



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS DE SOBREVIVIENTES  
DE COVID-19 MODERADO O GRAVE, DURANTE LOS SIGUIENTES 12 MESES A SU  
EGRESO HOSPITALARIO”

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

**MIGUEL ANTONIO GARCÍA GRIMSHAW**

TUTOR:

ERWIN CHIQUETE ANAYA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

COMITÉ TUTOR:

MARÍA ELENA TERESA MEDINA-MORA ICAZA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2023



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).

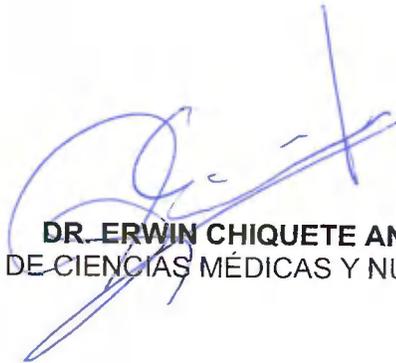
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

PRESENTA:



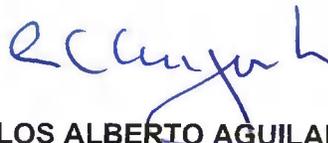
**MIGUEL ANTONIO GARCÍA GRIMSHAW**

TUTOR:



**DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA**  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADEMICA:



**DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS**  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

## ÍNDICE

1. Resumen .....	2
2. Antecedentes .....	4
3. Planteamiento del problema .....	10
4. Justificación .....	10
5. Pregunta de investigación .....	11
6. Hipótesis .....	11
7. Objetivos .....	11
8. Metodología .....	12
9. Criterios de inclusión y exclusión .....	16
10. Variables .....	17
11. Tamaño de muestra .....	20
12. Análisis estadístico .....	21
13. Consideraciones éticas .....	22
14. Resultados .....	22
15. Discusión .....	29
16. Conclusiones .....	33
17. Referencias .....	34
18. Anexos .....	43

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

SARS-CoV-2	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VMI	Ventilación mecánica invasiva
SatO <sub>2</sub>	Saturación de oxígeno
DC	Deterioro cognitivo
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
RMa	Razón de momios ajustada
IC	Intervalo de confianza
RIQ	Rango intercuartílico
IN/L	Índice de neutrófilos/linfocitos
aHR	Cociente de riesgo ajustado
PCR-TR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
ACE-R	Examen cognitivo de <i>Addenbrooke</i> revisado
MoCA	Evaluación cognitiva de Montreal
IQCODE-S	Cuestionario del informante sobre deterioro cognitivo en el anciano
HADS	Escala de depresión y ansiedad hospitalaria
PCL-5	<i>Checklist</i> para trastorno por estrés postraumático

## 1. Resumen

**Introducción:** La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ocasionada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) incremento de manera dramática el número de personas que requirieron tratamientos hospitalarios y cuidados en unidades de cuidados intensivos o ventilación mecánica invasiva (VMI). En México se reportan más de 7 millones de casos, 6 millones de sobrevivientes con una mortalidad en general del 9.5%, estimando que el 3% de todos los pacientes requieren VMI. El deterioro cognitivo (DC) a 12 meses después de una enfermedad crítica no COVID-19 se ha reportado en hasta el 22% de los sobrevivientes.

**Métodos:** Estudio transversal y observacional realizado en sobrevivientes a la hospitalización por COVID-19 analizando la frecuencia de DC, caracterización de los dominios afectados y factores asociados durante los primeros 12 meses posteriores al egreso.

**Resultados:** Se analizaron a 279 pacientes (157 [56.3%] del sexo masculino) con una mediana de edad de 55 años (intervalo intercuartilico [RIQ] 45–64). La frecuencia de DC encontrada fue de 30.1% (intervalo de confianza [IC] 95% 25%–35.7%) La mediana en meses de egreso a la evaluación fue de 12 meses (RIQ 11–12). Al comparar a los pacientes que desarrollaron DC con aquellos que sin DC no se encontraron diferencias entre el sexo, síntomas asociados a COVID-19, gravedad de la enfermedad (incluyendo hipoxemia), biomarcadores

tromboinflamatorios y tratamientos utilizados. Los dominios los dominios más frecuentemente afectados fueron el visuoespacial (37.6%), lenguaje (30.8%) y la atención/orientación (28.7%), 47.7% pacientes sin DC tuvo afectación de por lo menos un dominio. Los factores que se asociaron a DC fueron la edad  $\geq 55$  años (razón de momios ajustada [RMa] 1.34, IC 95% 0.73–2.46;  $p = 0.025$ ), el delirium (RMa 7.94, IC 95% 2.14–24.46;  $p = 0.002$ ) y la diabetes (RMa 2.21, IC 95% 1.14–4.29;  $p = 0.19$ ) e inversamente la VMI (RMa 0.13, IC 95% 0.04–0.50;  $p = 0.003$ ) y el conjunto de depresión y ansiedad (RMa 0.17 IC 95% 0.38–0.75;  $p = 0.020$ ) se asociaron a menor ocurrencia.

**Conclusiones:** Hasta un tercio de los sobrevivientes a la hospitalización por COVID-19 moderado o grave desarrollan DC durante los primeros 12 meses, siendo los dominios visuoespaciales y el lenguaje los más frecuentemente afectados. En nuestra población los factores negativamente asociados al desarrollo de este desenlace fueron la edad  $\geq 55$  años, diabetes y el delirium. Los pacientes que recibieron VMI, así como aquellos que se detectaron con depresión y ansiedad presentaron una menor frecuencia de DC.

## **2. Antecedentes**

### **2.1 Enfermedad por coronavirus 2019**

A finales de diciembre de 2019, surgió un brote de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China. Para el 7 de enero de 2020, se identificó una nueva cepa de  $\beta$  coronavirus, ahora conocida como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)<sup>1,2</sup> como el agente etiológico de esta entidad finalmente denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).<sup>3</sup> Esta nueva enfermedad se propagó rápidamente por todo el mundo y el 11 de marzo de 2020 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>4</sup> En México, el primer caso oficial se reportó el 28 de febrero de 2020;<sup>5</sup> para diciembre de 2022 de acuerdo a datos oficiales de la Secretaría de Salud de México se reportan más de 7 millones de casos confirmados, 6 millones de sobrevivientes con una mortalidad en general del 9.5%.<sup>6</sup> A nivel mundial esta nueva enfermedad aumentó dramáticamente el número de pacientes que requieren tratamiento hospitalario, especialmente en unidades de cuidados intensivos (UCI) y/o ventilación mecánica invasiva (VMI);<sup>7</sup> se ha estimado que hasta el 25% de estos pacientes requieren manejo intrahospitalario, 3% en UCI.<sup>8</sup> La gravedad de la COVID-19 se define por la OMS como moderada cuando existe saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) al aire ambiente < 90%, con signos de neumonía o signos de distrés respiratorio agudo; grave cuando el paciente tiene requerimientos de terapias de soporte vital como la VMI, síndrome de insuficiencia respiratoria agudo, sepsis o choque hemodinámico, los casos leves se catalogan como aquellos que no reúnen ninguna de las características mencionadas en los estadios moderados a graves.<sup>9</sup>

## **2.2 Deterioro cognitivo en el paciente sobreviviente a una enfermedad crítica**

El deterioro cognitivo (DC) asociado al paciente críticamente enfermo es una complicación neuropsiquiátrica frecuente que limita a largo plazo la calidad de vida de sobrevivientes.<sup>10,11</sup> De acuerdo a la 5ta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales o DSM-5 (por sus siglas en inglés) el DC se agrupa dentro de los trastornos neurocognitivos, los cuales son caracterizados por la presencia de déficits cognitivos en diferentes grados según sea la gravedad demostrada por pruebas neuropsicológicas y el grado de limitación para las actividades de la vida diaria en trastorno cognitivo menor y mayor. Para poder ser incluidos dentro de estas categorías, las alteraciones deben ser catalogadas como la manifestación primaria y definitoria de una afección determinada asociada a disfunción de regiones cerebrales específicas, vías neuronales o redes cortico-subcorticales que orienten a un diagnóstico etiológico definitivo una vez que se excluyó otros posibles factores sociales.<sup>12</sup>

La frecuencia reportada de DC en el paciente sobreviviente a una enfermedad crítica que requiere hospitalización entre cohortes varía del 4% al 64%. Aunado a la evolución dinámica del DC en estos paciente, esta variación se explica por diferencias metodológicas y poblacionales.<sup>10,11,13</sup> Una revisión sistemática encontró una frecuencia de 53.7% (intervalo de confianza [IC] 95%, 50.7–56.7%) en pacientes críticamente enfermos a los tres meses después del alta hospitalaria.<sup>13</sup> De acuerdo a lo reportado por el estudio BRAIN-ICU (*Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors*), el cual analizó pacientes con una mediana de edad de 61 años (rango intercuartílico [RIQ]

51–71); se conoce que durante los primeros tres meses posteriores al egreso hospitalario, hasta el 40% de los pacientes sobrevivientes a una enfermedad crítica desarrollarán DC comparable al observado en pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado y un 26% tendrán hallazgos similares a enfermedad de Alzheimer leve, hallazgos que fueron persistentes hasta los 12 meses de seguimiento en 22% de los pacientes.<sup>14</sup>

Entre los factores que se han asociado al desarrollo de DC en estos pacientes se encuentra el delirium el cual se desarrolló en el 74% de los pacientes incluidos en el estudio BRAIN-ICU, la duración en días del delirium, los días de estancia hospitalaria y comorbilidades. En una cohorte de la clínica Mayo que analizo a 98,227 pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos reportó que 2,401 (2.5%) de los pacientes desarrollaron DC hasta 2 años después del egreso después encontrando que el delirium se asociaba directamente con su desarrollo (razón de momios ajustada [RMa] 1.18, IC 95%, 1.18–1.52;  $p < 0.01$ ), otros factores asociados son la gravedad de la enfermedad por la cual hayan sido hospitalizados y la edad; interesantemente, el uso de benzodiazepinas el cual se asocia a delirium, no se ha relacionado directamente al desarrollo de DC en estos pacientes.<sup>14,15</sup>

### **2.3 Manifestaciones neurológicas de la COVID-19 en México**

En un estudio realizado en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) enfocado en manifestaciones neurológicas asociadas a COVID- moderada a grave, en el cual se estudiaron a 1,072 pacientes, 375 (35%) mujeres y 697 (65%) hombres; con

mediana de edad de  $53.2 \pm 13$  años, el 23.3% de estos pacientes requirió VMI, siendo la complicación intrahospitalaria neuropsiquiátrica más frecuente el delirium en 140 pacientes (13.1%). En un modelo ajustado para variables con plausibilidad biológica la edad (RMa 1.024, IC 95% 1.01–1.04,  $p = 0.005$ ) y un índice de neutrófilos/linfocitos (IN/L)  $\geq 9$  al ingreso (RMa 1.952, IC, 95% 1.27–3.01,  $p = 0.004$ ) fueron predictores desenlaces neurológicos combinados (delirium, miopatía, eventos cerebrovasculares y crisis epilépticas).<sup>16</sup> En otro trabajo derivado de la misma cohorte analizando los factores de riesgo asociados al desarrollo de delirium durante la hospitalización se encontró que los síntomas neurológicos iniciales asociados a la infección por SARS-CoV-2 (anosmia, disgeusia y cefalea) no aumentaban el riesgo de desarrollar delirium al igual que el uso de opiáceos, benzodiacepinas y propofol, pero nuevamente la edad (cociente de riesgo ajustado [aHR] 1.02, IC 95% 1.01– 1.04;  $p = 0.006$ ), el requerimiento de VMI (aHR 3.39, IC 95% 1.47–7.84;  $p = 0.004$ ) y un IL/N  $\geq 9$  (aHR 1.81, 9 IC 95% 1.23–2.65;  $p = 0.003$ ) aumentaban el riesgo de desarrollar delirium.<sup>17</sup>

#### **2.4 Neuropatogénesis de SARS-CoV-2 y potenciales implicaciones cognitivas**

Desde el inicio de la pandemia se han descrito múltiples hipótesis probablemente asociadas al desarrollo de manifestaciones neurológicas en los pacientes con COVID-19 que pudiesen tener implicaciones en el desarrollo de trastorno neurocognitivo, independientes a los factores de riesgo ya descritas en pacientes sin COVID-19. Estas hipótesis incluyen una potencial neuroinvasión encefálica directa por SARS-CoV-2, específicamente al tallo cerebral por vía retrógrada a través de las terminales olfatorias libres lo cual se asocia a algunos de los síntomas

relacionados a COVID-19 como lo son la anosmia y disgeusia.<sup>18,19</sup> Otra hipótesis que se generó posterior a una serie de autopsias cerebrales en el cual se detectó a SARS-CoV-2 en la entrada al sistema nervioso central por vía hematológica,<sup>20</sup> pero debido a la baja detección del virus en líquido cefalorraquídeo por otros autores y en base a los estudios realizados en nuestra población documentando alteraciones neurológicas los cuales no encontraron asociación entre los síntomas neurológicos asociados a COVID-19 y el desarrollo de otras manifestaciones neurológicas probablemente ninguno de estos mecanismos sea el mecanismo que pueda explicar las alteraciones cognitivas que se han documentado en estos pacientes.<sup>16</sup>

Una de las hipótesis más fuertes para el desarrollo de alteraciones neurológicas y que se pudieran relacionar con el desarrollo de alteraciones cognitivas a largo plazo es la vasculopatía asociada a la respuesta inflamatoria sistémica ocasionada por SARS-CoV-2, además del estado protrombótico que genera,<sup>21-23</sup> lo cual se ha demostrado que ocasiona enfermedad de la microvasculatura pulmonar desde etapas tempranas de la enfermedad,<sup>24</sup> de igual manera afección de la vasculatura cerebral lo cual puede ocasionar microinfartos y gliosis de la sustancia blanca cerebral que a lo largo del tiempo pueden manifestarse como DC.<sup>25</sup> Otro factor importante es la hipoxia grave ocasionada por el daño pulmonar que puede propiciar déficits a largo plazo y recientemente descrito en COVID-19 las microhemorragias cerebrales asociadas a la enfermedad crítica.<sup>26</sup> Todos estos factores vasculares que ocasionan alteraciones estructurales encefálicas son las hipótesis con mayor peso para el desarrollo de DC en los sobrevivientes a COVID-19.<sup>26,27</sup>

## **2.5 Deterioro cognitivo en sobrevivientes de COVID-19**

En una de las primeras series describiendo alteraciones neurocognitivas en pacientes sobrevivientes de COVID-19 se describió un síndrome disejecutivo consistente en falta de atención, desorientación o movimientos mal organizados en respuesta a una instrucción en el 33% de 43 pacientes, esto al egreso del hospital.<sup>28</sup>

En una cohorte retrospectiva italiana, que estudió a 126 pacientes hospitalizados por COVID-19, se encontró una frecuencia de DC del 28.6%, evaluado a los 21.5 días posteriores al egreso hospitalario. Sin embargo, una de las debilidades de este estudio es que no se analizan los dominios afectados ni los factores bioquímicos o eventos intrahospitalarios que pudiesen explicar este fenómeno.<sup>29</sup>

Otro estudio realizado en población española que sólo evaluó 35 casos de pacientes con una media de edad de  $47.6 \pm 8.9$  años y que incluyó solamente a pacientes jóvenes en rango de edad de 20 a 60 años, excluyendo a pacientes con DC preexistente, encontró que la presentación clínica con cefalea y niveles bajos de saturación de oxígeno al ingreso era más frecuente en los pacientes con alteraciones cognitivas, siendo los dominios afectados la atención, fluencia semántica y memoria de trabajo,<sup>30</sup> pero se debe recordar que estos pacientes fueron evaluados entre los 10 a 35 días posteriores al egreso hospitalario. Por último en un estudio de casos y controles realizado con sobrevivientes a COVID-19 (media de edad de 44 años) se han documentado cambios estructurales del parénquima cerebral (principalmente de sustancia blanca) posteriores a la hospitalización por COVID-19.<sup>31</sup>

En la población mexicana el único estudio que ha evaluado el DC en sobrevivientes a la COVID-19 seis meses posteriores al egreso hospitalario del INCMNSZ encontró una frecuencia de este desenlace del 54.4%, sin encontrar asociación entre el desarrollo de complicaciones hospitalarias como delirium o los componentes trombo inflamatorios detonados por la infección por SARS-CoV-2, siendo el desempeño cognitivo directamente dependiente de la gravedad de la hipoxemia.<sup>32</sup> Al año posterior a la hospitalización las frecuencias reportadas van del 17% al 46.8%, pero en los estudios que se reporta esto las poblaciones analizadas fueron muy heterogéneas con un número pequeño de participantes lo cual dificulta el determinar los factores asociados al desarrollo de este desenlace.<sup>33,34</sup>

### **3. Planteamiento del problema**

Los sobrevivientes a COVID-19 han presentado elevada frecuencia de secuelas neurológicas, sin embargo, hasta el momento se desconoce la frecuencia y características de las alteraciones cognitivas en el largo plazo. Dada la magnitud de la pandemia por SARS-CoV-2, es posible que durante los próximos años incremente la frecuencia de DC entre los sobrevivientes a COVID-19.

### **4. Justificación**

México ha sido particularmente afectado por la pandemia de SARS-CoV-2. La cohorte de sobrevivientes a COVID-19 del INCMNSZ representa una oportunidad en el mediano y largo plazo para conocer la frecuencia e impacto de las potenciales secuelas que estos pacientes pueden desarrollar, entre ellas el DC. La identificación

oportuna de estas secuelas permitirá elaborar planes de atención adaptados a nuestra población.

## **5. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia y las características del deterioro cognitivo de los pacientes que sobreviven a la hospitalización por COVID-19 durante los 12 meses posteriores al egreso?

## **6. Hipótesis**

La frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes sobrevivientes a la hospitalización por COVID-19 en el INCMNSZ será superior a 20% a 12 meses del alta hospitalaria.

## **7. Objetivos**

### **7.1 Objetivo primario**

- Conocer la frecuencia y características de las alteraciones cognitivas de los pacientes sobrevivientes de COVID-19 moderado o grave durante los siguientes 12 meses a su egreso hospitalario en el INCMNSZ.

### **7.2 Objetivos específicos**

- Analizar la relación de los marcadores serológicos inflamatorios y protrombóticos asociados a la infección por SARS-CoV-2 durante la hospitalización y su relación con el DC.

- Evaluar la relación de las potenciales manifestaciones psiquiátricas de estos pacientes con el DC.

## **8. Metodología**

### **8.1 Diseño del estudio**

Este es un estudio de diseño transversal, observacional, no aleatorizado que incluyó pacientes adultos con edad  $\geq 18$  años sobrevivientes a la hospitalización por COVID-19 moderado a grave de acuerdo con la definición de la OMS en el INCMNSZ, evaluados durante los primeros 12 meses posteriores al egreso, reclutados en el periodo que comprende del 01 de marzo 2021 al 28 de febrero de 2022.

### **8.2 Material y métodos**

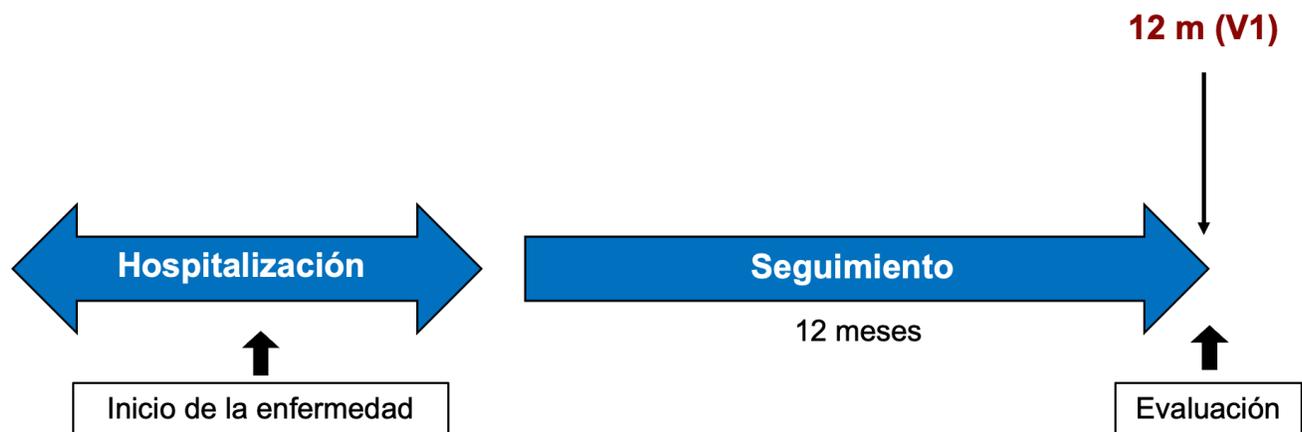
Se contactó de manera telefónica a pacientes sobrevivientes a la hospitalización por COVID-19 en el INCMNSZ invitando a participar. A aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y aceptaron participar se realizaron las evaluaciones cognitivas y psiquiátricas incluidas en el protocolo, esto en el área designada para protocolos de investigación ubicada en el sexto piso de la unidad del paciente ambulatorio del INCMNSZ.

### **8.3 Descripción del procedimiento**

Todos los instrumentos se aplicación en una visita de seguimiento programada durante los primeros 12 meses posteriores al egreso hospitalario (**Figura 1**). A todos los pacientes se les realizó una historia clínica incluyendo, variables demográficas,

comorbilidades diagnosticadas al momento de la hospitalización, sintomatología asociada a la infección por SARS-CoV-2 presentada durante el transcurso de la enfermedad, grado de afectación pulmonar por tomografía de tórax y laboratoriales durante la hospitalización. Durante la visita se aplicaron instrumentos para detección de DC por parte del investigador principal y los correspondiente a depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático por parte de un investigador del Departamento de Psiquiatría del INCMNSZ designado para este protocolo.

**Figura 1.** Diseño genera del estudio



**Principales variables basales:**

- Variables sociodemográficas
- Comorbilidades
- Variables durante hospitalización
  - Gravedad de la enfermedad
  - Marcadores inflamatorios
  - Eventos intrahospitalarios

**Evaluación cognitiva:**

- Examinación cognitiva de Addenbrooke revisada (ACE-R)
  - Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)
- Cuestionario del informante sobre deterioro cognoscitivo en el anciano versión corta (S-IQCODE), edad  $\geq 55$  años

**Tamizaje para comorbilidades psiquiátricas:**

- Escala de depresión y ansiedad hospitalaria (HADS)
- *Checklist* para trastorno por estrés postraumático (PCL-5)

## 8.4 Instrumentos de medición

- Tamizaje para la presencia de alteraciones cognitivas.
  - Examen cognitivo de Addenbrooke revisado (ACE-R).
    - Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA).
  - En aquellos pacientes de edad  $\geq 55$  años se realizó tamizaje para DC preexistente con el cuestionario del informante sobre deterioro cognitivo en el anciano en su versión corta (IQCODE-S).
- Tamizaje para alteraciones psiquiátricas.
  - Escala de depresión y ansiedad hospitalaria (HADS).
  - Checklist para trastorno por estrés postraumático (PCL-5).

## 8.5 Descripción de instrumentos de medición

### 8.5.1 Definición de caso positivo al tamizaje cognitivo

Se consideró como caso positivo al paciente con un puntaje de ACE-R (Anexo 1) de acuerdo con valores estandarizados en población latinoamericana (**Tabla 1**), esta prueba de tamizaje fue publicada en su versión final en 2006 y evalúa cinco dominios cognitivos con un puntaje máximo de 100 puntos con sensibilidad del 97.5% y especificidad del 88.5%,<sup>35-37</sup> cada uno de ellos con subpuntuaciones lo cual permite evaluar cada dominio de manera independiente al contrario del MoCA la cual tiene un puntaje máximo de 30 puntos considerándose positiva con un puntaje  $< 26$  puntos, validada en población mexicana,<sup>38</sup> instrumento con el cual se evaluó la concordancia de los tamizajes positivos detectados por ACE-R.

**Tabla 1.** Límite inferior de la normalidad para el total de ACE-R y subpuntuaciones.

Puntos de corte en el examen cognitivo de Addenbrooke revisado							
Puntajes inferiores por dominio							
Edad (años)	Educación (años)	Puntaje total	Atención Orientación	Memoria	Fluidez verbal	Lenguaje	Visoespacial
50–59	12.7	86	17	18	9	24	15
60–69	12.9	85	17	19	8	21	14
70–75	12.1	84	16	17	9	22	14

Para la detección de DC preexistente en todos los pacientes con edad  $\geq 55$  años se utilizó el cuestionario del informante sobre deterioro cognitivo en el anciano en su versión corta (IQCODE-S) publicada en 1994 (Anexo 2), esta es una herramienta que comprende 16 ítems y es contestada por el acompañante del sujeto de estudio con sensibilidad el 92% y especificidad del 81%; una puntuación ajustada  $\geq 3.4$  se consideró positiva.<sup>39,40</sup>

### **8.5.2 Definición de caso positivo al tamizaje para depresión y ansiedad**

Las evaluaciones de ansiedad y depresión se realizaron mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS), una escala de 14 ítems con dos subescalas (siete ítems cada una), una para depresión (HADS-D) y otra para ansiedad (HADS-A), puntuadas en una escala Likert que va de 0 (más bajo) a 3 (más alto). Un límite de  $\geq 11$  puntos para cada subescala de trastorno se consideró un cribado positivo, puntos de corte validados en población mexicana (Anexo 3).<sup>41,42</sup>

### **8.5.3 Definición de caso positivo al tamizaje para trastorno de estrés postraumático**

El trastorno de estrés postraumático se evaluó con el *Checklist* para trastorno por estrés postraumático (PCL-5), una escala de detección de 20 ítems, calificada en una escala Likert que va de 0 (más bajo) a 4 (más alto); de acuerdo a los puntos de corte para población mexicana se consideró positivo un puntaje > 33 de puntos (Anexo 4).<sup>43</sup>

## **9. Criterios de inclusión y exclusión**

### **9.1 Criterios de inclusión**

- Ambos sexos
- Edad  $\geq$  18 años
- Diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2 por medio de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) en especímenes respiratorios y estudio tomográfico de tórax.
- Haber estado hospitalizado en el INCMNSZ.

### **9.2 Criterios de exclusión**

- Diagnóstico no confirmatorio de neumonía por SARS-CoV-2 por PCR-TR.
- Paciente con tamizaje positivo para deterioro cognitivo preexistente.
- No deseen participar en el estudio.
- No sea posible localizarlos.
- Fallecimiento durante el tiempo del estudio.

### **9.3 Criterios de eliminación**

- Retiro del consentimiento informado.
- Deseo expreso de salir del estudio.

## **10. Variables**

### **10.1 Variable dependiente**

1. Deterioro cognitivo, variable categórica que se definió como positivo o negativo dependiente del puntaje ajustado del ACE-R.

### **10.2 Variables independientes**

1. Edad, variable cuantitativa continua medida desde en años desde el nacimiento.
2. Sexo, variable categórica, designada como femenino o masculino.
3. Obesidad, variable categórica denominada de acuerdo con el índice de masa corporal  $\geq 30$  al momento de la hospitalización.
4. Diabetes, variable categórica dicotómica (si o no), medida de acuerdo con la historia clínica y exploración del paciente.
5. Hipertensión, variable categórica dicotómica (si o no), medida de acuerdo con la historia clínica y exploración del paciente.
6. Tabaquismo, variable categórica dicotómica (si o no), medida de acuerdo con la historia clínica y exploración del paciente.
7. Enfermedad neurológica preexistente, variable categórica dicotómica (si o no), medida de acuerdo con la historia clínica y exploración del paciente.

Incluyendo enfermedades como epilepsia, neuropatía periférica, cefalea crónica y enfermedad vascular cerebral.

8. Enfermedad cardiovascular preexistente, variable categórica dicotómica (si o no), medida de acuerdo con la historia clínica y exploración del paciente. Incluyendo enfermedades como infarto agudo al miocardio, otras cardiopatías isquémicas, alteraciones del ritmo cardiaco y enfermedad vascular periférica ya conocidas.
9. Enfermedad pulmonar preexistente, variable categórica dicotómica (si o no), medida de acuerdo con la historia clínica y exploración del paciente. Incluyendo enfermedades como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
10. Enfermedad inmunológica preexistente, variable categórica dicotómica (si o no), medida de acuerdo con la historia clínica y exploración del paciente. Incluyendo enfermedades de índole inmunológico como lupus eritematoso generalizado, síndromes antifosfolípidos, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide.
11. Síntomas asociados a COVID-19, variables categóricas dicotómicas (si o no), medida de acuerdo con la historia clínica y exploración del paciente. Incluyendo síntomas como fiebre, disnea, anosmia/disgeusia, tos, fiebre y cefalea.
12. Días de inicio de síntomas a hospitalización, variable cuantitativa continua medida en días desde la aparición del primer síntoma asociado a la infección por SARS-CoV-2 y la hospitalización.

13. Grado de afectación pulmonar por tomografía, variable cualitativa ordinal, graduada por médicos radiólogos al ingreso hospitalario de acuerdo con el porcentaje de afectación pulmonar como leve (< 20%), moderado (20–50%) o grave (> 50%).
14.  $PaO_2/FiO_2$ , variable cuantitativa continua, cociente de la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno calculado al momento de la toma de primera gasometría arterial durante la hospitalización.
15. Saturación de oxígeno al aire ambiente, variable cuantitativa continua, medida por oximetría de pulso al momento de la primera valoración en urgencias.
16. Laboratoriales, variables cuantitativas continuas medidas al ingreso hospitalario con la primera muestra sanguínea. Incluyendo biomarcadores como neutrófilos, linfocitos, proteína C reactiva, fibrinógeno y Dímero D.
17. Índice neutrófilos/linfocitos, variable cuantitativa continua obtenida del cociente resultante del valor de neutrófilos y linfocitos.
18. Ventilación mecánica invasiva, variable categórica dicotómica (si o no), medida de acuerdo el requerimiento de intubación oro/nasotraqueal durante la hospitalización.
19. Duración de ventilación mecánica, variable cuantitativa continua medida en días desde el inicio de ventilación mecánica hasta la extubación.
20. Delirium, variable categórica dicotómica (si o no), de acuerdo con registros del expediente clínico electrónico registrado por el médico tratante durante la hospitalización.

21. Tratamientos hospitalarios, variables categóricas dicotómicas (si o no), de acuerdo con lo registrado en el expediente clínico electrónico. Incluyendo fármacos como esteroides, azitromicina, hidroxiclороquina, oseltamivir, tocilizumab y remdesivir.
22. Depresión, variable categórica dicotómica (si o no), evaluada con la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) con un puntaje  $\geq 11$  en la subescala de depresión (HADS-D).
23. Ansiedad, variable categórica dicotómica (si o no), evaluada con la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) con un puntaje  $\geq 11$  en la subescala de ansiedad (HADS-A).
24. Trastorno de estrés postraumático, variable categórica dicotómica (si o no), evaluada con el *Checklist* para trastorno por estrés postraumático (PCL-5), considerada positiva con un puntaje  $> 33$  de puntos.

## 11. Tamaño de muestra

Un total de 264 pacientes tendría el poder estadístico para detectar una frecuencia de deterioro neurocognitivo post-COVID-19 del 22%,<sup>14</sup> con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, esto de acuerdo con la fórmula para la estimación de una proporción.

$$\begin{aligned}x &= Z(c/100)2r(100-r) \\n &= N x / [(N-1)E^2 + x] \\E &= \text{Sqrt}[(N - n)x/n(N-1)]\end{aligned}$$

## **12. Análisis estadístico**

### **12.1 Estadística descriptiva**

Se realizó análisis univariado para la descripción de variables con medidas de tendencia central y de dispersión, en el estudio dado la naturaleza no paramétrica del comportamiento de las variables dimensionales se representan como mediana e IQR y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Para calcular el IC del 95% para la frecuencia de DC se utilizó el método de Wilson.<sup>44</sup>

### **12.2 Estadística inferencial**

El análisis bivariado se realizó mediante la comparación del grupo con DC y el grupo sin DC de acuerdo con la evaluación ACE-R. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la  $X^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher según correspondiera de acuerdo con su comportamiento en la tabla de contingencia. Para determinar la normalidad de las variables dimensionales continuas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, dada la distribución no normal de estas variables, se utilizó prueba U de Mann-Whitney para la comparación de estas variables entre los grupos. Para el análisis de asociación lineal entre variables dimensionales se utilizó la prueba de correlación de rho ( $\rho$ ) y el valor resultante se elevó al cuadrado para obtener el coeficiente de determinación. La concordancia entre la positividad de MoCA y ACE-R se evaluó con el coeficiente kappa de Cohen.

Para identificar los factores asociados al desarrollo de DC se realizaron análisis multivariados incluyendo variables con plausibilidad biológica descritas en la literatura y aquellas que resultaron con una significancia  $\leq 0.1$  del análisis bivariado,

el ajuste del modelo final se evaluó con la prueba de bondad de Hosmer-Lemeshow y se consideró estable con un resultado de  $p \geq 0.2$ . Todos los valores de  $p$  fueron calculados a dos colas y se consideraron como significativos cuando el valor de  $p$  fue  $\leq 0.05$ . Para el análisis se utilizó el programa IBM SPSS Statistics, versión 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

### **13. Consideraciones éticas**

A pesar de ser estudio observacional la participación de los pacientes fue voluntaria y cada individuo firmó un consentimiento informado para participar en el estudio y la utilización de los datos obtenidos. El protocolo de donde se deriva este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación en humanos del INCMNSZ desde el 15 septiembre 2020 con vigencia hasta el 30 de agosto de 2024 bajo el título “Frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con COVID-19: una propuesta de intervención” con referencia número: 3497. Las evaluaciones clínicas realizadas se consideran de riesgo mínimo debido a que solo se realizaron exámenes neuropsicológicos sin intervención alguna. Los costos derivados de este protocolo contaron con financiamiento de CONACYT (FORDECYT /04SE/2021/02/19-04).

### **14. Resultados**

Durante el periodo de estudio se evaluaron a 315 pacientes, 36 fueron eliminados por no cumplir con los criterios de inclusión, seis pacientes con tamizaje positivo para deterioro cognitivo preexistente por IQCODE-S, uno por retiro del

consentimiento informado y 29 por qué no se pudo confirmar el diagnóstico de infección activa por SARS-CoV-2 al momento de la hospitalización por PCR-TR.

En total se analizaron a 279 pacientes (**Tabla 2**), 157 (56.3%) del sexo masculino y 122 (43.7%) del sexo femenino con una mediana de edad de 55 años (RIQ 45–64). La frecuencia de DC en la población de estudio fue de 30.1% (IC 95% 25%–35.7%), la escolaridad en años fue más baja para el grupo de pacientes con DC (9 [RIQ 5.5–12] vs 12 [RIQ 9–16];  $p < 0.001$ ). La mediana en meses de egreso a la evaluación fue similar entre grupos (12 meses, RIQ 11–12;  $p = 0.545$ ). Se encontró una muy buena concordancia entre el MoCA y ACE-R ( $\kappa = 0.869$ ). En el análisis bivariado No se detectaron diferencias entre sexos, pero la proporción de pacientes con edad  $\geq 55$  años fue mayor en el grupo de pacientes con DC, en cuanto a las comorbilidades analizadas la diabetes fue significativamente más frecuente en los pacientes con DC en comparación con la del grupo sin DC (32% vs 20%;  $p = 0.029$ ), sin diferencias en el resto de las comorbilidades estudiadas, días de inicio de síntomas a hospitalización o síntomas asociados a COVID-19.

**Tabla 2.** Características basales, comorbilidades y síntomas de COVID-19

	Total (n = 279)	Sin DC (n = 195; 69.9%)	Con DC (n = 84; 30.1%)	Valor <i>p</i>
Sexo, <i>n</i> (%)				0.551
Femenino	122 (43.7)	83 (42.6)	39 (46.4)	
Masculino	157 (56.3)	112 (57.4)	45 (53.6)	
Edad en años, mediana (RIQ)	55 (45–64)	53 (43–62)	60 (49–71)	< 0.001
Edad $\geq 55$ años, <i>n</i> (%)	120 (43)	71 (36.4)	49 (58.3)	< 0.001
Comorbilidades, <i>n</i> (%)				

Obesidad, IMC >30	142 (50.9)	99 (50.8)	43 (51.2)	0.949
Hipertensión	87 (31.2)	59 (30.3)	28 (33.3)	0.611
Diabetes	66 (23.7)	39 (20)	27 (32.1)	0.029
Tabaquismo	37 (13.3)	26 (13.3)	11 (13.1)	0.957
Enfermedad cardiovascular	19 (6.8)	14 (7.2)	5 (6)	0.709
Enfermedad neurológica	15 (5.4)	11 (5.6)	4 (4.8)	> 0.999
Enfermedad autoinmune	14 (5)	12 (6.2)	2 (2.4)	0.241
Enfermedad pulmonar	13 (4.7)	5 (2.6)	8 (9.5)	0.025
Días inicio de síntomas a admisión, mediana (RIQ)	8 (6–11)	8 (6–12)	8 (6–11)	0.11
Síntomas, n (%)				
Tos	221 (79.2)	155 (79.5)	66 (78.6)	0.863
Disnea	218 (78.1)	151 (77.4)	67 (79.8)	0.666
Fiebre	216 (77.4)	157 (80.5)	59 (70.2)	0.060
Cefalea	141 (50.5)	106 (54.4)	35 (41.7)	0.052
Anosmia/Disgeusia	49 (17.6)	39 (20)	10 (11.9)	0.103
Mialgias	106 (38)	70 (35.9)	36 (42.9)	0.272

Abreviaciones: DC, deterioro cognitivo; RIQ, rango intercuartílico; IMC, índice de masa corporal.

En cuanto a la gravedad de la enfermedad por determinada por el porcentaje de afectación pulmonar tomografía axial computada, marcadores protrombóticos, inflamatorios, saturación de oxígeno al ingreso, el cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , requerimientos de VMI y duración de esta no se encontraron diferencias (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Gravedad de la COVID-19 por biomarcadores y requerimiento de VMI

	Total (n = 279)	Sin DC (n = 195; 69.9%)	Con DC (n = 84; 30.1%)	Valor <i>p</i>
Grado de afectación por TAC, <i>n</i> (%)				0.641
Leve, <20%	38 (13.6)	29 (14.9)	9 (10.7)	
Moderado, 20–50%	95 (34.1)	66 (33.8)	29 (34.5)	
Grave, > 50%	146 (52.3)	100 (51.3)	46 (54.8)	
SatO <sub>2</sub> aire ambiente, mediana (%)	84 (76–88)	85 (78–88)	84 (72–88)	0.180
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mediana (RIQ)	223.3 (152.8–292.5)	230.9 (160–292.7)	208.3 (126.9–284.4)	0.207
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg, <i>n</i> (%)	211 (75.6)	147 (75.4)	74 (76.2)	0.886

Biomarcadores séricos, mediana (RIQ)				
Neutrófilos, 10 <sup>9</sup> /L	7.1 (4.7–11.1)	7.5 (4.6–11.3)	7.1 (4.7–10.8)	0.823
Linfocitos, 10 <sup>9</sup> /L	800 (558–1100)	769 (565–1101)	872(556–1100)	0.72
Proteína C reactiva, mg/dL	12.9 (5.6–20.3)	13.4 (5.6–21.2)	11.9 (5.5–19.5)	0.259
Fibrinógeno, mg/dL	649.5 (473–774)	655(473–774)	606.5 (482.5–789)	0.933
Dímero D, ng/dL	721 (489–1176)	678.5 (476–1069)	802 (517–1532)	0.178
Índice neutrófilo/linfocito	9.4 (5.1–16.9)	8.7 (5.1–16.8)	9.7 (5.2–19.2)	0.979
Índice neutrófilo/linfocito ≥ 9, <i>n</i> (%)	141 (50.5)	97 (49.7)	44(52.5)	0.686
Ventilación mecánica invasiva, <i>n</i> (%)	63 (22.6)	48 (24.6)	15 (17.9)	0.216
Días de VMI, mediana (RIQ)	17 (12–20)	17 (12–20)	13 (13–17)	0.225

Abreviaciones: DC, deterioro cognitivo; RIQ, rango intercuartílico; TAC, tomografía axial computada; SatO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; VMI, ventilación mecánica invasiva.

Al evaluar los tratamientos hospitalarios se detectó una tendencia no significativa hacia una mayor proporción de pacientes sin DC que recibieron tocilizumab como tratamiento para COVID-19. No se encontró diferencia en cuanto al uso de sedantes, analgésicos opiáceos, o uso de vasopresores. Se detectó una tendencia no significativa con una mayor proporción de pacientes que desarrollaron delirium en el grupo de pacientes con DC. La mediana en días de hospitalización fue de 9 días (RIQ 5–17), sin diferencia entre grupos (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Tratamientos recibidos, fármacos asociados a DC descritos en la literatura utilizados, complicaciones intrahospitalarias y duración de la estancia hospitalaria.

	Total ( <i>n</i> = 279)	Sin DC ( <i>n</i> = 195; 69.9%)	Con DC ( <i>n</i> = 84; 30.1%)	Valor <i>P</i>
Tratamientos COVID-19, <i>n</i> (%)				
Esteroides	95 (34.1)	63 (32.3)	32 (38.1)	0.349
Azitromicina	130 (46.6)	87 (44.6)	43 (51.2)	0.313
Hidroxicloroquina	36 (12.9)	26 (13.3)	10 (11.9)	0.744
Oseltamivir	62 (22.2)	40 (20.5)	22 (26.2)	0.295

Tocilizumab	28 (10)	24 (12.3)	4 (4.8)	0.054
Remdesivir	15 (5.4)	8 (4.1)	7 (8.3)	0.158
Tromboprofilaxis farmacológica	266 (95.3)	186 (95.4)	80 (95.2)	0.958
Fármacos hospitalarios, n (%)				
Uso de aminas	63 (22.6)	48 (24.6)	15 (17.9)	0.216
Uso de midazolam	60 (21.5)	46 (23.6)	14 (16.7)	0.197
Uso de propofol	57 (20.4)	42 (21.5)	15 (17.9)	0.484
Uso de opiáceos	61 (21.9)	47 (24.1)	14 (16.7)	0.168
Complicaciones hospitalarias, n (%)				
Falla renal	28 (10.1)	19 (9.7)	9 (11)	0.756
Tromboembolia pulmonar	21 (7.5)	15 (7.7)	6 (7.1)	0.873
Delirium	48 (17.2)	28 (14.4)	20 (23.8)	0.055
Días de estancia, mediana (RIQ)	9 (5–17)	8 (5–19)	10 (6–15)	0.601

Abreviaciones: DC, deterioro cognitivo; RIQ, rango intercuartílico.

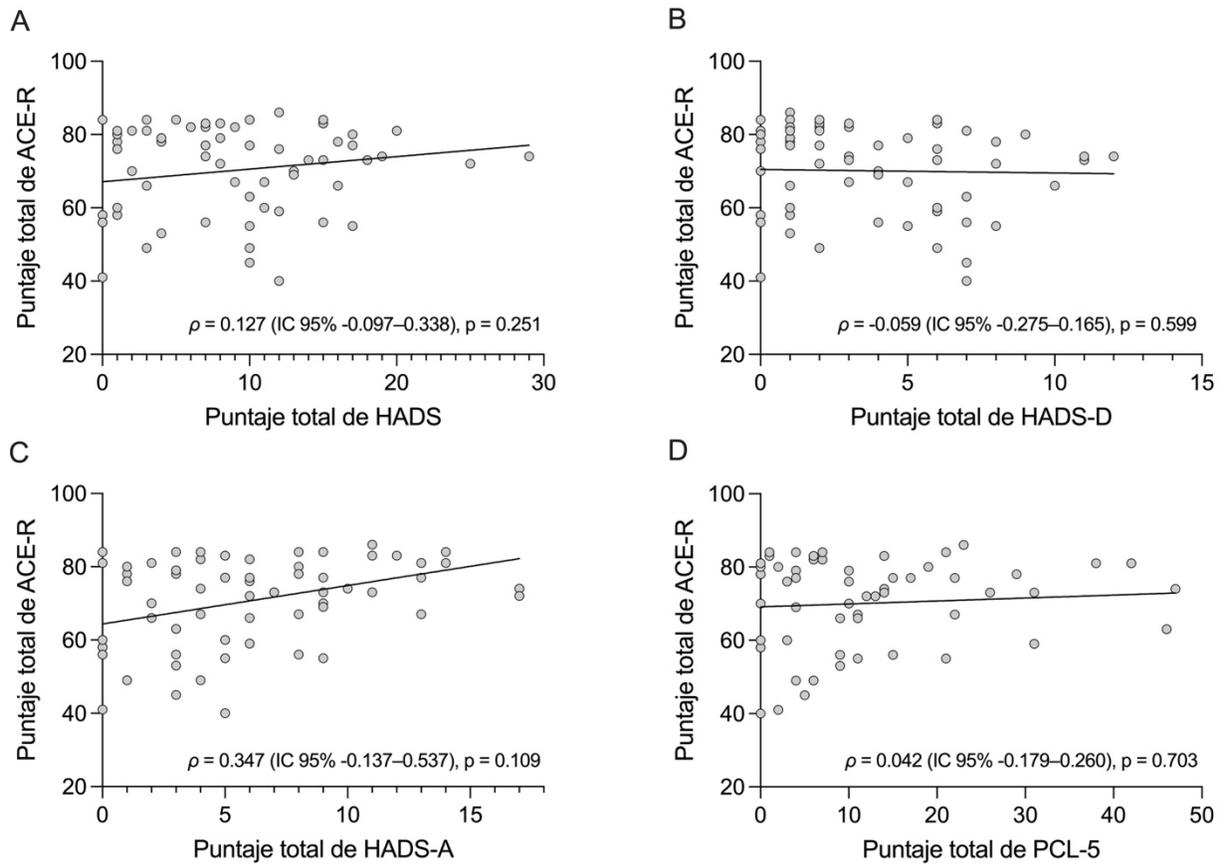
En lo que respecta a las psicopatologías evaluadas, no se encontró diferencia en la proporción de pacientes que se detectó trastorno de estrés postraumático, depresión o ansiedad (**Tabla 5**). La proporción de pacientes que presentaron depresión y ansiedad en conjunto fue significativamente mayor en los pacientes sin DC (14.9% vs 2.4%;  $p = 0.002$ ). No se encontró correlación entre los puntajes de ACE-R y HADS total, subescalas (HADS-A y HADSD) y PCL-5 (**Figura 2**).

**Tabla 5.** Psicopatología

	Total (n = 279)	Sin DC (n = 195; 69.9%)	Con DC (n = 84; 30.1%)	Valor $p$
Trastorno de estrés postraumático	40 (14.3)	33 (16.9)	7 (8.3)	0.060
Ansiedad	26 (9.3)	15 (7.7)	11 (13.1)	0.154
Depresión	16 (5.7)	8 (4.1)	8 (9.5)	0.074
Depresión y Ansiedad	31 (11.1)	29 (14.9)	2 (2.4)	0.002

Abreviaciones: DC, deterioro cognitivo.

**Figura 2.** Correlación de puntaje total de ACE-R en pacientes detectados con deterioro cognitivo y puntajes de escalas de psicopatología.



En el total de la muestra los dominios que se afectaron con mayor frecuencia fueron las funciones visoespaciales en 37.6%, seguidas del lenguaje en 30.8% y la atención/orientación en 28.7% (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Dominios afectados.

<i>n</i> , (%)	Total ( <i>n</i> = 279)	Sin DC ( <i>n</i> = 195; 69.9%)	Con DC ( <i>n</i> = 84; 30.1%)	Valor <i>p</i>
Atención / Orientación	80 (28.7)	28 (14.4)	52 (61.9)	< 0.001
Memoria	58 (20.8)	7 (3.6)	51 (60.7)	< 0.001
Fluidez verbal	41 (14.7)	5 (2.6)	36 (42.9)	< 0.001
Lenguaje	86 (30.8)	25 (12.8)	61 (72.6)	< 0.001
Visoespaciales	105 (37.6)	44 (22.6)	61 (72.6)	< 0.001

Abreviaciones: DC, deterioro cognitivo.

En cuanto al número de dominios afectados el 47.7% de los 195 pacientes sin DC tuvo por lo menos un dominio afectado (**Tabla 7**), pero ninguno más de tres, el dominio más frecuentemente afectado fue visoespacial en 44 (22.6%) pacientes, seguido de la atención en 28 (14.4%) y el lenguaje en 25 (12.8%).

**Tabla 7.** Numero de dominios afectados

Numero de dominios, n (%)	Sin DC (n = 195; 69.9%)	Con DC (n = 84; 30.1%)
1	70 (35.9)	15 (17.9)
2	23 (11.8)	14 (16.7)
3	0 (0)	18 (21.4)
4	0 (0)	12 (14.3)
5	0 (0)	25 (29.8)

Abreviaciones: DC, deterioro cognitivo.

Para determinar los factores asociados al desarrollo de DC posterior a la hospitalización por COVID-19 se creó un modelo de regresión logística binaria incluyendo aquellas variables con significancia estadística resultantes del análisis bivariado y aquellas con plausibilidad biológica descritas en la literatura (**Tabla 8**), encontrando que los factores asociados al desarrollo de DC fueron la edad  $\geq 55$  años (RMa 1.34, IC 95% 0.73–2.46;  $p = 0.025$ ) y el desarrollo de delirium (RMa 7.94, IC 95% 2.14–24.46;  $p = 0.002$ ) y la diabetes (RMa 2.21, IC 95% 1.14–4.29;  $p = 0.19$ ) e inversamente la VMI (RMa 0.13, IC 95% 0.04–0.50;  $p = 0.003$ ), así como la depresión y ansiedad en conjunto (RMa 0.17 IC 95% 0.38–0.75;  $p = 0.020$ ) se asociaron a menor ocurrencia. No se encontró asociación con el sexo femenino, el cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg o el  $\text{IN/L} \geq 9$ .

**Tabla 8.** Modelo de regresión logista binaria para detección de factores asociados al desarrollo de deterioro cognitivo posterior a la hospitalización por COVID-19.

	RM (IC 95%)	Valor <i>p</i>	RM ajustada	Valor <i>p</i>
Sexo femenino	0.86 (0.51–1.43)	0.551	1.34 (0.73–2.46)	0.342
Edad ≥ 55 años	2.45 (1.45–4.12)	< 0.001	1.91 (1.08–3.52)	0.025
Diabetes	1.89 (1.06–3.37)	0.300	2.21 (1.14–4.29)	0.019
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg	1.05 (0.57–1.99)	0.866	1.26 (0.62–2.54)	0.522
Índice N/L ≥ 9	1.11 (0.67–1.85)	0.686	1.25 (0.66–2.38)	0.492
Ventilación mecánica invasiva	0.67 (0.35–1.27)	0.217	0.13 (0.04–0.50)	0.003
Delirium	1.86 (0.98–3.54)	0.057	7.94 (2.14–24.46)	0.002
Depresión y ansiedad	0.14 (0.03–0.59)	0.008	0.17 (0.38–0.75)	0.020

Abreviaciones: RM, razón de momios; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; N/L neutrófilos/linfocitos. Ajuste del modelo  $\chi^2$  8.974, gL 8, *p* = 0.345.

## 15. Discusión

En este estudio la frecuencia de DC durante los primeros 12 meses posteriores al egreso hospitalario por COVID-19 moderado a grave, de acuerdo con la definición de la OMS fue de 30.1% (IC 95% 25%–35.7%), superior a la reportada en los estudios de sobrevivientes a una enfermedad crítica,<sup>13,14</sup> esto probablemente se deba a que en los reportes previos se incluyen pacientes no solo con patología pulmonar, además de la afectación multisistémica asociada a la infección por SARS-CoV-2.<sup>45,46</sup> Pese al uso de métodos de detección diferente la frecuencia que se encontró coincide con las reportadas en otras poblaciones de sobrevivientes a COVID-19 durante los primeros 12 meses del 17% al 46.8%.<sup>33,34</sup>

En un análisis interino de la misma población aquí estudiada realizado a los seis meses del egreso se encontró una frecuencia del 54.4%,<sup>32</sup> que al compararlo con los resultados del presente denota la reversibilidad de esta condición post COVID-

19 en algunos pacientes, hallazgos similares a lo reportado por Del Brutto y colaboradores en Ecuador.<sup>47</sup> Importante comentar que en el reporte previo y el presente se utilizaron diferentes instrumentos de detección, en el presente utilizamos el ACE-R, en el reporte previo y en el de Ecuador MoCA, sin embargo en este trabajo se utilizaron ambos instrumentos encontrando buena concordancia entre instrumentos haciendo comparables los hallazgos.

En lo que respecta a la caracterización de los dominios afectados, las funciones visuoespaciales, seguidas del lenguaje y la atención/orientación fueron los dominios más frecuentemente afectados, esto potencialmente se deba a la afectación global del encéfalo ya que son sitios anatómicamente distantes, algo que se ha demostrado por estudios de neuroimagen estructural y de perfusión cerebral con disminución de la perfusión cerebral en regiones corticales comparado a los núcleos basales así como alteraciones microestructurales en la ínsula y giro frontal medial superior, estructuras estrechamente relacionadas con la asociación e integración de instrucciones y habilidades visuoespaciales,<sup>48</sup> esta hipótesis que requiere mayor estudio y se encuentran fuera del alcance del presente ya que no se contó con estudios de neuroimagen para realizar correlaciones estructurales. Los hallazgos de los dominios afectados coinciden con los patrones reportados en sobrevivientes a COVID-19 en otras poblaciones como Suiza, España e Italia.<sup>33,49,50</sup>

En lo que respecta a los factores asociados al desarrollo de esta condición post COVID-19 se encontró que los factores que afectaron negativamente a nuestra población fue la edad  $\geq 55$  años, un hallazgo que probablemente sea secundario a

la alta frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en esta población y el efecto de estos a lo largo del tiempo, como la diabetes con la cual también se encontró una asociación con el desenlace evaluado.<sup>51,52</sup> Como en otros estudios pre-COVID-19 el desarrollo delirium durante la hospitalización se asoció a DC.<sup>53</sup> Sin asociación con el uso de sedantes u opiáceos en el análisis bivariado. Interesantemente la presencia de depresión y ansiedad se asoció a una menor ocurrencia de DC lo cual históricamente se ha asociado a ocurrencia de este desenlace.<sup>54,55</sup> De igual manera se detectó una menor ocurrencia de DC en los pacientes que recibieron VMI como parte de la terapéutica, lo cual pudiese explicar ambos fenómenos ya que probablemente estos pacientes estuvieron más expuestos a la gravedad de la enfermedad de manera consciente al contrario de aquellos que requirieron VMI y por ende uso de sedantes. Otro factor que puede explicar la menor frecuencia de DC en pacientes con VMI se deba a la alta demanda y escases de esta terapéutica que se vivió a nivel mundial y en México,<sup>56</sup> en la cual se priorizaban a pacientes de menor edad con mayores probabilidades de sobrevivir lo cual también pudiese explicar la asociación a pacientes más añosos. Interesantemente los índices y biomarcadores inflamatorios que estudiamos no se asociaron al desarrollo de DC a largo plazo.

Por último llama la atención que cerca de la mitad de los pacientes que no se detectó DC tuvo por lo menos un dominio cognitivo afectado, más frecuentemente el visoespacial, seguido de la atención y el lenguaje, hallazgos similares al patrón encontrado en los pacientes con DC. Esto es relevante ya que podría explicar el fenómeno denominado neblina mental,<sup>57,58</sup> fenómeno reportado muy

frecuentemente por sobrevivientes a COVID-19 los cuales como podemos ver en nuestro estudio no tamizan positivamente para DC pero se detecta de manera objetiva alteración en al menos un dominio por evaluaciones cognitivas formales.

El presente estudio tiene varias limitaciones a comentar dentro de ellas el análisis de pacientes de un solo centro hospitalario con características diferentes a otros hospitales. El potencial sesgo de selección de pacientes ya que solo se analizaron a los pacientes que aceptaron participar y pacientes con alteraciones cognitivas pudieron no haberse analizado. Otra limitación es la de ser un estudio transversal con evaluaciones durante los primeros 12 meses posteriores al egreso sin tener evaluaciones previas para poder analizar el estado cognitivo previo o la historia natural de este desenlace. Pese a haber encontrado una escolaridad más baja en el grupo de pacientes con DC, esto no es una limitación del análisis o instrumento utilizado ya que los puntos de corte son ajustados de acuerdo con el grupo de edad y escolaridad. El no haber analizado otras variables posteriores al egreso hospitalario que potencialmente pudieron influir en el desarrollo de este desenlace como el uso de fármacos antidepresivos y requerimientos de oxígeno domiciliario al momento del alta, así como la duración de esta terapéutica. Por último, el no contar con estudios de imagen cerebral para determinar las potenciales afectaciones estructurales que estos pacientes pudiesen tener.

Dentro de las fortalezas se encuentra el estudio hospitalario sistemático que nos permitió evaluar los biomarcadores tromboinflamatorios más frecuentemente asociados a la infección por SARS-CoV-2 y el resto de las variables incluidas, así

como el hecho de que todas las evaluaciones fueron realizadas por médicos especialistas en el campo de estudio.

## **16. Conclusiones**

A largo plazo hasta un tercio de los sobrevivientes a la hospitalización por COVID-19 moderado o grave desarrollan DC, siendo los dominios visuoespaciales y el lenguaje los más frecuentemente afectados. En nuestra población los factores asociados al desarrollo de este desenlace fueron la edad, diabetes y el delirium intrahospitalario. Los pacientes que recibieron VMI, así como aquellos que se detectaron con depresión y ansiedad presentaron una menor frecuencia de DC. Hasta la mitad de los pacientes con una evaluación negativa para DC tienen afectación en por lo menos un dominio cognitivo. Un estudio multicéntrico en México ayudaría a validar la replicabilidad de estos hallazgos con intención de desarrollar planes de rehabilitación cognitiva específicos para estos pacientes.

## 17. Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733.
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1 [online]. 2020. Accessed at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>.
3. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med.* 2020;14:126–135.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): situation report, 51 [online]. 2020. Accessed at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>.
5. Dirección General de Epidemiología. Aviso Epidemiológico Enfermedad COVID-19 Por SARS-CoV-2 (Actualización) [online]. Accessed at: <https://www.gob.mx/salud/documentos/aviso-epidemiologico-enfermedad-covid-19-por-sars-cov-2-actualizacion>. Accessed January 9, 2020.
6. Secretaría de Salud de México. Coronavirus COVID19 Comunicado Técnico Diario 05 de mayo de 2021 [online]. 2021 May. Accessed at: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/635400/Comunicado\\_Tecnico\\_Diario\\_COVID-19\\_2021.05.05.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/635400/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.05.05.pdf). Accessed May 5, 2021.
7. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1–4.

8. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol.* 2020;52:93-98.e2.
9. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline [online]. World Health Organization; 2023. Accessed at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372288/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2-eng.pdf?sequence=1>.
10. Rengel KF, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Long-term Cognitive and Functional Impairments After Critical Illness: *Anesth Analg.* 2019;128:772–780.
11. Sakusic A, Rabinstein AA. Cognitive outcomes after critical illness: *Curr Opin Crit Care.* 2018;24:410–414.
12. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force, American Psychiatric Association Publishing. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 2017.
13. Honarmand K, Lalli RS, Priestap F, et al. Natural History of Cognitive Impairment in Critical Illness Survivors. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:193–201.
14. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369:1306–1316.

15. Sakusic A, Gajic O, Singh TD, et al. Risk Factors for Persistent Cognitive Impairment After Critical Illness, Nested Case-Control Study: Crit Care Med. 2018;46:1977–1984.
16. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. PloS One. 2021;16:e0247433.
17. García-Grimshaw M, Chiquete E, Jiménez-Ruiz A, et al. Delirium and Associated Factors in a Cohort of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. J Acad Consult-Liaison Psychiatry. 2022;63:3–13.
18. Li Z, Liu T, Yang N, et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. Front Med. 2020;14:533–541.
19. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. JAMA Neurol. 2020;77:1018–1027.
20. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. Nat Rev Neurol. 2020;16:636–644.
21. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. Front Immunol. 2020;11:1708.

22. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:194–209.
23. Hariri LP, North CM, Shih AR, et al. Lung Histopathology in COVID-19 as Compared to SARS and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest.* 2021;159:73–84.
24. Salazar-Orellana JLI, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, et al. Detection of Pulmonary Shunts by Transcranial Doppler in Hospitalized Non-mechanically Ventilated Coronavirus Disease-19 Patients. *Rev Investig Clínica.* 2021;73:5638.
25. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:170.
26. Lersy F, Willaume T, Brisset J-C, et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. *J Neurol.* Epub 2020 Nov 21.
27. Tristán-Samaniego DP, Chiquete E, Treviño-Frenk I, et al. COVID-19-related diffuse posthypoxic leukoencephalopathy and microbleeds masquerades as acute necrotizing encephalopathy. *Int J Neurosci.* Epub 2020 Dec 30.:1–6.
28. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382:2268–2270.

29. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PloS One*. 2020;15:e0239570.
30. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun - Health*. 2020;9:100163.
31. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100484.
32. García-Grimshaw M, Chirino-Pérez A, Flores-Silva FD, et al. Critical role of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis. *Neurol Sci*. 2022;43:2217–2229.
33. Latronico N, Peli E, Calza S, et al. Physical, cognitive and mental health outcomes in 1-year survivors of COVID-19-associated ARDS. *Thorax*. Epub 2021 Sep 29.:thoraxjnl-2021-218064.
34. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, et al. Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *J Intern Med*. Epub 2021 Sep 26.

35. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:1078–1085.
36. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bonifacio A, Raimondi C, Manes F. Validación de la versión en español del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R). *Neurología*. 2011;26:351–356.
37. Sousa L, Vivas L. Valores normativos del Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) para población con bajo nivel socioeducativo. *Neurol Argent*. 2017;9:219–224.
38. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Palacios-García AA, Samudio-Cruz A, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA. Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47:237–243.
39. Morales González JM, González-Montalvo JI, Del Ser Quijano T, Bermejo Pareja F. [Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly]. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1992;55:262–266.
40. Forcano García M, Perlado Ortiz De Pinedo F. Deterioro cognitivo: uso de la versión corta del Test del Informador (IQCODE) en consultas de geriatría. *Rev Esp Geriatría Gerontol*. 2002;37:81–85.

41. Galindo O, Benjet C, Juárez García F, et al. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) en una población de pacientes oncológicos mexicanos. *Salud Ment.* 2015;38:253–258.
42. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, García-Alanis M, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Validation in Mexican Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:477–482.
43. Durón Figueroa R. Adaptación de la Lista Checable de Trastorno por Estrés Postraumático para DSM-5 en Población Mexicana. *Acta Investig Psicológica.* 2019;9:26–36.
44. Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *J Am Stat Assoc.* 1927;22:209–212.
45. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:1201–1208.
46. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020;8:816–821.
47. Del Brutto OH, Rumba DA, Recalde BY, Mera RM. Cognitive sequelae of long COVID may not be permanent: A prospective study. *Eur J Neurol.* Epub 2021 Dec 16.

48. Qin Y, Wu J, Chen T, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *J Clin Invest*. 2021;131:147329.
49. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:567–568.
50. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PloS One*. 2021;16:e0246590.
51. Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:510.
52. Desideri G, Bocale R. Correlation between cardiovascular risk factors and cognitive decline. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23:E73–E76.
53. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020;77:1373–1381.
54. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord*. 2008;106:1–27.
55. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1249–1258.

56. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med.* 2020;46:837–840.
57. Ross AJ, Medow MS, Rowe PC, Stewart JM. What is brain fog? An evaluation of the symptom in postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2013;23:305–311.
58. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol.* Epub 2021 Oct 24.:jmv.27404.

## 18. Anexos

### Anexo 1. Examen cognitivo de Addenbrooke revisado.

#### 1. ORIENTACIÓN

<b>Orientación temporal</b>	Año: <input type="text"/>	Estación: <input type="text"/>	Mes: <input type="text"/>	Fecha: <input type="text"/>	Día: <input type="text"/>	<b>Total</b> /5
<b>Orientación espacial</b>	País: <input type="text"/>	Ciudad: <input type="text"/>	Barrio: <input type="text"/>	Lugar: <input type="text"/>	Piso: <input type="text"/>	<b>Total</b> /5

\*Dar tolerancia de hasta +/- 2 para fecha y piso. Si menciona la estación que acaba de finalizar, preguntar: ¿Qué otra puede ser?

#### 2. ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN

"Voy a decir 3 palabras y quiero que las repita cuando termine de decirlas: PELOTA, BANDERA, ÁRBOL" **Intentos** **Total** /3

"Ahora necesito que me diga cuánto es 100 menos 7, a lo que le resulte le resta 7 y así sucesivamente hasta que le pida parar"

(100 - 7)

93

86

79

72

65

"Ahora necesito que deletree la palabra MUNDO en sentido inverso (o al revés)" **Total** /5

O

D

N

U

M

\*Calificar el mejor desempeño entre cualquiera de las dos pruebas.

#### 3. MEMORIA

**MEMORIA DE TRABAJO** "¿Podría mencionar las 3 palabras que le pedí que repitiera y recordara?" **Total** /3

**MEMORIA ANTERÓGRADA** "Voy a decirle el nombre de una persona y su dirección. Lo haremos 3 veces para que pueda aprenderlo. Luego se lo volveré a preguntar." **Total** /7

	Luis Martínez	Belisario Domínguez	420	Villahermosa	Tabasco
Intento 1	<input type="text"/> /2	<input type="text"/> /2	<input type="text"/> /1	<input type="text"/> /1	<input type="text"/> /1
Intento 2	<input type="text"/> /2	<input type="text"/> /2	<input type="text"/> /1	<input type="text"/> /1	<input type="text"/> /1
Intento 3	<input type="text"/> /2	<input type="text"/> /2	<input type="text"/> /1	<input type="text"/> /1	<input type="text"/> /1

\*Si el paciente repite junto al examinador, detenerlo hasta que haya terminado este último. Otorgar un punto por cada elemento recordado correctamente, tal como se exhibe arriba. Luego del primer intento, se debe repetir las instrucciones y realizar el ejercicio dos veces exactamente de la misma manera. Registrar la puntuación en cada intento.

**MEMORIA RETRÓGRADA Y SEMÁNTICA** “¿Podría decirme el nombre completo de los siguientes personajes?”

Total /4

"Nombre del presidente actual del país"

C

"Nombre del gobernador o jefe de gobierno de la entidad federativa"

C

"Nombre del presidente actual de los Estados Unidos"

C

"Nombre del presidente de los Estados Unidos asesinado en la década de 1960"

C

\*Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta y registre los errores. Si sólo dice el apellido también se puntúa como correcto.

**4. FLUIDEZ VERBAL**

"Voy a decirle una letra del abecedario y usted deberá mencionar la mayor cantidad de palabras que pueda que inicien con esa letra, pero no deben ser nombres propios de personas o lugares. Tiene un minuto, la letra es P."

Total

**Fonológica**

&gt;17

7

14-17

6

11-13

5

8-10

4

6-7

3

4-5

2

3

2

&lt;3

0

Total /7

"Ahora nombre todos los seres vivos del reino animal que pueda, los nombres pueden comenzar con cualquier letra. Tiene un minuto."

Total

**Semántica**

&gt;21

7

17-21

6

14-16

5

11-13

4

9-10

3

7-8

2

5-6

2

&lt;5

0

Total /7

\*Registrar el número total de respuestas, otorgar un punto por cada respuesta correcta y excluir las palabras repetidas. Utilizar puntaje escalado (0-7 puntos) empleando la tabla como se muestra anteriormente. En el ejercicio fonológico se debe mencionar la letra "P" hasta el final de las instrucciones.

**5. LENGUAJE****COMPRESIÓN "A"**

"Ahora haga lo que dice aquí en las letras más grandes:"

Total /1

# CIERRE LOS OJOS

**COMPRENSIÓN "B"** Dar al paciente un papel y pedirle que siga las instrucciones. Otorgar un punto por cada orden correctamente realizada.

Total /3

"Tome este papel con su mano derecha."	C
"Dóblelo por la mitad."	C
"Póngalo en el suelo."	C

**ESCRITURA** "Piense en un enunciado que exprese una acción que alguien esté realizando y escríbalo aquí:"

Total /1

**REPETICIÓN (palabras)** "Repita después de mí cada una de las siguientes palabras que le voy a leer:"

Total /2

"Hipopótamo"	C
"Excentricidad"	C
"Ininteligible"	C
"Estadístico"	C

\*Puntúe 2 si están todas correctas; 1 si fueron tres correctas y 0 si solo se leyeron correctas dos o menos.

**REPETICIÓN (frases)** "Ahora repita después de mí cada una de las siguientes frases que le voy a leer:"

Total /2

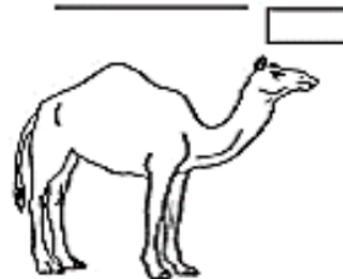
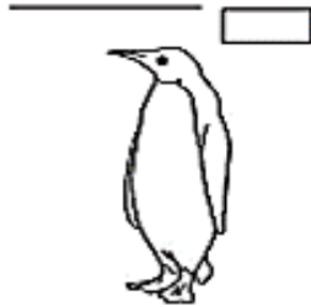
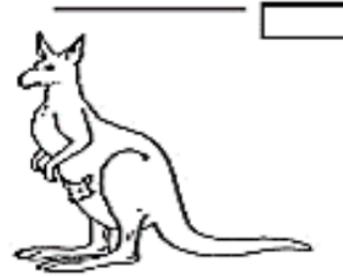
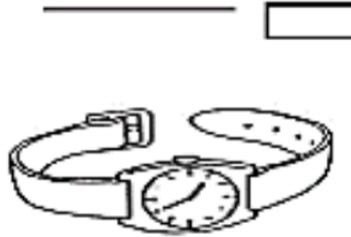
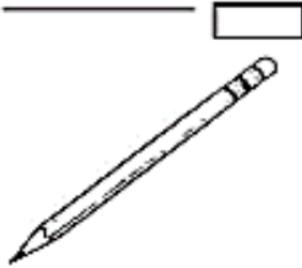
"El flan tiene fresas y frambuesas."	C
"La orquesta tocó y la audiencia la aplaudió."	C

\*Pedir al sujeto repita cada una de las siguientes frases después de mí. Permitir una sola repetición.

**DENOMINACIÓN**

Mostrar al sujeto los 12 siguientes dibujos y pedirle que nombre cada uno de ellos.

Total /12

**COMPRENSIÓN "C"**

Pida al paciente que señale las imágenes que se relacionan con los siguientes conceptos:

Total /4

"Señale cuál se relaciona con la realeza."

 C

"Señale cuál se relaciona con el desierto."

 C

"Señale cuál se relaciona con el polo sur."

 C

"Señale cuál se relaciona con la navegación."

 C

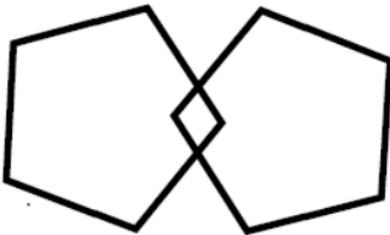
Inimaginable  
Parterre  
Consuetudinario  
Hipnótico  
Deslindar

\*Mostrar al paciente cada palabra. Otorgar un punto si todas las palabras son leídas correctamente.

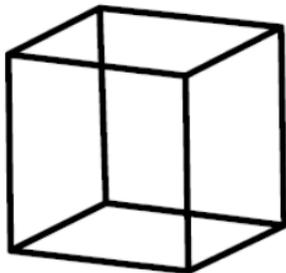
## 6. HABILIDADES VISUOESPACIALES

### FIGURAS SEMICOMPLEJAS

"Copie al lado cada una de las siguientes imágenes."



C /1



C /1

**RELOJ**

"Ahora dibuje un reloj con todos sus números y las agujas indicando las 10:05 h."

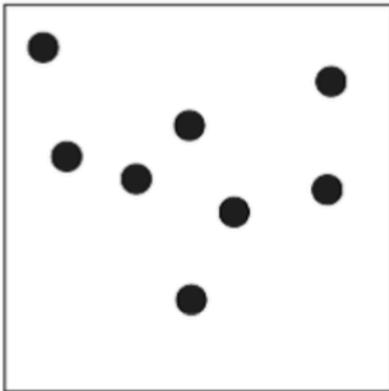
Total /5

\*Otorgue 1 punto por el círculo correcto, por la numeración correcta (0 a 2 puntos) y por la posición correcta de las manecillas (0 a 2 puntos).

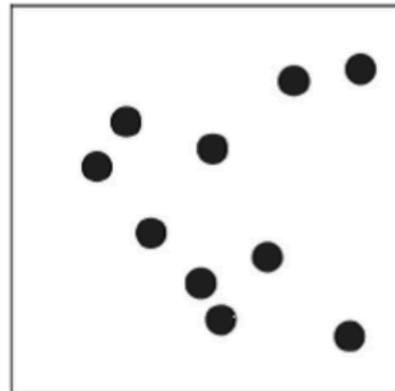
**PUNTOS** "Ahora sin usar sus dedos, tan solo con la vista, diga cuantos puntos ve dentro de cada cuadro"

Total /4

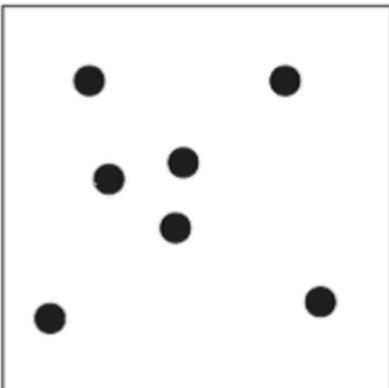
C /1



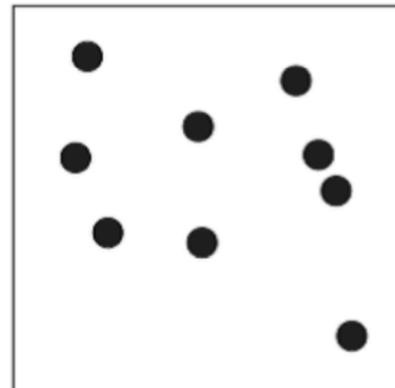
C /1



C /1



C /1



**LETRAS**

"Ahora dígame qué imágenes son estas para Ud."

**Total** /4

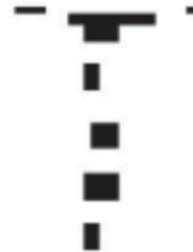
C /1



C /1



C /1



C /1

**3. MEMORIA****MEMORIA DIFERIDA** "¿Puede decirme el nombre de la persona y la dirección que le pedi grabarse?."**Total** /7

Luis Martínez

Belisario Domínguez

420

Villahermosa

Tabasco

C /2

C /2

C /1

C /1

C /1

**MEMORIA DIFERIDA (evocación)** "Ahora le voy a ayudar dando pistas de los datos que no acertó."**Total** /5**Opciones**

Luis Ramírez	<b>Luis Martínez</b>	Luis González
Pedro Domínguez	Pablo Domínguez	<b>Belisario Domínguez</b>
240	<b>420</b>	424
Vistahermosa	<b>Villahermosa</b>	Tierra hermosa
<b>Tabasco</b>	Tamaulipas	Chiapas

\*Este ejercicio solo debe realizarse si el paciente no recordó todos los ítems en el ejercicio anterior. Si todos los ítems fueron recordados correctamente, no realice este ejercicio y puntúe cinco. Si solo una parte fue recordada anteriormente comience marcando los datos recordados.

## Anexo 2. Cuestionario del informante sobre deterioro cognitivo en el anciano.

### CUESTIONARIO DEL INFORMANTE SOBRE DETERIORO COGNOSCITIVO EN EL ANCIANO VERSION CORTA

*Short Form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (S-IQCODE)*

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años

¿Es usted el cuidador primario?  Si  No

¿Cual es su relación con el paciente?  Espos(a)  Hijo(a)  Nieto(a)  Otro familiar  No soy familiar

Instrucciones: Necesitamos que nos informe cómo era su familiar (o amigo) hace 10 años y compare su estado actual. A continuación, le proponemos una lista de acciones en las cuales interviene el intelecto, la memoria e inteligencia. <b>Le pedimos que nos diga si la persona ha mejorado, está igual o está peor que hace 10 años.</b>	Ha mejorado mucho	Ha mejorado poco	Apenas ha cambiado	Ha empeorado un poco	Ha empeorado mucho
1. Recuerda cosas relacionadas con sus familiares y amigos (cumpleaños, ocupación, direcciones)					
2. Recuerda cosas que han pasado recientemente					
3. Recuerda conversaciones recientes pocos días después					
4. Recuerda su dirección y número de teléfono					
5. Recuerda en qué día y mes estamos hoy					
6. Recuerda dónde guarda usualmente las cosas					
7. Recuerda dónde encontrar las cosas que han sido guardadas en un lugar distinto al usual					
8. Sabe cómo utilizar máquinas de uso doméstico (licuadora, TV, radio)					
9. Aprende a utilizar nuevas máquinas de uso doméstico					
10. En general aprende cosas nuevas					
11. Sigue la historia de un libro o de una telenovela					
12. Toma decisiones en asuntos de la vida diaria					
13. Maneja el dinero para sus compras					
14. Maneja asuntos financieros (cobro de pensión, trámites bancarios)					
15. Resuelve cálculos matemáticos sencillos relacionados con la vida diaria. (porciones adecuadas de comida)					
16. Usa su inteligencia para entender qué está pasando y razona las cosas					

#### Análisis

Mucho mejor = 1, Un poco mejor = 2, No ha cambiado mucho = 3, Un poco peor = 4, Francamente peor = 5

Puntaje ajustado: Puntaje total/16. Puntaje ajustado  $\geq 3.5$  se considera positivo

**Puntaje total:** puntos

**Tamizaje positivo:**  Si  No

**Puntaje ajustado:** puntos

**Referencia:** Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med* 1994;24:145-153.

### Anexo 3. Escala de depresión y ansiedad hospitalaria.

---

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

---

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

---

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

---

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto

---

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

---

D.3. Me siento alegre:

3. Nunca
2. Muy pocas veces
1. En algunas ocasiones
0. Gran parte del día

---

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

0. Siempre
1. A menudo
2. Raras veces
3. Nunca

---

D.4. Me siento lento/a y torpe:

3. Gran parte del día
2. A menudo
1. A veces
0. Nunca

---

A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:

0. Nunca
1. Sólo en algunas ocasiones
2. A menudo
3. Muy a menudo

---

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

3. Completamente
2. No me cuido como debería hacerlo
1. Es posible que no me cuide como debiera
0. Me cuido como siempre lo he hecho

---

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

3. Realmente mucho
2. Bastante
1. No mucho
0. En absoluto

---

D.6. Espero las cosas con ilusión:

0. Como siempre
1. Algo menos que antes
2. Mucho menos que antes
3. En absoluto

---

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

3. Muy a menudo
2. Con cierta frecuencia
1. Raramente
0. Nunca

---

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

0. A menudo
1. Algunas veces
2. Pocas veces
3. Casi nunca

## Anexo 4. Checklist para trastorno por estrés postraumático.

**Instrucciones:** A continuación hay una lista de problemas que a veces tienen las personas en respuesta a una experiencia muy estresante. Por favor, lea cada problema cuidadosamente y luego circule uno de los números a la derecha para indicar cuánto le molestó ese problema durante el pasado mes.

<b>Durante el pasado mes, ¿cuánta molestia ha sentido por:</b>	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Bastante</b>	<b>Extremadamente</b>
1. recuerdos repetidos, perturbadores e indeseados sobre la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
2. sueños repetidos y perturbadores sobre la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
3. sentir o actuar repentinamente como si la experiencia estresante estuviera sucediendo nuevamente ( <i>como si estuviera reviviéndola</i> )?	0	1	2	3	4
4. sentirse muy angustiado cuando algo le hizo recordar la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
5. tener reacciones físicas intensas cuando algo le hizo recordar la experiencia estresante ( <i>por ejemplo, latidos cardíacos muy fuertes, problemas para respirar, sudoración</i> )?	0	1	2	3	4
6. evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos relacionados con la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
7. evitar claves o recordatorios externos de la experiencia estresante ( <i>por ejemplo, personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos o situaciones</i> )?	0	1	2	3	4
8. dificultad para recordar partes importantes de la experiencia estresante?	0	1	2	3	4
9. tener creencias negativas fuertes acerca de sí mismo, de otras personas o del mundo ( <i>por ejemplo, tener pensamientos como: soy malo, hay algo en mí que está muy mal, no se puede confiar en nadie, el mundo es completamente peligroso</i> )?	0	1	2	3	4
10. culparse a sí mismo o a otros por la experiencia estresante, o por lo que sucedió después de ésta?	0	1	2	3	4
11. tener sentimientos negativos intensos, como miedo, terror, ira, culpa o vergüenza?	0	1	2	3	4
12. pérdida de interés en actividades que antes disfrutaba?	0	1	2	3	4
13. sentirse distante o enajenado de otras personas?	0	1	2	3	4
14. dificultad para sentir emociones positivas ( <i>por ejemplo, ser incapaz de sentir alegría o sentimientos de amor por las personas cercanas a usted</i> )?	0	1	2	3	4
15. irritabilidad, explosiones de rabia o actuar agresivamente?	0	1	2	3	4
16. tomar demasiados riesgos o hacer cosas que pudieron haberle causado daño?	0	1	2	3	4
17. estar "extremadamente alerta", o vigilante, o en guardia?	0	1	2	3	4
18. sentirse muy nervioso o sobresaltarse fácilmente?	0	1	2	3	4
19. tener dificultad para concentrarse?	0	1	2	3	4
20. tener dificultad para dormirse o mantener el sueño?	0	1	2	3	4