Hernandez Martinez Bautista, doctor en estadística, Centro de Investigación en Matemáticas (CIMAT) unidad Aguascalientes.