



**Universidad Autónoma de Querétaro**

**Facultad de Química**

**Estudio exploratorio de los factores asociados al desarrollo de  
deterioro cognitivo vinculado a primoinfección de COVID-19**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestra en Química Clínica Diagnóstica

Presenta

QFB. Ana Laura Vega Rodríguez

Dirigido por:

Dra. Karla Isabel Lira De León

Querétaro, Qro a Diciembre de 2024

La presente obra está bajo la licencia:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

### Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

### Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



**SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

### Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



**Universidad Autónoma de Querétaro**

**Facultad de Química**

**Maestría en Química Clínica Diagnóstica**

**Estudio exploratorio de los factores asociados al desarrollo de  
deterioro cognitivo vinculado a primoinfección de COVID-19**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestra en Química Clínica Diagnóstica

**Presenta**

QFB. Ana Laura Vega Rodríguez

**Dirigido por:**

Dra. Karla Isabel Lira De León

Dra. Karla Isabel Lira De León

**Presidente**

Dr. Marco Antonio Meraz Ríos

**Secretario**

M.I.M. David Gustavo García Gutiérrez

**Vocal**

Dr. José Antonio Enciso Moreno

**Suplente**

Dra. Iza Fernanda Pérez Ramírez

**Suplente**

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Diciembre 2024

México

## **Dedicatoria**

A mi familia, que me enseñó el valor del esfuerzo y la constancia. Este trabajo es un reflejo de las lecciones que me han dado y de la confianza que siempre han depositado en mí.

## **Agradecimientos**

A mi papá, mi mamá y mi hermano, quienes, con su apoyo incondicional y aliento constante, han sido mi mayor fortaleza a lo largo de este camino. Su confianza en mí, sus palabras de ánimo y el ejemplo de su dedicación y esfuerzo me han inspirado a superar cada desafío y alcanzar esta meta. Este logro es tanto de ellos como mío, y su presencia en mi vida es, sin duda, mi mayor bendición.

A mi directora de tesis, la Dra. Karla Isabel Lira De León, por su invaluable guía, paciencia y apoyo a lo largo de este proceso. Su experiencia, disposición y compromiso no solo enriquecieron este trabajo, sino también mi desarrollo académico y personal. Estoy profundamente agradecida por la confianza que depositó en mí y por las enseñanzas que llevaré conmigo más allá de este proyecto.

Agradezco a quienes, desde su papel como docentes y formadores, contribuyeron a mi aprendizaje y crecimiento. Cada idea compartida, cada pregunta planteada y cada consejo ofrecido enriquecieron este proceso y me impulsaron a llegar hasta aquí.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría.

## **Índice general**

Contenido	Página
<b>Índice general</b>	<b>i</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>iv</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>v</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>vi</b>
<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>Declaración de responsabilidad del estudiante</b>	<b>3</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>4</b>
1.1 Planteamiento del problema	5
1.2 Justificación	7
<b>2 Antecedentes</b>	<b>10</b>
2.1 Deterioro cognitivo	10
2.1.1 Definición, clasificación y epidemiología	10
2.1.2 Diagnóstico	12
2.2 COVID-19 y SARS-CoV-2	18
2.2.1 Epidemiología	18
2.2.2 SARS-CoV-2	18
2.2.3 Variantes de SARS-CoV-2	20
2.2.4 Síntomas y clasificación de gravedad	21
2.2.5 Diagnóstico	22
2.2.6 Tratamiento	23
2.2.7 Comorbilidades más frecuentes	23
2.2.8 Vacunas contra COVID-19, clasificación y uso en México	24
2.2.9 Secuelas de COVID-19	26

2.3	Deterioro cognitivo posterior a infección por COVID-19	30
2.3.1	Mecanismos conocidos	30
2.3.2	Posibles factores asociados a secuelas de COVID-19	35
2.3.3	Prueba MoCA y deterioro cognitivo como secuela de COVID-19	38
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	<b>42</b>
3.1	General	42
3.2	Particulares	42
3.3	Profesionalizantes	42
<b>4</b>	<b>Metodología</b>	<b>43</b>
4.1	Diseño	43
4.1.1	Definición del Universo	43
4.1.2	Tamaño de muestra	43
4.1.3	Definición de las unidades de observación	43
4.1.4	Grupo control	44
4.1.5	Criterios de inclusión	44
4.1.6	Criterios de exclusión	44
4.1.7	Criterios de eliminación	45
4.1.8	Definición de variables y unidades de medida	45
4.1.9	Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información	45
4.2	Procedimientos	46
4.2.1	Aspectos éticos	46
4.2.2	Reclutamiento de participantes	47
4.2.3	Obtención de información	47
4.2.4	Análisis estadístico	48
<b>5</b>	<b>Resultados y discusión</b>	<b>49</b>
5.1	Hallazgos en reclutamiento	49

5.2	Características Demográficas y Clínicas de los Participantes	51
5.3	Asociación entre COVID-19 y Deterioro Cognitivo	58
5.4	Influencia de Variables en el Deterioro Cognitivo	59
5.4.1	Comorbilidades y su relación con el deterioro cognitivo	60
5.5	Limitaciones del estudio	68
<b>6</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>Referencias</b>	<b>72</b>
	<b>Anexo 1: Aviso de reclutamiento</b>	<b>105</b>
	<b>Anexo 2: Formato de cribado</b>	<b>106</b>
	<b>Anexo 3: Consentimiento informado</b>	<b>112</b>
	<b>Anexo 4: Guion de consentimiento informado</b>	<b>117</b>
	<b>Anexo 5: Guion para confirmación de participación por parte del familiar</b>	<b>119</b>
	<b>Anexo 6: Revocación del consentimiento</b>	<b>121</b>
	<b>Anexo 7: Cuestionario</b>	<b>122</b>
	<b>Anexo 8: Test MoCA-T</b>	<b>131</b>
	<b>Anexo 9: PHQ-9</b>	<b>138</b>



## Índice de tablas

Contenido	Página
Tabla 1. Áreas afectadas según origen del trastorno neurocognitivo.	11
Tabla 2. Criterios para trastornos neurocognitivo mayor y leve.	12
Tabla 3. Detección del deterioro cognitivo.	14
Tabla 4. Evaluación neuropsicológica por áreas.	15
Tabla 5. Clasificación de gravedad en México.	22
Tabla 6. Vacunas autorizadas para uso de emergencia en México.	24
Tabla 7. Distintas nomenclaturas para las secuelas de COVID-19.	27
Tabla 8. Estudios de deterioro cognitivo después de COVID-19 en los cuáles usaron MoCA.	39
Tabla 9. Definición de unidades de observación.	43
Tabla 10. Características de la variable.	45
Tabla 11. Prevalencia de grupos de estudio	53
Tabla 12. Gravedad en primoinfección.	53
Tabla 13. Deterioro cognitivo en los grupos de estudio.	57
Tabla 14. Prueba de chi cuadrado de primoinfección y deterioro cognitivo.	58
Tabla 15. Resumen de p obtenidas en las diferentes variables estudiadas.	60

## Índice de figuras

Contenido	Página
Figura 1. Solapamiento en el Continuum del rendimiento cognitivo.	10
Figura 2. Algoritmo de subtipos de deterioro cognitivo leve.	17
Figura 3. Clasificación taxonómica de SARS-CoV-2.	19
Figura 4. Estructura del SARS-CoV-2.	20
Figura 5. Secuelas observadas de COVID-19 por sistema.	29
Figura 6. Mecanismos hipotéticos de la patogénesis prolongada de COVID-19.	30
Figura 7. Control inmune de infecciones virales.	32
Figura 8. Mecanismos para neurodegeneración por COVID-19.	34
Figura 9. Criterios de exclusión cumplidos y criterios de inclusión no cumplidos.	49
Figura 10. Síntomas más frecuentes en los 119 individuos.	51
Figura 11. Género.	52
Figura 12. Escolaridad.	52
Figura 13. Comorbilidades observadas en el estudio.	55
Figura 14. Estimación de la posible variante del virus en el grupo de COVID-19.	56
Figura 15. Número de reinfecciones.	56
Figura 16. Hipertensión y su efecto en el cerebro a nivel de los pequeños vasos sanguíneos.	62
Figura 17. Mecanismos que relacionan la obesidad y la demencia.	63
Figura 18. Propuestas sobre cómo se relacionan la diabetes y el deterioro cognitivo.	64
Figura 19. Mecanismos propuestos que contribuyen al daño neuronal en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	65
Figura 20. Mecanismo de los fenotipos neurológicos asociados al asma y su relación con el sistema neurológico.	66

## Abreviaturas

<i>ACE2</i>	Receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2
<i>DSM-5</i>	Quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
<i>DCL</i>	Deterioro cognitivo leve
<i>COVID-19</i>	Enfermedad por coronavirus de 2019
<i>18F-FDG</i>	Fluorodesoxiglucosa
<i>IC</i>	Intervalo de confianza
<i>MERS-CoV</i>	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
<i>MoCA</i>	Evaluación Cognitiva Montreal
<i>MMSE</i>	Miniexamen del estado mental
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>PET</i>	Tomografía de emisión de positrones
<i>SARS-CoV</i>	Coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo
<i>SARS-CoV-2</i>	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
<i>SpO2</i>	Saturación de oxígeno

## Resumen

El virus SARS-CoV-2 es el causante de la enfermedad COVID-19 y se ha observado que puede generar efectos a largo plazo en las personas infectadas que desarrollan la enfermedad. Entre los síntomas identificados se encuentran la fatiga, el dolor de cabeza y los trastornos de atención. No obstante, es importante destacar que se están investigando en profundidad otras posibles secuelas. En México, desafortunadamente se han publicado escasos estudios sobre los síntomas persistentes, reportando con mayor prevalencia fatiga, cansancio, debilidad, opresión torácica y tos mientras que existe limitada información sobre estudios enfocados en las alteraciones de la función cognitiva. Los hallazgos encontrados hasta el momento provienen de datos publicados en otras poblaciones, donde se puede mencionar como ejemplo un estudio realizado en Italia, en el que 22 % de los participantes presentó deterioro cognitivo leve-severo según la prueba Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) a los 3 meses posteriores a la infección. Por lo que el objetivo de este estudio fue explorar los factores potencialmente asociados con el desarrollo de deterioro cognitivo en individuos adultos que presentaron primoinfección de COVID-19. Para ello, se desarrolló un estudio observacional y transversal con 15 individuos que presentaron primoinfección por COVID-19 y 11 que no reportaron pruebas positivas de COVID-19. Mediante un cuestionario, se conocieron las características clínicas y demográficas, de esta forma con la información recolectada, se realizaron pruebas estadísticas que incluyeron la determinación de la normalidad, la asociación entre gravedad, la presencia de deterioro cognitivo y posibles variables relacionadas. Al analizar la asociación entre la primoinfección y el deterioro cognitivo mediante la prueba MoCA, se identificó una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, esta asociación se observó únicamente en el grupo control, posiblemente influida por diferencias educativas y estrés cognitivo. Los hallazgos obtenidos proporcionan una base para diseñar estudios más amplios y detallados, que incluyan herramientas avanzadas de evaluación y un enfoque longitudinal, con el fin de profundizar en las secuelas cognitivas de la primoinfección por COVID-19 en la población mexicana.

Palabras clave: COVID-19, deterioro cognitivo, estudio exploratorio, secuelas

## **Abstract**

The SARS-CoV-2 virus is the cause of the COVID-19 disease and it has been observed that it can generate long-term effects in infected people who develop the disease. Among the symptoms identified are fatigue, headache and attention disorders. However, it is important to note that other possible sequels are being investigated in depth. In Mexico, unfortunately, few studies have been published on persistent symptoms, reporting the highest prevalence of fatigue, tiredness, weakness, chest tightness and cough, while there is limited information on studies focused on alterations in cognitive function. The findings found so far come from data published in other populations, where we can mention as an example a study conducted in Italy, in which 22 % of the participants presented mild-severe cognitive impairment according to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test at 3 months after infection. Therefore, the objective of this study was to explore the factors potentially associated with the development of cognitive impairment in adult individuals who presented primary infection with COVID-19. For this purpose, an observational and cross-sectional study was conducted with 15 individuals who had primary infection with COVID-19 and 11 who did not report positive COVID-19 tests. Through a questionnaire, the clinical and demographic characteristics were known, thus with the information collected, statistical tests were performed that included the determination of normality, the association between severity, the presence of cognitive impairment and possible related variables. When analyzing the association between primary infection and cognitive impairment using the MoCA test, a statistically significant relationship was identified ( $p < 0.05$ ). However, this association was observed only in the control group, possibly influenced by educational differences and cognitive stress. The findings obtained provide a basis for designing larger and more detailed studies, including advanced assessment tools and a longitudinal approach, in order to delve deeper into the cognitive sequelae of primary COVID-19 infection in the Mexican population.

Keywords: COVID-19, cognitive impairment, exploratory study, sequel

### **Declaración de responsabilidad del estudiante**

Declaro que los datos propios obtenidos en esta investigación fueron generados durante el desarrollo de mi trabajo de tesis de forma ética y que reporto detalles necesarios para que los resultados de esta tesis sean reproducibles en eventuales investigaciones futuras.

Finalmente, este manuscrito de tesis es un trabajo original en cual se declaró y dio reconocimiento a cualquier colaboración o cita textual presentadas en el documento.

## 1 Introducción

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), es una enfermedad causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que en 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como pandemia y hasta finales de 2020, se registraron aproximadamente 1.8 millones de muertes en todo el mundo (Cuéllar et al., 2022; Sharma et al., 2020). Tras la implementación de campañas de vacunación masiva, muchos países han sido testigos de disminuciones significativas en el número de nuevos casos y hospitalizaciones por COVID-19 (Stefanou et al., 2022).

El creciente número de sobrevivientes de COVID-19 ha evidenciado la posible presencia de secuelas prolongadas o tardías de la infección por SARS-CoV-2, que coloquialmente se denomina "*long-COVID*" siendo dicho término acuñado y difundido por primera vez a través de las redes sociales por pacientes que, ya durante los primeros meses de la pandemia, reconocieron un curso de la enfermedad más complejo que el descrito en los primeros informes de Wuhan (Stefanou et al., 2022). Esto se reflejó en que miles de pacientes presentaron síntomas heterogéneos y de desarrollo complicado que no fueron reconocidos comúnmente dentro de muchos canales de atención médica y políticas en los primeros meses de la pandemia (Callard & Perego, 2021). Por todo esto se ha considerado que el "*long-COVID*" podría ser un potencial problema de salud pública en ciernes, reflejándose en la inauguración de la clínica post Covid en el estado de Querétaro (Kuri González, 2022; Stefanou et al., 2022).

Teniendo esto en cuenta, se ha señalado que factores como la presencia de comorbilidades y la gravedad inicial de la infección desempeñan un papel crucial en la recuperación de los pacientes. Por ejemplo, se encontró que tener dos o más comorbilidades fue un factor determinante para la recuperación incompleta a los 6 meses del alta hospitalaria (Evans et al., 2021). Asimismo, se ha reportado que la gravedad de la COVID-19 se relaciona no solo con un mayor riesgo de complicaciones agudas, sino también con la gravedad de las manifestaciones

prolongadas de la enfermedad, como lo evidencian estudios que asocian la gravedad de la infección con las secuelas posteriores (Kamal et al., 2021). Estos hallazgos subrayan la necesidad de un enfoque integral para abordar las secuelas de la COVID-19, particularmente aquellas de índole neurológica, las cuales han sido observadas desde la fase aguda de la enfermedad y podrían tener implicaciones a largo plazo.

### **1.1 Planteamiento del problema**

Durante la fase aguda de la enfermedad COVID-19 se han reportado, a partir de un metaanálisis las siguientes manifestaciones neurológicas: mialgia (22.2, intervalo de confianza (IC) 95 %, 17.2 - 28.1 %), alteración del gusto (19.6, IC 95 %, 3.8 - 60.1 %), alteración del olfato (18.3, IC 95 %, 15.4 - 76.2 %), cefalea (12.1, IC 95 %, 9.1 - 15.8 %), mareos (11.3, IC 95 %, 8.5 - 15.0 %) y encefalopatía (9.4, IC 95 %, 2.8 - 26.6 %) (Yassin et al., 2021). Siendo esta última, no solo un indicador de severidad, sino un diagnóstico en sí mismo, que podría predisponer o ser una señal temprana de otras alteraciones neuropsiquiátricas o neurodegenerativas observadas durante el seguimiento de estos pacientes que cursaron con COVID-19 (Taquet et al., 2021).

Desafortunadamente aún no se conocen del todo los efectos a largo plazo que pueden presentar los sobrevivientes del COVID-19, así como los factores asociados a ellos. Se sabe que el virus se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que están presentes en las células del sistema gastrointestinal, endoteliales arteriales y venosas, músculo liso, del corazón, los riñones lo que convierte estos órganos en objetivos y resultar en manifestaciones patológicas críticas y la posterior insuficiencia orgánica múltiple la cual se suele caracterizar por insuficiencia pulmonar aguda, insuficiencia hepática aguda, lesión renal aguda, enfermedades cardiovasculares y también por un amplio espectro de anomalías hematológicas y trastornos neurológicos (Donoghue et al., 2000; Hamming et al., 2004; Harmer et al., 2002; Mokhtari et al., 2020; Salamanna et al., 2020).



En este contexto, la literatura científica ha comenzado a explorar los factores que podrían predisponer a secuelas a largo plazo o afectar la calidad de vida de los sobrevivientes. Un reflejo de ello es que en un meta-análisis se encontraron 9 estudios en los cuales las comorbilidades preexistentes se asociaron con síntomas del síndrome post-COVID-19 o disminución de la calidad de vida (Ceban et al., 2022). Estos resultados refuerzan la importancia de estudiar los factores individuales en el desarrollo de secuelas prolongadas.

Respecto a los estudios sobre las secuelas del COVID-19 en México existen pocas investigaciones al respecto, sin embargo, los resultados reportados son similares a los publicados en estudios realizados en otros países (Gutiérrez Bautista et al., 2021). En el estado de Puebla se realizó un estudio descriptivo observacional con 50 pacientes, en el cual se determinó que 84 % de los participantes presentó síntomas persistentes 30 días después de la infección aguda como fatiga (84 %), cansancio y debilidad (84 %), opresión torácica (80 %) y tos (60 %) (Herrera-García et al., 2020). En el estado de Zacatecas se realizó un estudio de casos y controles con 219 pacientes en el cual se encontró que existe un riesgo relativo de dos a 33 veces más elevado para desarrollar síntomas persistentes como disnea (dificultad para respirar), náusea y anosmia (pérdida total del olfato) (Galván-Tejada et al., 2020).

En lo que respecta a secuelas directamente relacionadas con la función cognitiva la información que se conoce es principalmente de estudios realizados en otras poblaciones. Se tiene como ejemplo un estudio multicéntrico prospectivo realizado en Alemania con 969 pacientes en el que el 26 % de los pacientes tenían deterioro cognitivo leve y el 1 % moderado esto 6 meses después de la infección aguda (Hartung et al., 2022). En países europeos como Italia o Francia se han realizado cohortes prospectiva utilizando la prueba MoCA para determinar el deterioro cognitivo de los participantes de dichos estudios, en México solo se encontraron, primero un ePoster donde se utilizó esta prueba para detectar el deterioro cognitivo después de tres meses en pacientes con COVID-19 aunque no

se realizó ninguna asociación o correlación con ninguna variable y lo más relevante fueron los puntajes y áreas más afectadas (Ceban et al., 2022; “ePosters”, 2021). En este poster los resultados que reportaron fueron que la edad media de la cohorte fue de 52 años, 145 pacientes (59.9%) refirieron deterioro cognitivo por sí mismos o por sus familiares. 171 (70.6%) pacientes tenían menos de 12 años de escolaridad; tres pacientes ya presentaban quejas cognitivas previas; se encontró bradicinesia en dos pacientes. La puntuación media en la prueba MoCA fue de 25.5; 37 pacientes obtuvieron entre 22 y 14 puntos, y cuatro pacientes obtuvieron menos de 12 puntos (“ePosters”, 2021). Y un segundo póster derivado de un proyecto en el cual se utilizó la prueba Minimental, que al igual que MoCA sirve para el cribado del deterioro cognitivo, en adultos mayores 6 meses después del alta del hospital encontrándose a partir de 107 pacientes, que tenían una mediana de edad de 70 años, el 54% fueron mujeres, con 9.2 años de escolaridad, la media del MMSE fue de 26.2 teniendo el 12% deterioro de la función cognitiva global, de los cuales el 14.3% fueron COVID-19 grave y el 11.4% con infección moderada. Los dominios cognitivos más afectados fueron la memoria episódica (43%) y la praxis constructiva (86%) en todos los pacientes, sin diferencia estadística para la gravedad de la infección (Mimenza et al., 2022).

Si bien estos estudios aportan datos iniciales, la falta de investigaciones exhaustivas sobre las secuelas cognitivas del COVID-19 en la población mexicana limita el desarrollo de intervenciones de salud pública específicas y adaptadas al contexto nacional. Este estudio tiene un enfoque exploratorio que busca identificar factores potencialmente asociados al deterioro cognitivo post-COVID-19, lo que podría servir como base para diseñar políticas de salud pública que respondan a las necesidades específicas de esta población.

## **1.2 Justificación**

Como se mencionó anteriormente solo se encontraron 2 estudios, que presentaron resultados en forma de póster, realizados en México que aborden la relación de COVID-19 y deterioro cognitivo, y actualmente, no se dispone de

estimaciones completas sobre los costos asociados a esta y otras secuelas del COVID-19 en el contexto nacional. Aunque no se han estimado los costos de las secuelas del COVID-19 en México, estudios previos sugieren que afecciones con características similares, como el síndrome de fatiga crónica, pueden generar gastos significativos, lo que subraya la carga potencial para los sistemas de salud pública (Cutler, 2022).

En el contexto internacional, un estudio realizado en Alemania identificó que la edad avanzada es un factor asociado con el deterioro cognitivo, un hallazgo que podría tener implicaciones importantes en la identificación de grupos vulnerables dentro de poblaciones afectadas por COVID-19 (Hartung et al., 2022). Estos hallazgos coinciden con investigaciones sobre otros factores, como la presencia de comorbilidades, que también influyen en la recuperación de los pacientes y en la aparición de síntomas post-COVID-19 (Ceban et al., 2022; Evans et al., 2021).

Algunos estudios han encontrado que 2 o más comorbilidades fue un factor para la no recuperación de los pacientes a los 6 meses de su alta hospitalaria (Evans et al., 2021). Por otra parte un metaanálisis de 9 estudios de comorbilidades preexistentes mostró una asociación entre síntomas del síndrome post-COVID-19 o disminución de la calidad de vida (Ceban et al., 2022). Además se han encontrado hallazgos sobre la relación entre la presencia de otras comorbilidades y la gravedad de la enfermedad, así como su relación con manifestaciones posteriores a la COVID-19 (Kamal et al., 2021).

Dado que las secuelas del COVID-19 son altamente heterogéneas, abarcando desde síntomas físicos, como dificultad respiratoria o cansancio, hasta síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad o dificultad para conciliar el sueño, y tiene un considerable impacto en la calidad de vida en algunos pacientes viéndose agravado por el hecho de que debido a su etiología multifactorial y no bien identificada, no existe tratamiento dirigido y eficaz (Carfi et al., 2020; Nalbandian et al., 2021; X. Wang et al., 2020).

Por otra parte, los resultados de otro estudio mostraron que el grupo de pacientes vacunados tenía un 29 % menos de riesgo de desarrollar una COVID prolongada en comparación con el grupo no vacunado (riesgo relativo = 0.71, IC 95 %, 0.58 - 0.87,  $p < 0.01$ ). La vacunación mostró su efecto protector en los pacientes vacunados con dos dosis (riesgo relativo = 0.83, IC 95 %, 0.74 - 0.94,  $p < 0.01$ ), pero no con una dosis (riesgo relativo = 0.83, IC 95 %, 0.65 - 1.07,  $p = 0.14$ ) (Gao et al., 2022).

En comparación con la ausencia de reinfección, la reinfección aportó riesgos adicionales de muerte (cociente de riesgos instantáneos = 2.17, IC 95 %, 1.93 - 2.45), hospitalización (cociente de riesgos instantáneos = 3.32, IC 95 %, 3.13 - 3.51) y secuelas que incluyen enfermedades pulmonares, trastornos cardiovasculares, hematológicos, diabetes, gastrointestinales, renales, de salud mental, musculoesqueléticos y neurológicos (Bowe et al., 2022).

Este estudio exploratorio busca identificar factores potencialmente asociados al deterioro cognitivo post-COVID-19 en la población mexicana, aportando datos iniciales que podrían servir como base para diseñar políticas de salud pública adaptadas a las características sociodemográficas del país. Al contribuir al conocimiento de las secuelas cognitivas en el contexto nacional, este trabajo establece un punto de partida para estudios futuros que puedan desarrollar estrategias de intervención y seguimiento en la atención post-COVID-19.

## 2 Antecedentes

### 2.1 Deterioro cognitivo

#### 2.1.1 Definición, clasificación y epidemiología

El deterioro cognitivo se define como una interrupción de alguna función cognitiva como la memoria y en México tiene una prevalencia del 7 % en adultos mayores (Mejía-Arango et al., 2007; Roy, 2013).

En el continuum del rendimiento cognitivo (Figura 1) se encuentran estadios diferentes, que incluyen:

- Alteración de memoria asociada a la edad: debido al envejecimiento cerebral se puede observar cierto grado de declive natural de funciones cognitivas como la memoria, las habilidades visuoespaciales y la velocidad de procesar información; la primera es la más evidente y la que más alarma social genera (Vera Cuesta et al., 2006)
- Deterioro cognitivo leve (DCL): describe el estado intermedio entre el funcionamiento cognitivo normal y la demencia (Hughes et al., 2013).
- Demencia: generalmente se diagnostica cuando el deterioro cognitivo adquirido es lo bastante grave que compromete el funcionamiento social y/o laboral (Hugo & Ganguli, 2014).

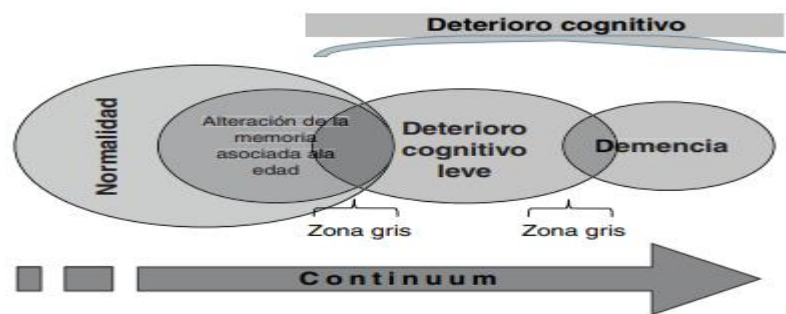


Figura 1. Solapamiento en el Continuum del rendimiento cognitivo (Montenegro Peña et al., 2012).

La quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) plantea modificaciones en los términos utilizados como sustituir la categoría Delirium, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos

por el término Trastornos neurocognitivos y cambiando los términos demencia por el de trastorno neurocognitivo mayor y el de DCL por trastorno neurocognitivo menor (Gutiérrez Rodríguez & Guzmán Gutiérrez, 2017).

El criterio que diferencia entre un trastorno neurocognitivo menor de uno mayor es que las dificultades cognitivas no deben afectar la capacidad del individuo para llevar a cabo las actividades de la vida diaria ya que en ese caso, se estaría hablando de un deterioro neurocognitivo mayor (González Palau et al., 2015).

El deterioro/déficit cognitivo se debe generalmente al daño en el tejido neuronal. Esto abarca daño a la sustancia gris, que incluye la corteza y el tálamo, los ganglios basales y la materia blanca, que incluye las envolturas de los axones de que conectan las zonas de la sustancia gris (Dhakal & Bobrin, 2023). Aunque también depende del origen del trastorno neurocognitivo (Tabla 1).

Tabla 1. Áreas afectadas según origen del trastorno neurocognitivo.

<b>Subtipos</b>	<b>Áreas afectadas</b>	<b>Referencia</b>
Debido a la enfermedad de Alzheimer	Atrofia cortical moderada que es más marcada en las cortezas de asociación multimodal y el lóbulo límbico. Las cortezas frontal y temporal. Cada vez se reconoce más la atrofia en las áreas corticales posteriores en el precúneo y la circunvolución del cíngulo posterior.	(DeTure & Dickson, 2019)
Vascular	Cerebral anterior bilateral, cerebral posterior, áreas de asociación o cuenca carotídea (frontal superior, parietal), ganglios basales y sustancia blanca frontal, sustancia blanca periventricular y ambos tálamos.	(Bowler, 2005)
Con cuerpos de Lewy	Corteza cerebral, córtex, hipocampo, mesencéfalo y sustancia negra, tronco cerebral, hipotálamo, corteza olfativa, médula espinal y sistema nervioso periférico.	(Fymat, 2019)
Debido a la enfermedad de Parkinson	Sustancia negra	(Dickson, 2012)
Frontotemporal	Degeneración de los lóbulos frontal y temporal	(Young et al., 2018)

Debido a lesión cerebral traumática	Depende qué áreas del cerebro se lesionen	(Instituto de Medicina, 2006)
Debido a infección por VIH	Lesiones grandes únicas o múltiples en la sustancia blanca y los lóbulos parieto-occipital y frontal son los más comúnmente afectados.	(Manji & Miller, 2004)
Debido a la enfermedad de Huntington	Los cuatro lóbulos cerebrales sufren un adelgazamiento de sus mantos corticales junto con una atrofia severa, y ha demostrado una pérdida neuronal específica de capa en varias áreas de la allocorteza y neocorteza cerebrales.	(Rüb et al., 2016)
Debido a enfermedad por priones	Cada cepa de priones tiene la capacidad de afectar áreas específicas del cerebro produciendo diferencias en los signos clínicos.	(Morales et al., 2007)

### 2.1.2 Diagnóstico

Según el DSM-5 se deben cumplir ciertos criterios para considerar que el paciente puede tener algún trastorno neurocognitivo mayor o leve (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios para trastornos neurocognitivo mayor y leve (Asociación Americana de Psiquiatría, 2016).

<b>Criterio</b>	<b>Trastorno neurocognitivo mayor</b>	<b>Trastorno neurocognitivo leve</b>
A	Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en: 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive	Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en: 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva, y

	significativo en una función cognitiva, y 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.	2. Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
B	Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).	Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).
C	Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.	Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
D	Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).	Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Identificar un deterioro cognitivo requiere una comparación del desempeño con algún nivel esperado de este parámetro. Esta comparación puede observarse de manera informal, considerándose entonces que es necesario que dicho individuo realice una consulta a un profesional de la salud para una investigación más exhaustiva (Roy, 2013). Para lo cual se pueden realizar algunas pruebas de detección o cribaje las cuales evalúan principalmente el rendimiento cognitivo global o un dominio sospechoso de alterarse con frecuencia en el DCL (Montenegro Peña et al., 2012) (Tabla 3).



Tabla 3. Detección del deterioro cognitivo.

Prueba.	Descripción.	Referencia
Listado de olvidos de la Escala de Deterioro Global de Reisberg.	Un listado de olvidos cotidianos y su relación con el deterioro es el que tenemos en la <i>Global Deterioration Scale</i> de Reisberg.	(Montenegro Peña et al., 2012)
MMSE de Folstein.	Se evalúa la orientación espacial, temporal, memoria inmediata, recuerdo diferido, atención, praxias, órdenes y lenguaje. Debe de tomarse en consideración el nivel de escolaridad ajustando en consecuencia el puntaje para los casos de personas analfabetas.	
Lista de palabras de Escala de Memoria Wechsler-III.	Se presentan 12 palabras en 4 ocasiones y se pide un recuerdo y reconocimiento demorado.	
Test 7 Minutos.	Incluye varios subtest: la orientación temporal de Benton que incluye las preguntas habituales de orientación más la hora actual, la fluidez semántica, el Test del Reloj (se dibuja un reloj con el fin de explorar la organización visuoespacial y funciones ejecutivas) y el subtest de memoria visual (se presentan 16 objetos para indagar denominación, recuerdo inmediato, y, tras unos segundos, recuerdo libre y recuerdo con pistas).	
Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage.	Con esta escala tenemos una valoración de la sintomatología depresiva, aunque nunca un diagnóstico pues este requiere el juicio de un profesional.	
Cuestionario de actividad funcional de Pfeifer.	El Cuestionario de Actividad funcional incluye actividades como saludar a personas conocidas, estar al corriente de las noticias del entorno, recordar las citas o días especiales como cumpleaños, etc.	

Test MoCA.	Evalúa las funciones ejecutivas, la capacidad visuoespacial, la memoria, la atención, la concentración y la memoria de trabajo, el lenguaje y la orientación, y la puntuación máxima es de 30 puntos.	(Loureiro et al., 2018)
------------	---	-------------------------

Si la prueba de cribaje es positiva, se llevan a cabo más evaluaciones para detectar las áreas cognitivas alteradas y las conservadas (Montenegro Peña et al., 2012) (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluación neuropsicológica por áreas.

<b>Prueba.</b>	<b>Descripción.</b>	<b>Referencia</b>
Imitación de posturas bilateral del Test Barcelona.	Imitación de posturas con las dos manos.	(Peña-Casanova et al., 1997)
Semejanzas del Test Barcelona.	Prueba de abstracción verbal (categorización).	
Repetición, comprensión oral y escrita del Test Barcelona.	Evaluación del lenguaje.	
Copia de Figuras del Test Barcelona.	Copia de figuras considerando un puntaje de bonificación en función del tiempo.	
Secuencias motoras del Test Barcelona.	Series de posiciones manuales.	
Figura B de Rey.	Evaluar la memoria visual.	(Montenegro Peña et al., 2012)
Dígitos directos e inversos de la Escala de Memoria Wechsler-III.	Evaluar la capacidad de retener información fonológica.	
Memoria Lógica de la Escala de Memoria Wechsler-III.	Medida de memoria episódica.	

Fluidez verbal fonológica y semántica (frutas, animales y nombres).	La fluidez semántica usando categorías como animales o nombres propios y en la fluidez verbal fonológica se piden palabras que empiecen con las letras F, A y S.	
Subtest de Cambio de reglas de la Escala de Activación Conductual para la Depresión.	Evalúa inhibición y capacidad para aplicar una regla.	
Subtest de Siluetas de la Batería de Percepción Espacial y Visual de Objetos.	Valoración de las agnosias (Incapacidad para reconocer e identificar las informaciones que llegan a través de los sentidos) visuales.	
Test de denominación de Boston.	Diagnóstico de la afasia (pérdida parcial o completa de la capacidad de expresar o comprender el lenguaje hablado o escrito).	
Test de trazados A y B.	Se evalúa la capacidad de aprender un principio de organización y de aplicarlo sistemáticamente, la retención y la integración serial, solucionar el problema verbal, y planear.	(Rodríguez et al., 2008)
Tarea go- no go.	Evaluar la capacidad de inhibición que se refleja en las funciones ejecutivas.	(Delgado Mejía & Etchepareborda Simonini, 2013)

Se incluye un algoritmo donde según los dominios afectados se puede relacionar la enfermedad del paciente con algún subtipo de deterioro cognitivo leve como enfermedad de Alzheimer o demencia vascular (Figura 2).

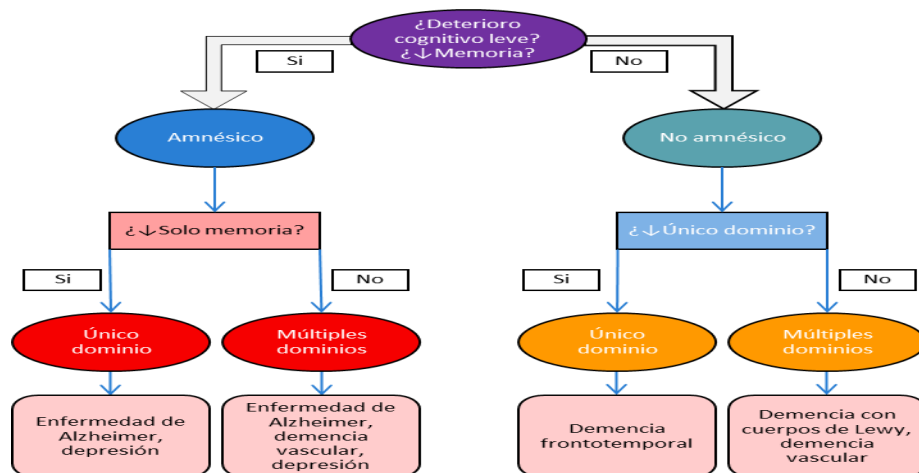


Figura 2. Algoritmo de subtipos de deterioro cognitivo leve (Modificada de Hategan et al., 2018).

### 2.1.2.1 Test MoCA

La prueba MoCA es una prueba de cribado igual que el Miniexamen del estado mental (MMSE) (Tabla 3), aunque la primera fue desarrollada originalmente en 2005 precisamente como respuesta para superar las limitaciones del MMSE en la detección de deterioro cognitivo. Es un conjunto de pruebas cortas y sencillas de aplicar, con una duración de unos 10 minutos, diseñadas para identificar el DCL y distinguirlo de cambios cognitivos típicos del envejecimiento. Evalúa áreas como las funciones ejecutivas, la capacidad visuoespacial, la memoria, la atención, la concentración y la memoria de trabajo, el lenguaje y la orientación, con un puntaje total posible de 30 (Loureiro et al., 2018).

Existen múltiples puntos de corte para el test MoCA, uno de ellos sugiere que se considere que los pacientes tienen deterioro cognitivo si obtienen menos de 26 puntos (Loureiro et al., 2018), y es relevante mencionar los puntos de corte debido a que la prueba MoCA tiene heterogeneidad en este parámetro debido al alto sesgo educacional que tiene esta prueba y esto se refleja que varios estudios han indicado una correlación consistente y significativa entre las variables demográficas, como la edad y los años de educación, con el desempeño en el test MoCA, donde los

individuos más jóvenes y con mayor educación tienen puntajes más altos (Kirkbride et al., 2022; Loureiro et al., 2018).

Por lo anterior, es importante apoyar al diagnóstico del deterioro cognitivo, para que el paciente pueda recibir un tratamiento dirigido y el posterior seguimiento. Recientemente vivimos una pandemia causada por el SARS-CoV-2, donde los sobrevivientes de dicha enfermedad han presentado secuelas que persisten a largo plazo entre las que se pueden mencionar alteraciones cognitivas.

## **2.2 COVID-19 y SARS-CoV-2**

### **2.2.1 Epidemiología**

En marzo de 2020 la OMS declaró la enfermedad de COVID-19 como pandemia y hasta finales de 2020, se registraron aproximadamente 1.8 millones de muertes en todo el mundo (Cuéllar et al., 2022; Sharma et al., 2020). Tras la implementación de campañas de vacunación masiva, muchos países han sido testigos de disminuciones significativas en el número de nuevos casos y hospitalizaciones por COVID-19 (Stefanou et al., 2022).

### **2.2.2 SARS-CoV-2**

Los coronavirus (CoV), son partículas pseudoesféricas grandes (80-120 nM) que contienen una larga nucleocápside helicoidal rodeada por una envoltura que contiene glicoproteínas derivadas tanto del virus como del huésped que en su interior contiene ARN monocatenario, y dicho tipos de virus pueden infectar a una amplia variedad de mamíferos y aves, causando enfermedades respiratorias y entéricas y, en algunos casos más raros, hepatitis y enfermedades neurológicas (Belouzard et al., 2012; Perlman & Wheeler, 2016; Wu et al., 2020).

Estos coronavirus también pueden infectar a humanos como se ha visto con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que durante el marzo de 2003, hubo un brote de neumonía atípica en Hong Kong y hasta el 27 de marzo del mismo año, hubo 367 casos reportados en Hong Kong y más de 1400 casos en todo el mundo (N. Lee et al., 2003). Otros virus de preocupación durante el 2012 fue el síndrome

respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) por su capacidad de causar una infección grave que requiere cuidados intensivos y tiene una alta tasa de mortalidad (Saad et al., 2014).

El SARS-CoV-2 que pertenece al grupo de los coronavirus (Figura 3) posee un genoma de ARN monocatenario, igual que otros coronavirus, no segmentado de sentido positivo a partir se pueden producir 16 proteínas no estructurales y cuatro estructurales. Estas 4 proteínas son: la glicoproteína espiga (S), causante de la unión y fusión del virus con las membranas de las células del huésped; de membrana (M), encargada de la liberación de la partícula viral y la creación de su envoltura; de nucleocápside (N) y de envoltura (E) (Morales Fernández et al., 2021) (Figura 4).

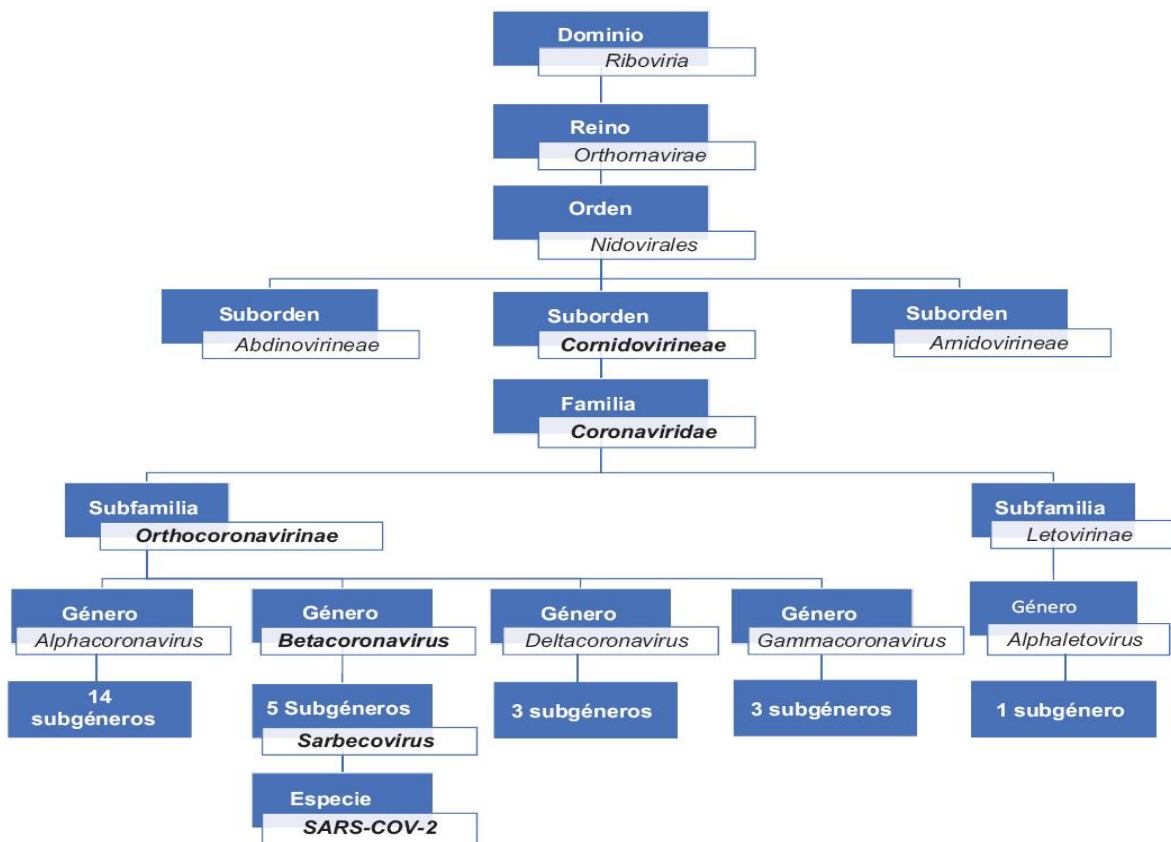


Figura 3. Clasificación taxonómica de SARS-CoV-2 (Piña-Sánchez et al., 2020).

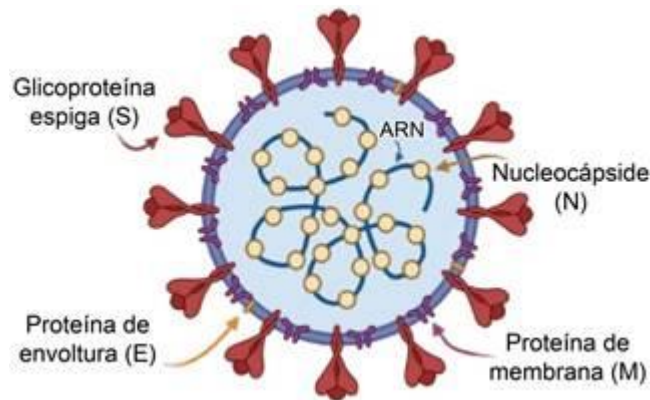


Figura 4. Estructura del SARS-CoV-2 (Morales Fernández et al., 2021).

### 2.2.3 Variantes de SARS-CoV-2

Las mutaciones genéticas de los virus son un fenómeno común y pueden alterar varios aspectos de la biología del virus, como la patogenicidad, la infectividad, la transmisibilidad y/o la antigenicidad, y el virus SARS-CoV-2 no es la excepción, ya que se detectó por primera vez que las mutaciones que mejoran la adaptación surgieron a los pocos meses de la aparición del SARS-CoV-2 en la población humana (Harvey et al., 2021; Hossain et al., 2021).

De estas, la variante Alfa (B.1.1.7) comenzó a acaparar los titulares mundiales y en 4 meses, se convirtió en el linaje de SARS-CoV-2 dominante a nivel mundial. La aparición del linaje Alfa fue seguida rápidamente por la aparición de las variantes Beta (B.1.351), Gamma (P.1) y Épsilon (B.1.427/429) a principios de 2021, y poco después Kappa y Delta. La variante Delta alcanzó el dominio global hasta que fue reemplazada por el sub linaje Ómicron BA.1 a principios de 2022, que fue rápidamente reemplazado por el sub linaje BA.2 de Ómicron, seguido por la creciente prevalencia del sub linaje BA.5 (Mannar et al., 2022). Las mutaciones aún continuaron presentándose en 2022, también observándose la aparición de variantes recombinantes que se define como una variante desarrollada por la combinación de genomas de al menos dos linajes originales diferentes por lo que un mínimo de dos genomas variantes coinfectan la misma célula huésped simultáneamente e intercambian su material genético, como sucedió con la

recombinación de los linajes BJ.1 y BA.2.75 que dio como resultado la variante XBB.1 (P. Singh et al., 2023; Q. Wang et al., 2023).

Actualmente, una nueva variante del SARS-CoV-2 ha alcanzado el dominio mundial. EG.5 (llamada coloquialmente como Eris) fue reportada por primera vez por la OMS el 17 de febrero de 2023 y designada como variante bajo monitoreo el 19 de julio de 2023. EG.5 (Eris) junto con sus variantes EG.5.1, EG.5.1.1 y EG.5.2, provienen de la cepa XBB.1.9.2 y comparten la misma secuencia de aminoácidos en su proteína espiga con la variante XBB.1.5 (Kraken). No obstante, EG.5 (Eris) presenta una mutación adicional, F456L, en su proteína espiga que no se encuentra en las subvariantes anteriores, y la subvariante EG.5.1 posee una mutación distinta, Q52H, en la misma proteína. Tras la evaluación de riesgos realizada por la OMS, EG.5 (Eris) y sus sublinajes fueron designados como variante de interés el 8 de agosto de 2023 (Parums, 2023).

En México también hubo pacientes que se infectaron de las variantes ya mencionadas (Secretaría de Salud, 2022).

#### 2.2.4 Síntomas y clasificación de gravedad

El término COVID-19 se refiere a la enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 (Ortiz-Prado et al., 2020). Aunque teniendo en cuenta que distintas variantes pueden causar COVID-19, la intensidad de los síntomas difirió significativamente entre el tipo silvestre y las variantes Delta y Ómicron. Los análisis de la prueba ANOVA revelaron varias diferencias significativas de la intensidad de los síntomas entre las variantes silvestre, Delta y Ómicron. Los síntomas nasales (rinorrea anterior, congestión nasal y prurito) ( $p < 0.001$ ) y dolor de garganta ( $p < 0.001$ ) fueron más pronunciados en Ómicron, en comparación con el tipo silvestre. La pérdida de la función olfativa fue significativamente menos marcada en Delta y Ómicron ( $p < 0.001$ ). Los mismos patrones ocurrieron para los síntomas y signos pulmonares de enfermedad grave. La intensidad de los síntomas también difirió significativamente entre Delta y Ómicron para todos los síntomas mencionados anteriormente ( $p < .01$ ) (Hagemann et al., 2022).



Aunque estos síntomas no son los únicos que pueden presentarse ya que a partir de un metaanálisis se encontró que las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron: mialgia (22.2, IC 95 %, 17.2 - 28.1 %), alteración del gusto (19.6, IC 95 %, 3.8 - 60.1 %), alteración del olfato (18.3, IC 95 %, 15.4 - 76.2 %), cefalea (12.1, IC 95 %, 9.1 - 15.8 %), mareos (11.3, IC 95 %, 8.5 - 15.0 %) y encefalopatía (9.4, IC 95 %, 2.8 - 26.6 %) (Yassin et al., 2021).

La clasificación de gravedad en México se encuentra en la Guía Clínica para el tratamiento de la COVID-19 (Tabla 5). Aunque se agrega como nota que es necesario conocer la altitud del sitio donde se está realizando la medición, así como las condiciones previas del paciente para valorar el nivel encontrado de saturación de oxígeno (SpO2). En pacientes con patología pulmonar previa considerar como enfermedad grave si disminuye >3 % la SpO2 basal (Gobierno de México, 2022).

Tabla 5. Clasificación de gravedad en México (Gobierno de México, 2022).

<b>Gravedad</b>	<b>Definición</b>
Enfermedad Leve	Sin evidencia de neumonía o hipoxia, SpO2 ≥ 90 % al aire ambiente. Tratamiento sintomático.
Enfermedad Moderada	Signos clínicos o radiográficos de neumonía, frecuencia respiratoria menor de 30 respiraciones por minuto, SpO2 > 90 % al aire, sin requerimientos de oxígeno.
Enfermedad Grave	Signos clínicos o radiográficos de neumonía más 1 de los siguientes: Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, Dificultad respiratoria grave. SpO2 < 90 % al aire ambiente.

### 2.2.5 Diagnóstico

La transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) es considerada el método más confiable para identificar el ARN del virus SARS-CoV-2 en muestras recogidas del sistema respiratorio, y es el referente principal para el diagnóstico de la COVID-19, pero son necesarios equipos costosos, personal capacitado e instalaciones de laboratorio por lo que en esos casos, las pruebas antigénicas que detectan la proteína de la nucleocápside del virus son una buena alternativa por lo accesible y sencillo de aplicar, así como por conseguir

resultados entre 15 a 30 minutos respecto con las RT-PCR que suelen ser necesarias al menos cuatro horas; no obstante, las pruebas de antígeno pueden tener diferente sensibilidad según la marca (Dinnes et al., 2022; Khalid et al., 2022). El tipo de muestra que se prefiere para la vía respiratoria superior es el de exudado orofaríngeo, nasofaríngeo o nasal de ambas narinas anteriores, aspirado nasofaríngeo o nasal o de saliva, en cantidades de 1 a 5 mL. Aunque es posible encontrar ARN del virus SARS-CoV-2 en muestras que no son del sistema respiratorio como en sangre, secreciones oculares o heces, estas no son comúnmente utilizadas en análisis de laboratorio estándar (R. A. Lee et al., 2021).

Se puede utilizar la radiografía de tórax para estratificar a los pacientes según el riesgo de complicaciones pulmonares a largo plazo después de la neumonía por COVID-19 (Musat et al., 2021).

#### 2.2.6 Tratamiento

En la Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México de 2021 menciona los siguientes tratamientos heparina no fraccionada/enoxaparina, dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes, remdesivir, oxígeno suplementario, tocilizumab (inhibidores de la interleucina-6) en combinación con esteroides salvo contraindicación. Hubo otros medicamentos que sólo debían de ser usados en un protocolo de investigación entre los que se incluían colchicina, ácido acetil salicílico, baricitinib, bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, células madre mesenquimáticas, ivermectina, plasma de personas convalecientes, sotrovimab y vitamina D (Gobierno de México, 2021). Aunque posteriormente se han eliminado las recomendaciones para uso de ivermectina, colchicina y plasma convaleciente, ante la falta de evidencia para su uso (Gobierno de México, 2022).

#### 2.2.7 Comorbilidades más frecuentes

De 120 estudios con 125 446 pacientes, la comorbilidad más prevalente fue la hipertensión (32 %), seguido la obesidad (25 %), la diabetes (18 %) y las enfermedades cardiovasculares (16 %). Se observó una variación considerable en

la prevalencia de comorbilidades y la gravedad y mortalidad de la enfermedad asociada en diferentes regiones geográficas (Thakur et al., 2021).

En un estudio en Puebla se encontraron que las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión arterial (84 %) y la diabetes (20 %) (Herrera-García et al., 2020).

Se ha demostrado que las enfermedades coexistentes, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y otras, hacen que los pacientes sean más vulnerables a los resultados graves de la COVID-19, al modular las interacciones entre el virus y el huésped y las respuestas inmunitarias, lo que provoca infecciones graves y mortalidad (Bigdelou et al., 2022).

#### 2.2.8 Vacunas contra COVID-19, clasificación y uso en México

Las vacunas se utilizan para la prevención y el tratamiento de la COVID-19. Se han desarrollado distintos tipos de vacunas contra el SARS-CoV-2 como las basadas en ADN, ARN, subunidades recombinantes, vectores basados en adenovirus y virus inactivados (Khoshnood et al., 2022).

En México se administró a la población distintas vacunas contra COVID-19 (Tabla 6).

Tabla 6. Vacunas autorizadas para uso de emergencia en México (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2022).

<b>Biofármaco</b>	<b>Establecimiento.</b>	<b>Denominación distintiva.</b>	<b>Plataforma de diseño.</b>	<b>Fecha de autorización.</b>	<b>Dosis de esquema completo.</b>	<b>Intervalo entre dosis.</b>	<b>Edad de inicio de aplicación.</b>
BNT162 b2.	Pfizer, Inc./BioNTech.	Pfizer.	ARN mensaje ro.	11/12/2020	2	3 – 6 semanas.	18 años.
				24/06/2021			12 a 17 años.
				03/03/2022			5 años.*

AZD1222. Covishield.	AstraZeneca.	Astra Covid-19.	Vector viral no replicante.	04/01/2021	2	8 – 12 semanas.	18 años.
Gam-COVID-Vac.	FSBI Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russia.	Gam-COVID-Vac.	Vector viral no replicante.	09/02/2021	2	3 – 12 semanas.	18 años.
Corona vac.	Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	Vacuna SARS-Co-V-2 (Celulas Vero), inactivada Sinovac.	Virus inactivado.	09/02/2021	2	4 – 5 semanas.	18 años.
Ad5-nCoV. Covidea.	CanSino Biologics Inc.	Cansino.	Vector viral no replicante.	08/02/2021	1	No aplica.	18 años.
BBV152. Covaxin.	Bharat Biotech International Limited.	Covaxin.	Virus inactivado.	06/04/2021	2	4 semanas.	18 años.
Ad26.COV2-S.	Janssen-Cilag.	Janssen.	Vector viral no replicante.	27/05/2021	1	No aplica.	18 años.
CX-O24414.	BIRMEX. LABORATORIO DE BIOLÓGICOS Y REACTIVOS DE MÉXICO,	Spikevax (Moderna).	ARN mensaje ro.	17/08/2021	2	28 días.	18 años.

	S.A. DE C.V.						
Antígeno SARS-CoV-.	Birmex.	Vacuna Covid-19 (Vero-Cell), inactivada. (Sinopharm).	Células Vero inactivadas.	25/08/2021	2	21 a 28 días.	18 años.
Proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD).	Empresa Laboratorios AICA.	Abdala.	ADN recombinante.	29/12/2021	3		18 años.

\*La vacunación que se administra a los niños que tienen entre 5 a 11 años de edad tiene una dosis y composición diferente al biológico autorizado para mayores de 12 años.

### 2.2.9 Secuelas de COVID-19

Además del exorbitante número de muertes por la pandemia en todo el mundo, con el creciente número de sobrevivientes de COVID-19, se ha llamado cada vez más la atención sobre las secuelas prolongadas o tardías de la infección por SARS-CoV-2, que coloquialmente se denomina “*long-COVID*”. De hecho, el término “*long-COVID*” fue acuñado y difundido por primera vez a través de las redes sociales por pacientes que, ya durante los primeros meses de la pandemia, reconocieron un curso de la enfermedad más complejo que el descrito en los primeros informes de Wuhan. Posteriormente, se introdujeron términos afines, incluidos “*long-haul*”, “*post-COVID*”, “*post-acute COVID syndrome (PACS)*” y “*post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC)*”, para referirse a síntomas persistentes y/o

complicaciones tardías o a largo plazo más allá de la COVID-19 aguda (Tabla 7). Actualmente, a pesar de la aparición de nuevas variantes, tras la implementación de campañas de vacunación masiva, muchos países han sido testigos de disminuciones significativas en el número de nuevos casos y hospitalizaciones por COVID-19. No obstante, aunque se ha expresado un optimismo cauteloso por el comienzo del fin de la pandemia, se ha indicado que el “*long-COVID*” podría comprender una próxima preocupación de salud pública en ciernes (Stefanou et al., 2022).

Tabla 7. Distintas nomenclaturas para las secuelas de COVID-19.

<b>Nomenclatura.</b>	<b>Descripción.</b>	<b>Referencia.</b>
<i>Long COVID</i> (COVID prolongado).	Síntomas de COVID-19 a largo plazo caracterizados por un curso cíclico, progresivo o multifásico.	(Callard & Perego, 2021; Yong, 2021)
	Síntomas que persisten por más de 2 meses.	(Brodin, 2021)
	Signos y síntomas que persisten durante más de 4 semanas y pueden atribuirse a la infección por COVID-19.	(Sivan & Taylor, 2020)
<i>Long-haul COVID</i> (COVID de largo recorrido). <i>Long-tail COVID</i> (COVID de cola larga).	Síntomas que persisten por más de 100 días.	(Nath, 2020)
<i>Long post-COVID symptoms</i> (Síntomas post-COVID prolongados).	Síntomas que duran de 12 a 24 semanas.	(Fernández-de-las-Peñas et al., 2021)
<i>Post-acute COVID syndrome</i> (PACS) (Síndrome post-agudo de COVID).	Síntomas persistentes y/o complicaciones tardías o a largo plazo más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas.	(Nalbandian et al., 2021)

<i>Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC)</i> (Secuelas post-agudas de SARS-CoV-2).	Síntomas que persisten por más de 1 mes.	(CDC, 2020; Oh et al., 2021)
<i>Post-COVID-19</i> (Posterior al COVID-19).	Síntomas que persisten por más de 2 meses.	(Davido et al., 2020)
<i>Persistent post-COVID symptoms</i> (Síntomas persistentes post-COVID).	Síntomas que duran más de 24 semanas.	(Fernández-de-las-Peñas et al., 2021)
<i>Post-COVID-19 syndrome</i> (Síndrome post-COVID-19).	Signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, que duran más de 12 semanas y no se pueden explicar por otros diagnósticos.	(Shah et al., 2021; Soriano et al., 2022)

Los síntomas a largo plazo más frecuentes fueron fatiga (41.5 %), agotamiento físico (40.8 %), dificultad para concentrarse (30.6 %) y ageusia (pérdida del sentido del gusto) (25.9 %) y anosmia (pérdida del sentido del olfato) (25.5 %) y en algunos casos parosmia (percepción alterada de los olores) (Figura 5) (Förster et al., 2022). En esta misma figura se menciona la depresión que en otro estudio se encontró que era del 17 % (IC 95 %, 10 % - 24 %) (Premraj et al., 2022). La calidad de vida se vio significativamente afectada en pacientes con post-COVID-19 aunque al ser multisistémico con síntomas tan marcadamente heterogéneos como los observados en la fase aguda de la COVID-19 pudiendo ser constantes, fluctuantes o aparecer y ser reemplazados por síntomas relacionados con otros sistemas con frecuencia variable es necesario un enfoque multifacético para abordar esta condición de salud (Förster et al., 2022; Halpin et al., 2021; Mendelson et al., 2020).

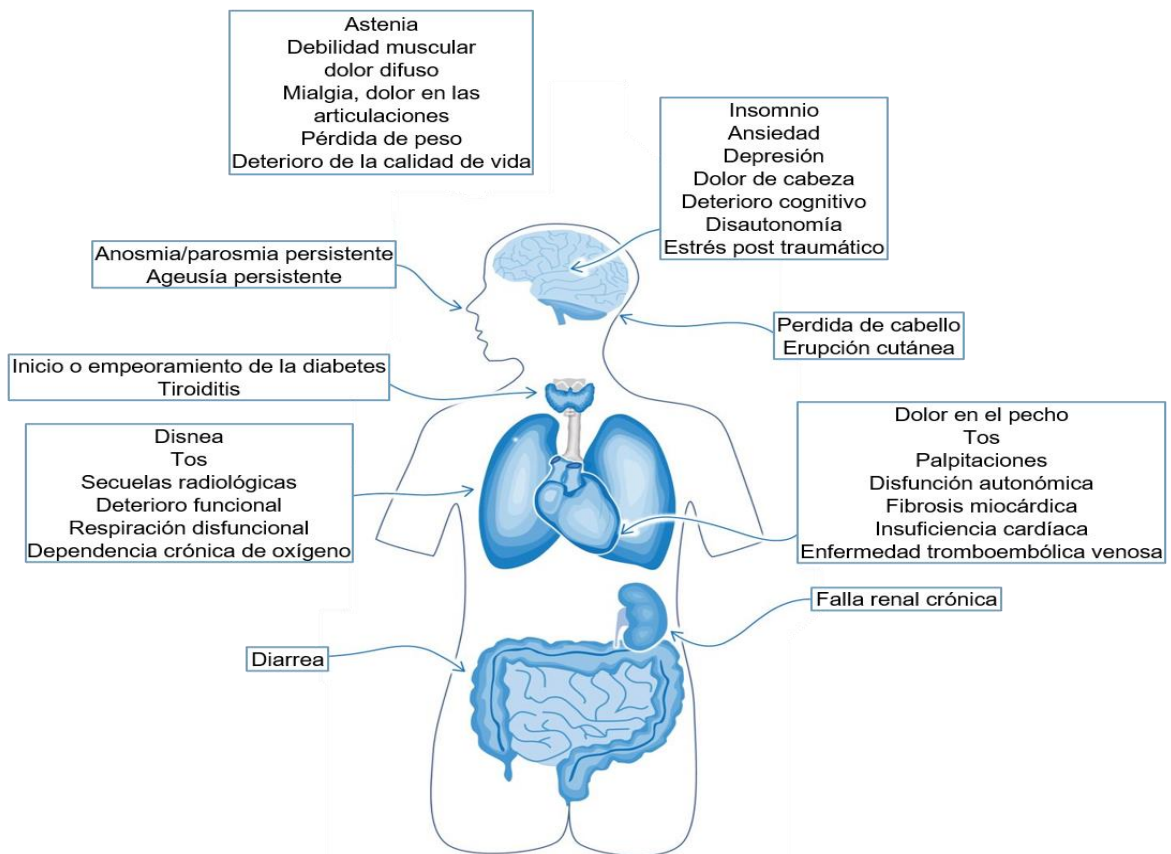


Figura 5. Secuelas observadas de COVID-19 por sistema (Modificada de Montani et al., 2022).

Sobre las causas de estas secuelas se han sugerido varias hipótesis, incluidos los reservorios persistentes de SARS-CoV-2 en los tejidos; desregulación inmunitaria con o sin reactivación de patógenos subyacentes, incluidos herpesvirus como el virus de Epstein-Barr (EBV) y el herpesvirus humano 6 (HHV-6), entre otros; impactos del SARS-CoV-2 en la microbiota, incluido el viroma; autoinmunidad y preparación del sistema inmunitario a partir del mimetismo molecular; coagulación sanguínea microvascular con disfunción endotelial; y señalización disfuncional en el tronco encefálico y/o el nervio vago (H. E. Davis et al., 2023) (Figura 6).



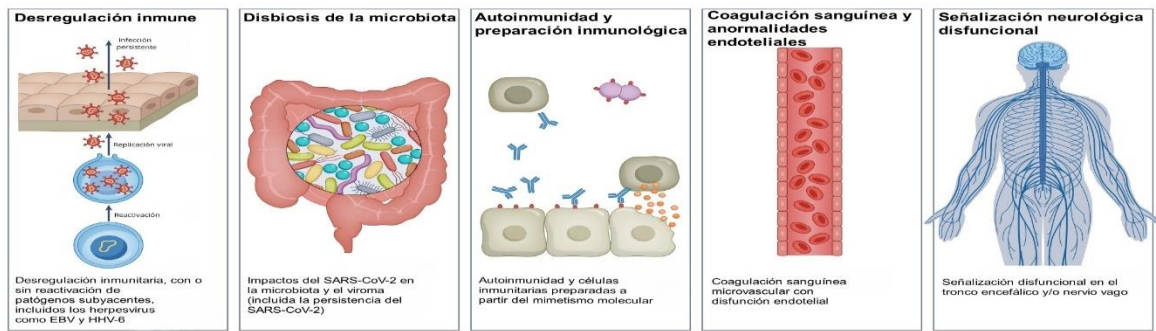


Figura 6. Mecanismos hipotéticos de la patogénesis prolongada de COVID-19 (Modificada de Davis et al., 2023).

## 2.3 Deterioro cognitivo posterior a infección por COVID-19

### 2.3.1 Mecanismos conocidos

#### 2.3.1.1 Otros virus respiratorios

La COVID-19 aunque se ha asociado con una infección de tipo respiratorio debido a los síntomas nasales como rinorrea anterior, congestión nasal y dolor de garganta, la posibilidad de que también pueda causar alteraciones neurológicas deja de ser extraña al considerar que otro virus, el de la gripe H5N1 que es altamente patógena puede inducir una patología parkinsoniana en ratones (Hagemann et al., 2022; Henry et al., 2010).

Los coronavirus, la misma categoría a la que pertenece el SARS-CoV-2, tienen potencial de tener características neurotróficas y neuroinvasivas, porque en autopsias de cerebro de personas con diversas enfermedades neurológicas se encontró RNA de las cepas 229E y OC43, las cuales causan resfriados comunes pero también pueden infectar cultivos de células neurales (Arbour et al., 2000; Kim et al., 2017). La capacidad neuroinvasiva del virus SARS-CoV se observó en ratones transgénicos para el receptor de la enzima convertidora de angiotensina humana 2, que utiliza este virus para infectar, y usaron dichos ratones para mostrar que el virus ingresa al cerebro principalmente a través del bulbo olfatorio, y la infección resulta en una propagación transneuronal rápida a áreas conectadas del cerebro, siendo dicha infección neuronal la principal causa de muerte, porque la

inoculación intracraneal con dosis bajas de virus da lugar a una enfermedad uniformemente letal a pesar de que se detecta poca infección en los pulmones (Netland et al., 2008). Esta propiedad también se observó en humanos a partir de cultivos de suspensión cerebral que al observarse con microscopía electrónica de transmisión reveló la presencia de un virus envuelto morfológicamente compatible con SARS-CoV aislado en los cultivos, mientras que el examen patológico del tejido cerebral reveló necrosis de las células neuronales y una amplia hiperplasia de los gliocitos, en los cuales por inmunotinción se observó que presentaban monocina inducida por interferón- $\Gamma$  (Mig) (Xu et al., 2005).

#### 2.3.1.1.1 Tormenta de citocinas causada por virus

El control inmunológico de las infecciones virales sucede cuando los receptores de reconocimiento de patrones celulares (PRR) reconocen las moléculas virales después de la unión y la entrada. Este reconocimiento inicia una defensa intrínseca autónoma de la célula que implica una mayor síntesis de muchas proteínas antivirales y varias citocinas, incluidos los interferones tipo I (IFN- $\alpha/\beta$ ). Si las defensas intrínsecas no logran detener la replicación del virus, las citocinas y la muerte de la célula infectada, activan células inmunitarias adicionales como las células dendríticas y macrófagos, que generan más citocinas y presentan antígenos para desencadenar la inmunidad mediada por células T. Esto tiene como resultado la respuesta inmunitaria innata, que se activa rápida y vigorosamente, y en la cual participan el sistema del complemento, las células asesinas naturales (NK), los neutrófilos y otros granulocitos. La reacción exagerada de esta respuesta provoca una inmunopatología denominada "tormenta de citocinas". La respuesta inmunitaria adquirida y adaptativa es lenta, sistémica y específica del patógeno con el objetivo final de la generación de la memoria inmunológica hacia el patógeno. La respuesta "Th1" mediada por células implica la acción de las células T auxiliares CD4+ y las células T citotóxicas CD8+. Las células T citotóxicas juegan un papel crucial en la eliminación de células infectadas y en la producción de interferón tipo II (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). Por otro lado, la respuesta inmunitaria humoral

“Th2” se caracteriza por la participación de las células T auxiliares CD4+ y las células B, que son responsables de la generación de anticuerpos. Los síntomas de una infección viral como la fiebre, dolor y daño tisular son resultado de la acción inflamatoria de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Los tejidos del sistema nervioso debido que son en su mayoría insustituibles, dependen más de las respuestas inmunitarias intrínsecas e innatas para evitar la inflamación extensa y los efectos citotóxicos de la respuesta inmunitaria adaptativa (Figura 7) (Koyuncu et al., 2013).

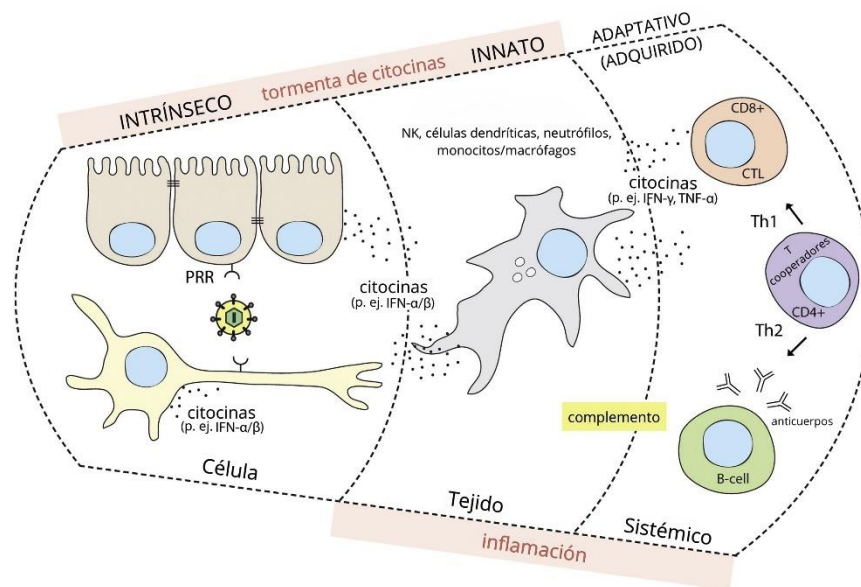


Figura 7. Control inmune de infecciones virales (Modificada de Koyuncu et al., 2013).

### 2.3.1.2 Alteraciones neurológicas conocidas de COVID-19

En la fisiopatología del COVID-19 agudo, la entrada de células del SARS-CoV-2 dentro del SNC se ve facilitada por vías hematógenas o transinápticas directas a través de la participación del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se encuentra en la superficie de diversos tipos de células, incluidas neuronas, células endoteliales y células del músculo liso de los vasos sanguíneos cerebrales (Stefanou et al., 2022).

Sin embargo, a diferencia de las manifestaciones neurológicas agudas de COVID-19, los fundamentos biológicos de las secuelas neurológicas continúan mal caracterizadas en la actualidad. En ausencia de marcadores de diagnóstico y datos neuropatológicos sólidos, la mayoría de los artículos publicados hasta ahora han propuesto mecanismos fisiopatológicos putativos para las secuelas neurológicas, mientras establecen paralelismos con la fisiopatología del COVID-19 agudo (Stefanou et al., 2022).

Los pacientes ambulatorios con afecciones posteriores a la COVID-19 exhibieron hipometabolismo difuso que afectaba predominantemente a los lóbulos frontal y temporal derechos, incluida la corteza orbitofrontal y las áreas temporales internas (Goehringer et al., 2023).

La tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2 puede causar la interrupción de las uniones estrechas en el revestimiento endotelial de la barrera hematoencefálica, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad de esta barrera y permite la trans migración de leucocitos infectados por virus al SNC. Además, la liberación de citoquinas precipita la activación y adhesión de las plaquetas, lo que provoca un mayor deterioro endotelial y se ha relacionado con el aumento del riesgo trombótico observado en la fase aguda de la COVID-19. Una vez que las citocinas y los leucocitos han cruzado la barrera hematoencefálica, activan las células microgliales, que a su vez desencadenan cascadas apoptóticas y desmielinización. Mientras que en lo que respecta a las secuelas neurológicas, se cree que los procesos inflamatorios crónicos y degenerativos secundarios prevalecen en la propagación de secuelas neurológicas a largo plazo. En áreas cerebrales ricas en ACE2, incluidas áreas de la corteza somatosensorial, la circunvolución rectal/orbital, el lóbulo temporal, el hipotálamo/tálamo, el tronco encefálico y el cerebelo, los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) cerebral con [<sup>18</sup>F] fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) en pacientes con “*Long-COVID*” han revelado un hipometabolismo prominente y el metabolismo reducido de la glucosa observado en estas áreas que pudiera estar relacionado con procesos de estrés oxidativo,

disfunción mitocondrial o alteración de la autorregulación cerebral, que son secundarios a la infección por SARS-CoV-2 (Stefanou et al., 2022). Es posible que en áreas de hipoxia cerebral, el metabolismo energético de las células neuronales se vea comprometido después de la integración del genoma viral, lo que resulta en una disfunción mitocondrial (Stefano et al., 2021).

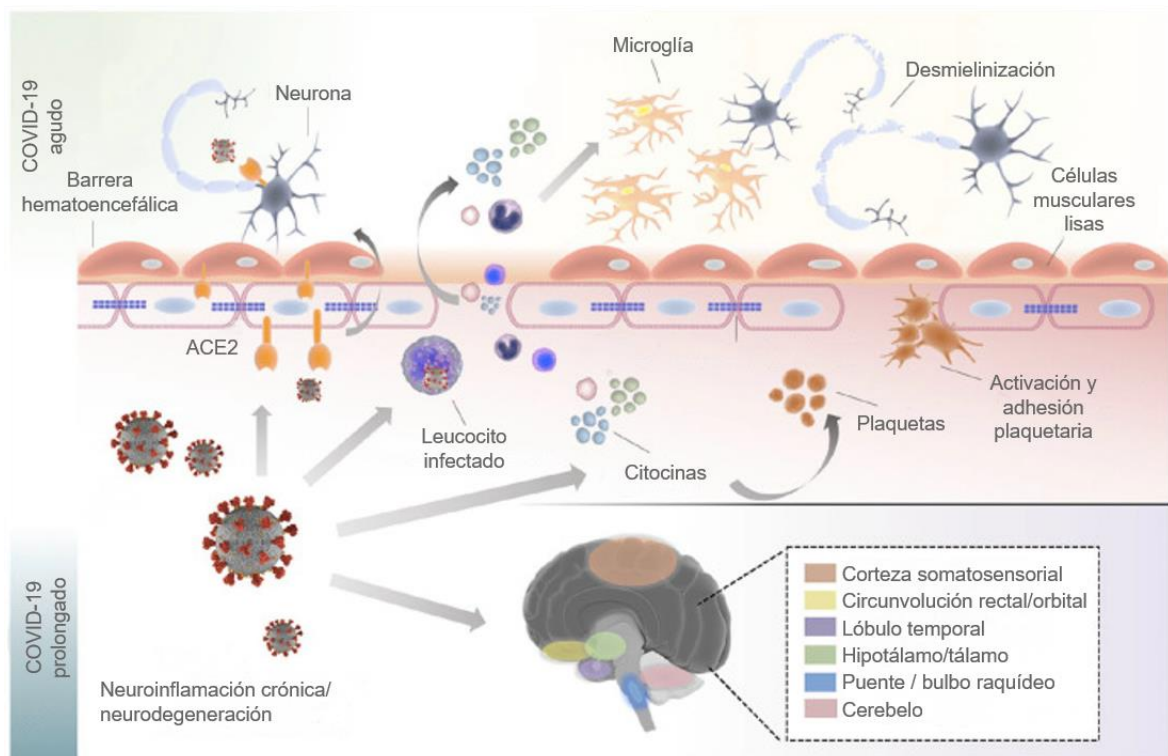


Figura 8. Mecanismos para neurodegeneración por COVID-19 (Modificada de Stefanou et al., 2022).

La anteriormente mencionada tormenta de citocinas se cree como el posible mecanismo de un caso presuntivo de encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda asociada a COVID-19, presentado la paciente síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental y observándose las lesiones hemorrágicas por medio de resonancia aunque se debe recalcar que dicha patología es bastante rara y en el caso de esta paciente se presentó en la fase aguda (Carod Artal, 2020; Sevlever, 2020). Un evento menos raro de la fase aguda fue observado en un estudio realizado en Wuhan con 219 pacientes con COVID-19, 10 de estos desarrollaron accidente cerebrovascular isquémico agudo y 1 tuvo hemorragia intracerebral (Li

et al., 2020). La encefalopatía no es solo un indicador de severidad, sino un diagnóstico en sí mismo, que podría predisponer o ser un signo temprano de otros resultados neuropsiquiátricos o neurodegenerativos observados durante el seguimiento (Taquet et al., 2021). En un estudio enfocado en el virus SARS, se reportaron accidentes cerebrovasculares isquémicos de grandes arterias en cinco pacientes con SARS con mal pronóstico hipotetizando sobre múltiples factores que contribuyeron, a estos eventos incluyendo el estado de hipercoagulabilidad relacionado con el virus y el uso de inmunoglobulina intravenosa, shock séptico y cardiogénico y posible vasculitis (Tsai et al., 2005). Las alteraciones en los vasos sanguíneos causadas por SARS-CoV-2 se han relacionado con la presencia de elementos virales dentro de las células endoteliales y una acumulación de células inflamatorias acompañados de evidencia de muerte de células endoteliales e inflamatorias (Varga et al., 2020).

Reportes usando resonancia han dado evidencia de los posibles mecanismos, ya que se ha encontrado en una muestra de 58 supervivientes de COVID-19 utilizando un análisis de imágenes con tensor de difusión (DTI), donde se observó una alteración generalizada de la sustancia blanca en el subgrupo de personas que se quejaban de la cognición, en comparación con el subgrupo de personas que no se quejaban, esto según el aumento de la difusividad axial, radial y media en varias fibras comisurales, de proyección y asociativas (Paolini et al., 2023). En este mismo estudio se hipotetiza que las alteraciones de la conectividad estructural y funcional son reflejo de los procesos cerebrales fisiopatológicos explicados en la Figura 8, y que se traducen clínicamente en la sintomatología cognitiva post-COVID (Paolini et al., 2023).

### 2.3.2 Posibles factores asociados a secuelas de COVID-19

#### 2.3.2.1 Gravedad

Entre los 289 participantes que completaron completamente el cuestionario de 12 meses, el 59.5 % informó al menos 1 síntoma, con una mediana de 6 síntomas. Los participantes con una enfermedad aguda moderada o grave inicial

declararon con mayor frecuencia 1 o más síntomas (82.6 % frente a 38.6 %,  $p < 0.001$ ) y tenían una media de 6.8 síntomas más (IC 95 %, 4.18 - 9.38) que los participantes inicialmente asintomáticos que desarrollaron síntomas después de la infección aguda. En general, el 12.5 % de los participantes no podía imaginar cómo afrontar sus síntomas a largo plazo. Los síntomas informados con frecuencia, como los síntomas neurológicos y cardiovasculares, pero también los menos frecuentes, como los síntomas gastrointestinales, tendieron a agruparse (Fischer et al., 2022).

Se ha observado que el 21 % de las personas con casos graves en un estudio, experimentaron un deterioro cognitivo progresivo, lo que sugiere que la COVID-19 puede causar daños duraderos en la cognición (Y.-H. Liu et al., 2022). Y las complicaciones del sistema nervioso central y periférico son comunes en pacientes hospitalizados con COVID-19, particularmente los que están en el área de cuidados intensivos (Nersesjan et al., 2021). En pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) presentaron encefalopatía, agitación y confusión prominentes y signos del tracto corticoespinal, aunque faltaba información para determinar cuáles de estas características estaban relacionadas a la encefalopatía relacionada con la enfermedad crítica, las citocinas o el efecto o la retirada del tratamiento, y cuáles fueron debidas a la infección por SARS-CoV-2 (Helms et al., 2020). En otros estudios se ha observado que los pacientes más gravemente enfermos cuando se encontraban en el hospital, presentan un deterioro más grave de las capacidades de difusión pulmonar y manifestaciones anormales en las imágenes torácicas, proponiéndose como una población de interés para la intervención de recuperación a largo plazo (Huang et al., 2023).

#### 2.3.2.2 Comorbilidades

Por otra parte, en un estudio se encontró que tener 2 o más comorbilidades fue un factor para la no recuperación de los pacientes a los 6 meses del alta del hospital (Evans et al., 2021). También, en un meta-análisis se encontraron 9 estudios en los cuales las comorbilidades preexistentes se asociaron con síntomas del síndrome post-COVID-19 o disminución de la calidad de vida (Ceban et al.,

2022). En otro estudio se observó una relación entre la presencia de otras comorbilidades y la gravedad de la enfermedad. Además, la gravedad de la COVID-19 se relacionó con la gravedad de las manifestaciones posteriores a la COVID-19 (Kamal et al., 2021).

#### 2.3.2.3 Vacunas

En un estudio se encontró que las personas vacunadas con una infección irruptiva tenían un riesgo parcialmente menor de muerte y secuelas post-agudas que las personas con una infección por SARS-CoV-2 sin vacunación previa, pero la cognición no se evaluó en dicho estudio. Otro estudio mostró que la vacunación puede reducir la carga de la COVID-19 prolongada y esto ya ocurre después de una dosis de la vacuna. En otro estudio se encontraron resultados que sugerían que las personas, especialmente las mayores de 60 años, tenían más probabilidades de ser asintomáticas si estaban infectadas por SARS-CoV-2 después de haber sido vacunadas por completo. Por tanto, si la patología es menos agresiva y los síntomas se reducen en las personas vacunadas, podríamos suponer que el deterioro cognitivo en estas personas infectadas sería menos importante, aunque hacen falta estudios al respecto (Houben & Bonnechère, 2022).

Por otra parte, los resultados de otro estudio mostraron que el grupo vacunado tenía un 29 % menos de riesgo de desarrollar una COVID prolongada en comparación con el grupo no vacunado (riesgo relativo = 0.71, IC 95 %, 0.58 - 0.87,  $p < 0.01$ ). En comparación con los pacientes que no estaban vacunados, la vacunación mostró su efecto protector en los pacientes vacunados con dos dosis (riesgo relativo = 0.83, IC 95 %, 0.74 - 0.94,  $p < 0.01$ ), pero no con una dosis (riesgo relativo = 0.83, IC 95 %, 0.65 - 1.07,  $p = 0.14$ ) (Gao et al., 2022).

#### 2.3.2.4 Reinfeción

Se ha planteado la cuestión de si la reinfeción aumenta el riesgo de *Long-COVID*, el término general que abarca las secuelas post-agudas de la infección por SARS-CoV-2. Los hallazgos muestran que, después de superar la etapa inicial, el volver a contagiarse del virus SARS-CoV-2 incrementa significativamente el peligro



de fallecimiento por diversas razones, así como de hospitalizaciones y complicaciones persistentes que afectan tanto al sistema respiratorio como a otros diversos sistemas (Bowe et al., 2022).

En comparación con la ausencia de reinfección, la reinfección aportó riesgos adicionales de muerte (cociente de riesgos instantáneos = 2.17, IC 95 %, 1.93–2.45), hospitalización (cociente de riesgos instantáneos = 3.32, IC 95 %, 3.13–3.51) y secuelas que incluyen enfermedades pulmonares, trastornos cardiovasculares, hematológicos, diabetes, gastrointestinales, renales, de salud mental, musculoesqueléticos y neurológicos. Los riesgos eran notorios independientemente del estado de vacunación, siendo más acentuados en la fase aguda, pero permanecieron en la fase post aguda a los 6 meses. Al comparar con individuos que no habían sido infectados, se observó que tanto los riesgos acumulativos como las consecuencias de infecciones sucesivas aumentaban proporcionalmente con la cantidad de veces que una persona había sido infectada. Las limitaciones incluían una cohorte de hombres en su mayoría blancos. La evidencia muestra que la reinfección aumenta aún más los riesgos de muerte, hospitalización y secuelas en múltiples sistemas de órganos en la fase aguda y post aguda. Reducir la carga general de muerte y enfermedad por SARS-CoV-2 requerirá estrategias para la prevención de reinfecciones (Bowe et al., 2022).

#### 2.3.2.5 Edad

En un estudio realizado en Alemania se ha encontrado que un factor asociado con el deterioro cognitivo fue la edad avanzada (Hartung et al., 2022).

#### 2.3.3 Prueba MoCA y deterioro cognitivo como secuela de COVID-19

El deterioro cognitivo que se presenta como secuela de COVID-19, se trata de una patología que difiere del deterioro cognitivo de predominio amnésico y/o conductual y que por tanto requiere un enfoque diagnóstico distinto y con ello el uso de un examen neuropsicológico diferente al clásico minimental recomendándose su sustitución por una prueba como MoCA ya que esta permite evaluar tanto para demencia como para deterioro cognitivo leve ya que evalúa funciones ejecutivas,

atención, abstracción, memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación (Delgado et al., 2019; Graham et al., 2021; Nalbandian et al., 2021).

Se han hecho algunos estudios en otros países la mayoría de ellos europeos donde se ha utilizado la prueba MoCA (Tabla 8), aunque en México solo se han publicado resultados preliminares utilizando esta prueba en pacientes 3 meses después de tener COVID-19 en un ePoster en el congreso de 7º Congreso de la Academia Europea de Neurología, en cuyo trabajo no evalúan el impacto de ningún factor de riesgo y solo describen los puntajes obtenidos en la prueba y áreas afectadas (Ceban et al., 2022; “ePosters”, 2021)

Tabla 8. Estudios de deterioro cognitivo después de COVID-19 en los cuáles usaron MoCA.

<b>País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>Referencia</b>
Reino Unido	Cohorte prospectiva	1077	El 16.9 % (150/888) informó deterioro cognitivo, operacionalizado como una puntuación MoCA < 23.	(Evans et al., 2021)
Italia	Cohorte prospectiva	38	El 20 % (8/38) demostraron disfunciones de memoria verbal y espacial a largo plazo. El 26.7 % (8/30) notificó un aumento de moderado a grave de los olvidos y la falta de concentración.	(Ferrucci et al., 2021)
Estados Unidos de América	Cohorte prospectiva	382	El 49.3 % (106/215) exhibió deterioro cognitivo,	(Frontera et al., 2021)

			operacionalizado como puntaje MoCA < 18 El 44.11 % (134/304) no podía realizar de forma independiente algunas actividades básicas de la vida diaria, operacionalizado como índice de Barthel < 100.	
Italia	Cohorte prospectiva	55	El 22 % (12/55) presentó deterioro cognitivo leve-severo según MoCA a los 3 meses. El 26 % (10/38) presentó deterioro cognitivo leve según MoCA a los 6 meses.	(Latronico et al., 2020)
Francia	Cohorte prospectiva	478	Durante la evaluación ambulatoria, el 49.7 % (79/159) informó una queja cognitiva (puntuación de McNair alterada) y el 38.4 % (61/159) informó deterioro cognitivo (puntuaciones MoCA o d-2R alteradas).	(The Writing Committee for the COMEBAC Study Group et al., 2021)

Italia	Cohorte prospectiva	165	El 16.2 % (17/105) presentó deterioro cognitivo (evaluado a través de MoCA durante el examen neurológico).	(Pilotto et al., 2021)
Austria	Cohorte prospectiva	135	El 23 % (29/126) obtuvo una puntuación inferior a 26 en el MoCA (29 % [8/28] unidad de cuidados intensivos, 20 % [20/67] que estuvieron en área COVID-19 y 3 % [1/32] con COVID-19 ambulatorio)	(Rass et al., 2021)
Italia	Cohorte prospectiva	767	0.7 % (2/304) mostró una puntuación MoCA patológica de 0	(Venturelli et al., 2021)
Noruega	Cohorte retrospectiva	106	El 43 % (46/106) mostró un cambio negativo en la función cognitiva, según MoCA.	(Walle-Hansen et al., 2021)

### **3 Objetivos**

#### **3.1 General**

Explorar los factores potencialmente asociados con el desarrollo de deterioro cognitivo en individuos adultos que presentaron primoinfección de COVID-19.

#### **3.2 Particulares**

1. Examinar la presencia de deterioro cognitivo en individuos adultos que han presentado primoinfección por COVID-19.
2. Identificar variables que podrían estar relacionadas con el desarrollo de deterioro cognitivo en individuos adultos que presentaron primoinfección de COVID-19.

#### **3.3 Profesionalizantes**

- Adquirir experiencia para el adecuado reclutamiento de pacientes y obtención de información clínica y demográfica.
- Desarrollar y perfeccionar habilidades en el análisis estadístico con un enfoque en el uso del programa R.
- Integrar en el currículo profesional destrezas multidisciplinarias a través de las capacitaciones obtenidas para la aplicación de pruebas de evaluación a participantes.

## 4 Metodología

### 4.1 Diseño

El diseño de este proyecto de investigación es de tipo observacional y transversal.

#### 4.1.1 Definición del Universo

Individuos con edad de 18 años o más, que en la primoinfección hayan presentado COVID-19 y que tengan el resultado de la prueba positiva correspondiente (PCR o antígenos) o el informe médico que avale la infección.

#### 4.1.2 Tamaño de muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se reclutó a 26 participantes que se estratificaron en 2 grupos, un grupo de 15 participantes con COVID-19 y un segundo grupo de 11 individuos que refiera no haber tenido COVID-19.

#### 4.1.3 Definición de las unidades de observación

De acuerdo a la Tabla 9 se definen los grupos a evaluar.

Tabla 9. Definición de unidades de observación.

<b>Unidades de observación.</b>	<b>Definición.</b>	<b>Unidad de medida.</b>
Que refieran no haber tenido COVID-19	Sin ninguna prueba de PCR o antígenos realizada o todas las pruebas con resultado negativo.	Número de pruebas de antígenos o PCR realizadas 0 o en caso de realizarse 0 pruebas con resultado positivo.
COVID-19	Presentaron al menos una infección de COVID-19.	Al menos una prueba positiva de PCR o antígenos positiva o el informe médico que avale la infección.

#### 4.1.4 Grupo control

El grupo control serán participantes que no refieran haber tenido COVID-19 no habiéndose realizado pruebas de PCR o antígenos o que todas las pruebas que se hayan realizado hayan tenido resultados negativos.

#### 4.1.5 Criterios de inclusión

- a) Tener 18 años o más de edad.
- b) Haber presentado la primoinfección por COVID-19 al menos 6 meses antes de que realice el rastreo cognitivo y tener la prueba positiva correspondiente (PCR o antígenos) o el informe médico que avale la infección.
- c) Tener al menos 6 años de educación formal (terminada al menos la primaria). Este criterio se estableció dado que la escolaridad promedio del estado de Querétaro es de 10.7 años (INEGI, 2020) y en caso de incluirse individuos de más baja escolaridad tendría que utilizarse una prueba cognitiva diferente como por ejemplo MoCA-B, que es una modificación de la prueba que se utilizara en este estudio (Adana Díaz et al., 2021).

#### 4.1.6 Criterios de exclusión

Para todos los criterios de exclusión referidos a enfermedades tanto del paciente como lo que respecta a antecedentes familiares, dichas enfermedades deberán haber sido diagnosticadas por un médico.

- a) Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.
- b) Historial de deterioro cognitivo o demencias.
- c) Historial de embolia cerebral.
- d) Historial de depresión o consumo de antidepresivos.
- e) Historial de síndrome de fatiga crónica.
- f) Antecedentes familiares de deterioro cognitivo en línea directa (padres o abuelos). Esta pregunta se incluye en el formato de cribado (Anexo 2) que el potencial participante tendrá que responder y se especificó que las enfermedades tendrían que estar diagnosticadas por un médico, además se

incluyó el nombre de las enfermedades en la pregunta, así como una opción de “No sé”.

- g) No presentar las características de alguno de los dos grupos de estratificación.

#### 4.1.7 Criterios de eliminación

- a) Participantes de los cuales no se tenga la información completa.
- b) Participantes que ya no deseen participar en el estudio.
- c) 11 puntos o más en el cuestionario sobre la salud del paciente-9 (PHQ-9).
- d) Participantes con deterioro cognitivo en los que un familiar de confianza no haya confirmado la decisión de participar en el estudio.

#### 4.1.8 Definición de variables y unidades de medida

De acuerdo con la Tabla 10, se mencionan tanto la definición, las unidades de medida y el tipo de variable.

Tabla 10. Características de la variable.

<b>Unidades de observación.</b>	<b>Definición.</b>	<b>Unidad de medida.</b>	<b>Tipo de variable.</b>
Individuos que hayan presentado primoinfección de COVID-19	Individuos que hayan presentado COVID-19	Una o más pruebas positivas de COVID-19 ya sea de antígenos o de PCR	Cuantitativa discreta.
		Presencia de informe médico que avale la infección	Cualitativa

#### 4.1.9 Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

- a) Cuestionario llenado por los participantes.
- b) Aplicación de pruebas neurológicas: Test MoCA-T, PHQ-9 (para eliminar participantes con episodios de depresión).



## **4.2 Procedimientos**

### **4.2.1 Aspectos éticos**

Para la elaboración del protocolo se tomó en cuenta la Declaración de Helsinki, la Ley General de Salud y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo de investigación se considera un estudio de categoría A que corresponde a un estudio sin riesgos. Los participantes tenían que llenar el formato de cribado (Anexo 2) para saber si cumplían los criterios de inclusión y si no presentaban algún criterio de exclusión, de ser seleccionados se les pidió que contestaran un cuestionario extenso sobre su información clínica y demográfica (Anexo 7), después podían pasar a la siguiente etapa que era la confirmación o negación del consentimiento informado para la aplicación de las pruebas MoCA y PHQ-9. Los participantes del estudio tenían que leer el consentimiento informado en un formulario de Google (Anexo 3) teniendo la oportunidad de hacer preguntas que serían respondidas por correo electrónico y si aceptan dar su consentimiento de forma verbal de manera telefónica tenían que agendar un horario que se indicándose el procedimiento en el formulario y la investigadora responsable y el equipo capacitado siguieron el guion respectivo (Anexo 4), donde se da la oportunidad de hacer preguntas por parte del participante y el participante tendría que responder afirmativamente la última pregunta para poder formar parte del estudio en cuyo caso se proseguían con las pruebas. En los casos de pacientes con hallazgos de deterioro cognitivo, el familiar tendrá que leer el consentimiento informado en el que estuvo de acuerdo su familiar y igual que su familiar tienen oportunidad de hacer preguntas y que estas sean respondidas por correo electrónico o durante la llamada, y responder afirmativamente de forma verbal la última pregunta para su familiar siga participando en el estudio agendando previamente un horario con este fin siguiendo las instrucciones de formulario (Anexo 5). En el consentimiento informado se describen riesgos y beneficios para los participantes, así como la importancia del estudio para el conocimiento científico y visto en perspectiva para la sociedad. Y dado que la información se obtuvo de seres humanos, dicha información se mantuvo y mantendrá con rigurosa confidencialidad

por el grupo de investigadores impidiendo el acceso de esta información a personal no autorizado, así como que la información solo se usó para los fines de este proyecto. Cuando se publiquen los resultados se hará como datos estadísticos y no como casos individuales.

Por último, pero no menos importante, también se añade en este protocolo de cómo se llevará cabo la revocación del consentimiento que será por medio de un formulario de Google (Anexo 6) en el que si alguno de los participantes desea retirarse del estudio deberán responder afirmativamente la pregunta respecto a que desean revocar el consentimiento y si así lo desean pueden dar sus razones para el revocamiento.

La QFB. Ana Laura Vega Rodríguez con ayuda del equipo de trabajo capacitado obtuvieron el consentimiento informado de los participantes.

#### 4.2.2 Reclutamiento de participantes

Para el reclutamiento de participantes se pegaron carteles (Anexo 1) en la Universidad Autónoma de Querétaro, el Instituto Tecnológico de Querétaro, cajeros y paradas de autobús invitando a la población en general a participar en el estudio.

Los individuos interesados en participar para integrarse al estudio tuvieron que realizar el procedimiento mencionado en el apartado de aspectos éticos.

La QFB. Ana Laura Vega Rodríguez con ayuda del equipo de trabajo capacitado obtuvieron la información que incluía la aplicación del formato del reclutamiento, cuestionario, así como de las pruebas MoCA-T (Anexo 8) y PHQ-9 (Anexo 9).

#### 4.2.3 Obtención de información

Para el criterio de eliminación relativo a la presencia de depresión se realizó la prueba PHQ-9 (Anexo 9) en dónde el participante obtuvo 11 puntos o más se consideró que tenía posible depresión, ya que para realizar el diagnóstico de depresión es necesario realizar una prueba confirmatoria.

Para determinar la presencia del deterioro cognitivo de los pacientes, se utilizó la prueba MoCA-T (Anexo 8) y la puntuación deberá ser igual o superior a 17 para considerar que el paciente tiene una cognición normal.

El participante tendrá que responder un cuestionario (Anexo 7) con el fin de obtener la información clínica y demográfica de los pacientes. En lo relativo a las variables de interés este cuestionario incluye preguntas sobre comorbilidades previas, la evolución de la primoinfección por COVID-19 y el esquema de vacunas contra COVID-19 entre otras cuestiones clínicas y demográficas.

#### 4.2.4 Análisis estadístico

Para las pruebas estadísticas se utilizó el software IBM SPSS Statistics 20. Para la realización de la estadística descriptiva y de los gráficos se utilizó Excel 2019. Se realizó la prueba de Levene con el fin de conocer la homogeneidad de las varianzas.

Con la estadística descriptiva se analizó la información demográfica y clínica de la muestra. Para las variables cualitativas, se realizó un concentrado de frecuencias en forma de gráfica de barras o columnas según cual se ajustará mejor a la variable.

Para determinar diferencia entre grupos por la presencia o ausencia de deterioro cognitivo y la presencia o ausencia primoinfección de COVID-19 se realizó la prueba chi cuadrado.

Para determinar diferencia entre grupos por la presencia o ausencia de deterioro cognitivo y cada una de las variables se realizó la prueba paramétrica chi cuadrado excepto para la edad para la cual se utilizó la prueba t de student para grupos independientes.

No se realizó análisis multivariado al no encontrar diferencias significativas en los análisis bivariados.

## 5 Resultados y discusión

### 5.1 Hallazgos en reclutamiento

El formato de reclutamiento fue respondido por 233 individuos de los cuales 119 cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

Al revisar los criterios de exclusión los dos motivos más comunes de exclusión que se observaron fueron el diagnóstico de depresión, así como antecedentes familiares de enfermedades cognitivas (Figura 9).

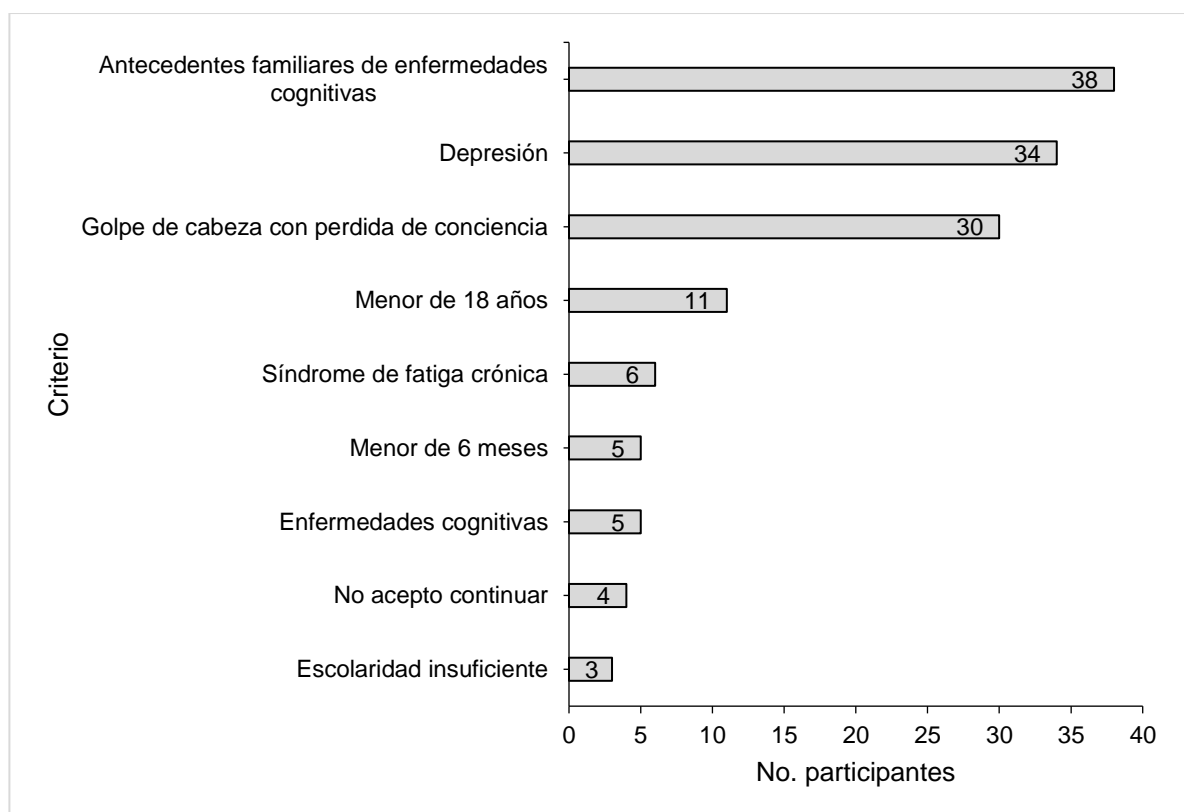


Figura 9. Criterios de exclusión cumplidos y criterios de inclusión no cumplidos.

En cuanto a la depresión, este hallazgo no es algo sorprendente, ya que la pandemia de COVID-19 causó un enorme impacto psicológico en todo el mundo, como en los resultados presentado por el grupo de investigación de Luo que realizó una revisión sistemática y metaanálisis sobre el impacto psicológico y mental de la COVID-19 entre los trabajadores sanitarios, la población general y los pacientes con

mayor riesgo de COVID-19, tomando como base artículos publicados entre el 1 de noviembre de 2019 y el 25 de mayo de 2020, donde se encontró que la prevalencia de depresión fue más alta entre los pacientes con afecciones preexistentes e infección por COVID-19 (55, IC 95 %, 48 % - 62 %), la cual fue similar entre los trabajadores de la salud y el público en general, donde los factores de riesgo comunes incluyeron ser mujeres, pertenecer al personal de enfermería, tener un nivel socioeconómico más bajo, tener un alto riesgo de contraer COVID-19 y el aislamiento social (Luo et al., 2020). Es importante destacar que la depresión también se ha mencionado como una posible secuela de COVID-19, esto de acuerdo a un estudio donde se observó una prevalencia del 17 % (IC 95 %, 10 % - 24 %), proponiendo los autores que pueden surgir de una combinación de mecanismos biológicos y psicológicos entre los que se incluye pero no se limita el aislamiento social, el confinamiento y la neuroinflamación prolongada (Premraj et al., 2022).

Dado que el estudio también contó con la participación de la comunidad universitaria, es importante considerar que la prevalencia de la depresión entre los estudiantes universitarios ha aumentado gradualmente en los últimos años, superando incluso a la del público en general, lo que se ha convertido en un fenómeno global, donde los factores relacionados se pueden agrupar en: factores biológicos, personalidad y estado psicológico, experiencia universitaria y estilo de vida (X.-Q. Liu et al., 2022).

Por otra parte, la depresión ha sido relacionada de dos formas con el deterioro de la cognición: primero, como factor de riesgo para la demencia; segundo, como un factor que conduce al deterioro cognitivo leve (DCL), debido a un probable efecto negativo de los síntomas del estado de ánimo en la cognición (González Hernández et al., 2022).

Mientras que con respecto a las características clínicas de los participantes que podían ser incluidos en este estudio, el síntoma más común que se observó fue el dolor de cabeza (Figura 10), esto difiere de otro estudio donde la fiebre fue el síntoma más comúnmente reportado en los casos confirmados de COVID-19 (88.47 %, IC 95 %: 80.74 - 93.35 %), seguida de tos, fatiga y, en menor proporción, disnea y mialgia, en este mismo reporte la disnea fue el único síntoma que se asoció con la gravedad de la COVID-19 (OR 2.43; IC del 95 %: 1.52 - 3.89) (Talukder et al., 2022).

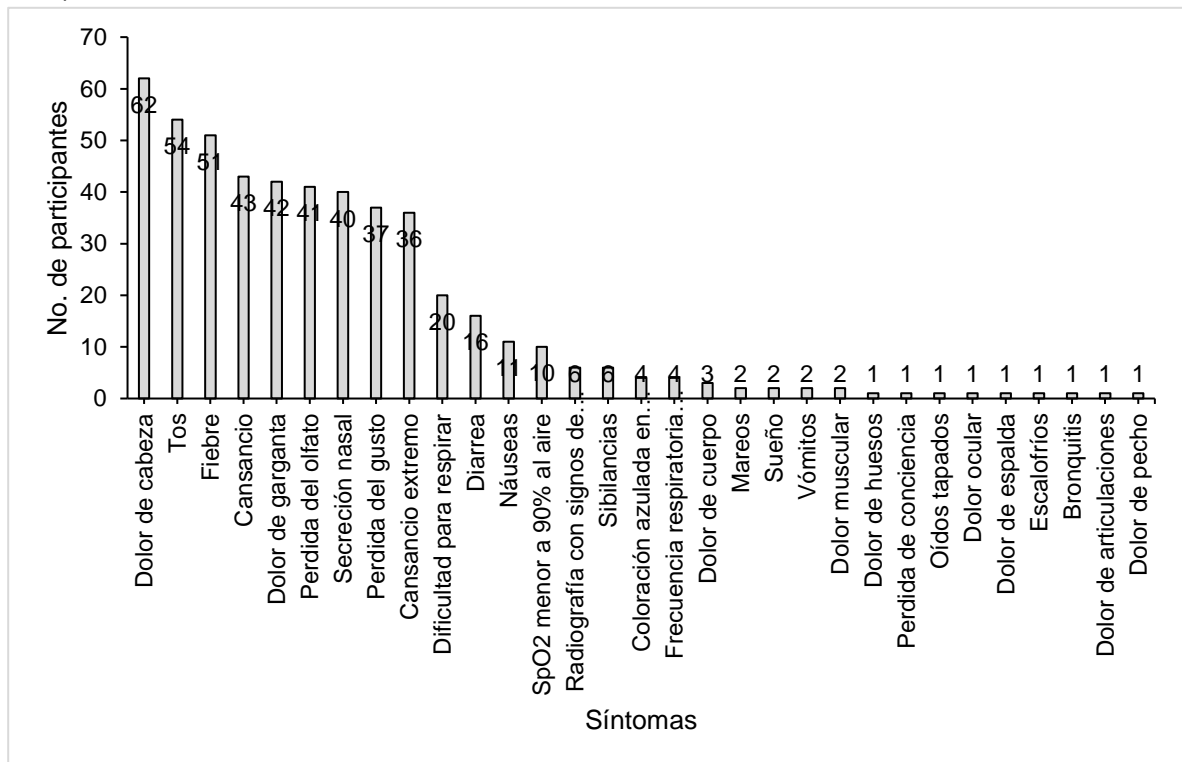


Figura 10. Síntomas más frecuentes en los 119 individuos.

De los 119 individuos que cumplieron los criterios de inclusión, solo 26 participantes mostraron interés en continuar con el estudio, por lo que a continuación se presentan los resultados correspondientes.

## 5.2 Características Demográficas y Clínicas de los Participantes

Respecto a las características de los 26 participantes incluidos son 15 mujeres y 11 hombres (Figura 11), con una escolaridad de al menos 6 años (Figura 12), como cabe recalcar en el grupo control el 81.81 % de los participantes tenía un

nivel educativo entre primaria y bachillerato y el 18.18 % de licenciatura, mientras que en el grupo de COVID-19 el nivel mínimo de escolaridad fue a partir de bachillerato, con un 80 % entre bachillerato y licenciatura y el 20% restante de posgrado.

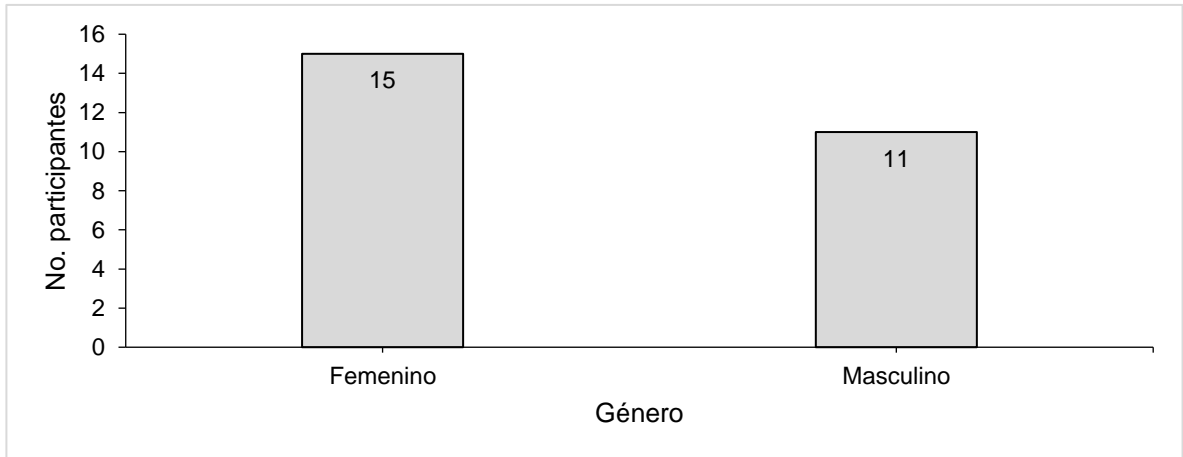


Figura 11. Género.

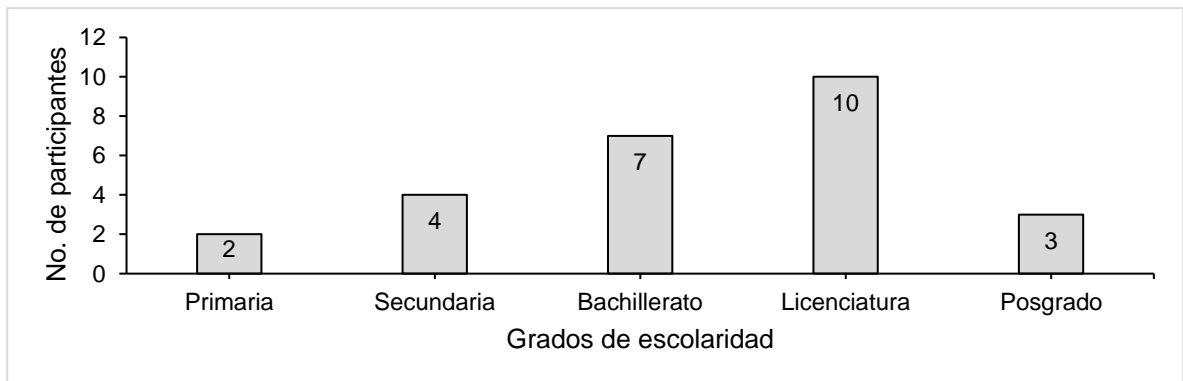


Figura 12. Escolaridad.

La prevalencia de los grupos de estudio se encuentra en la Tabla 11. Que refieran no haber tenido COVID-19, como se mencionó antes en la metodología, significa que todas las pruebas que se realizaron de PCR o antígenos salieron negativas o que el participante no se realizó ninguna prueba de este tipo. Sin embargo, es importante considerar que al menos el 20 % de las personas infectadas con SARS-CoV-2 pueden permanecer asintomáticas y hasta el momento se ha hipotetizado que podría estar relacionado la variación en los loci del antígeno leucocitario humano, por ejemplo el *HLA-B\*15:01* (Augusto et al., 2023).

Tabla 11. Prevalencia de grupos de estudio

Grupos de estudio	Prevalencia (n=26)	IC 95 %	
		Inferior	Superior
Refieren no haber tenido COVID-19	42.3	23.3	61.3
Individuos que hayan presentado primoinfección de COVID-19	57.7	38.7	76.7

En la Tabla 12 se presentan las prevalencias encontradas en este estudio sobre la severidad de la primoinfección de COVID-19, de acuerdo a la clasificación de gravedad en México que se encuentran en la Tabla 5. El grupo más frecuente fue el de participantes que refirieron no haber tenido COVID-19, le siguieron los casos leves y los casos graves. Los casos moderados fueron los menos reportados con un intervalo de confianza más amplio e incluso con límite inferior negativo, lo que sugiere menor confiabilidad en la estimación. En general, los intervalos de confianza son más amplios en las categorías con menor prevalencia, reflejando mayor incertidumbre en dichas estimaciones.

Se ha reportado que las frecuencias y la carga de los síntomas presentes 12 meses después de la infección aguda por COVID-19 aumentaron con la gravedad de la enfermedad aguda (Fischer et al., 2022).

Tabla 12. Gravedad en primoinfección.

Severidad de la primoinfección	Prevalencia (n=26)	IC 95 %	
		Inferior	Superior
Refieren no haber tenido COVID-19	42.3	23.3	61.3
Leve	30.8	13.0	48.5
Moderado	7.7	-2.5	17.9
Grave	19.2	4.1	34.4

La Figura 13 muestra la distribución de las comorbilidades observadas en los participantes del estudio, expresada en términos del número de casos por condición. Entre las comorbilidades registradas, la obesidad es la más frecuente, le sigue la diabetes, la hipertensión y por último EPOC y asma. Este gráfico resalta las



diferencias en la prevalencia de las condiciones de salud entre los participantes, con una mayor representación de trastornos metabólicos como obesidad y diabetes.

En reportes se sugiere una correlación entre las comorbilidades y la exacerbación de la enfermedad en pacientes con COVID-19, lo que puede conducir a malos resultados clínicos o mortalidad (Silaghi-Dumitrescu et al., 2023).

La diabetes es un predictor significativo de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19 probablemente porque los pacientes diabéticos suelen experimentar síntomas y complicaciones más graves, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la insuficiencia multiorgánica (Al-kuraishy et al., 2021; Hussain et al., 2020; Schlesinger et al., 2021). La edad avanzada, el sexo masculino y las comorbilidades preexistentes, como la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica, exacerbaban aún más el riesgo en los pacientes diabéticos (Schlesinger et al., 2021).

La obesidad a menudo se asocia con otras afecciones como hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes, que aumentan aún más el riesgo de resultados graves en pacientes con COVID-19 (Aghili et al., 2021; Poly et al., 2021; R. Singh et al., 2022; Soeroto et al., 2020).

La hipertensión se asocia con un riesgo casi 2.5 veces mayor de padecer COVID-19 grave y un riesgo de mortalidad significativamente mayor (Lippi et al., 2020; Pagdanganan et al., 2021). Los pacientes con hipertensión tienen más probabilidades de sufrir una progresión grave de la enfermedad, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la necesidad de cuidados intensivos (Lippi et al., 2020; Pagdanganan et al., 2021; Pranata et al., 2020).

Adicionalmente, se observó un caso particular en el que un participante reportó artritis tratada con metotrexato, quien además presentó COVID-19 grave durante la primoinfección. Cabe destacar que el metotrexato, utilizado en dosis bajas como tratamiento inmunosupresor, ha sido asociado con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y con resultados graves de COVID-19 en pacientes con

artritis reumatoide (Figuroa-Parra et al., 2022; McLean-Tooke et al., 2009). Si bien este caso no impacta en los análisis generales, es importante mencionarlo por su relevancia clínica potencial.

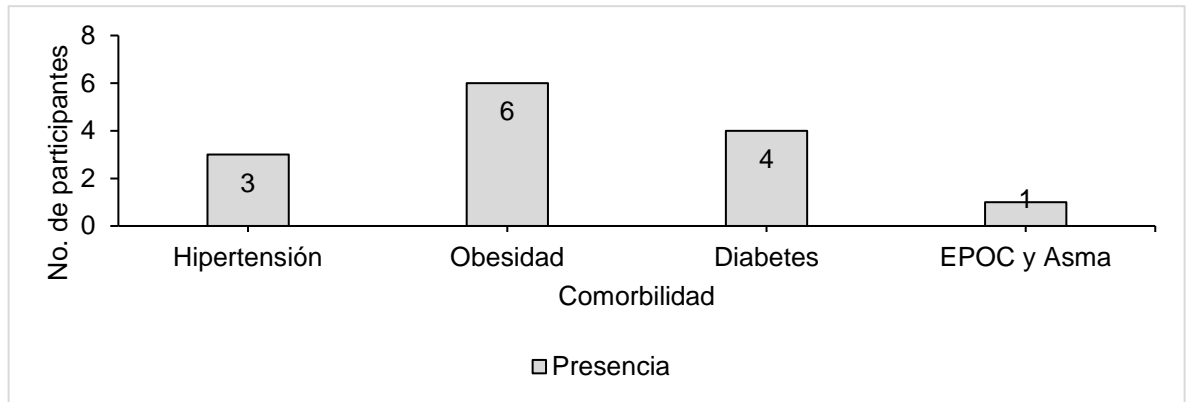


Figura 13. Comorbilidades observadas en el estudio.

Entre los participantes se presentaron distintos esquemas de vacunación, la nomenclatura según la marca de vacuna es A (AstraZeneca), D (Abdala), P (Pfizer), C (Cansino), J (Janssen) también está la nomenclatura de N en caso de no haber recibido esa dosis siendo los más comunes, donde el número de participantes se encuentra entre paréntesis: AAAN (6), AANN (3), PPPN (3), PPAN (2). Mientras que los esquemas solo se utilizaron en 1 participante que fueron los siguientes: JAAN, CPPN, DDDN, PPAA, CANN, AAJN, CCNN, PPAP, AAPN, CCAN, AAAA. Cabe mencionar que uno de los participantes no estaba vacunado con ninguna dosis, y en cuanto a los participantes vacunados les habían administrado al menos dos dosis, siendo la más utilizada la de la marca AstraZeneca con tres dosis. Esto coincide con los reportes donde las vacunas más aplicadas en México fueron AstraZeneca y Pfizer (Cervera Arguelles & Sánchez Cruz, 2024).

En lo que respecta a los meses transcurridos desde la primoinfección hasta la fecha en que se realizó el test MoCA, se observó un mínimo de 15 meses y un máximo de 47 meses, con una media de 33.7333 meses y una desviación estándar de 10.19430 meses.

La Figura 14 presenta la distribución de la variante estimada del virus SARS-CoV-2 entre los participantes que tuvieron COVID-19. Las variantes Alpha y Omicron fueron las más reportadas, siguiéndole la variante Delta, mientras que las variantes Beta y el periodo de transición Delta/Ómicron tenían el mismo número de casos. Este gráfico refleja la diversidad en las variantes virales que podrían haber afectado a los participantes y resalta una mayor prevalencia de Alpha y Ómicron en esta muestra. Es importante resaltar que la variante Ómicron se ha asociado con un menor riesgo de sufrir COVID-19 grave en comparación con la infección por la variante Delta (Petrone et al., 2023).

Aunque no se puede saber con certeza la variante ya que no se realizó la secuenciación del virus, es importante considerar que un individuo puede infectarse con más de una variante al mismo tiempo (He et al., 2022).

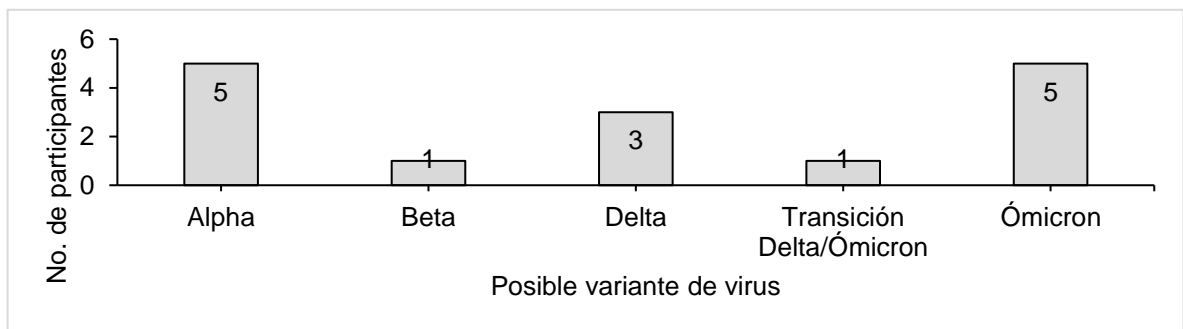


Figura 14. Estimación de la posible variante del virus en el grupo de COVID-19.

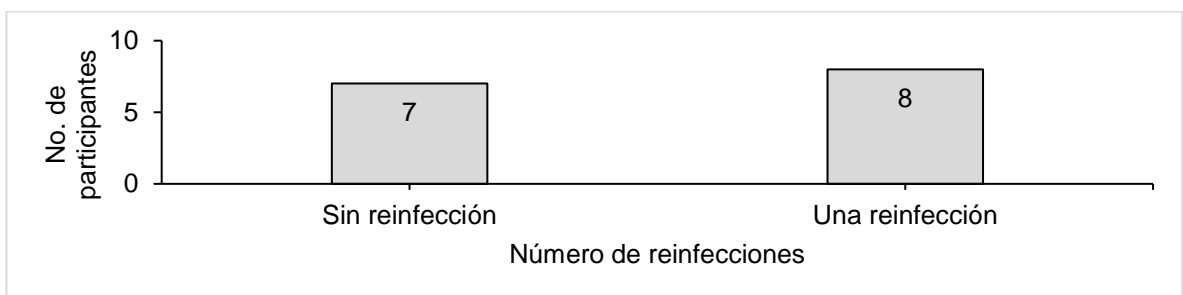


Figura 15. Número de reinfecciones.

La Figura 15 presenta el número de participantes en relación con las reinfecciones, presentando individuos que no han tenido reinfecciones, y aquellos que han experimentado una reinfección. Hay un número ligeramente mayor de

participantes con una reinfección en comparación con los que no han tenido ninguna. Las reinfecciones debían ser detectadas al igual que la primoinfección por una prueba de PCR o antígenos. Sin embargo, como esta información dependía de que los participantes se realizarán las pruebas antes mencionadas es importante tomar esta información con reserva, ya que pudo haber reinfecciones que no se detectaron. De acuerdo a las guías clínicas, se menciona que los pacientes con reinfección, el tratamiento debe ser consistente con el tratamiento en la primera infección. Y es importante recordar que se sugiere a la población, entre la cual se incluye a los pacientes rehabilitados, estar completamente vacunados, usar mascarillas en lugares públicos y procurar conservar la distancia social para evitar la reinfección con el virus (Ren et al., 2022).

La Tabla 13 presenta el deterioro cognitivo en dos grupos de estudio: aquellos que refieren no haber tenido COVID-19 y aquellos que han presentado una primo infección de COVID-19. El caso más común fue de aquellos individuos que presentaron primoinfección de COVID-19 y no presentaron deterioro cognitivo, seguido en frecuencia del caso inverso, aquellos que refieren no haber tenido COVID-19 y presentaron deterioro cognitivo.

Tabla 13. Deterioro cognitivo en los grupos de estudio.

		<b>Deterioro cognitivo</b>		Total	
		Sin deterioro	Con deterioro		
<b>Grupos</b>	Refieren no haber tenido COVID-19	Recuento	3	8	11
		%	21.4%	66.7%	42.3%
	Individuos que hayan presentado primoinfección de COVID-19	Recuento	11	4	15
		%	78.6%	33.3%	57.7%
Total		Recuento	14	12	26
		%	100.0%	100.0%	100.0%

### 5.3 Asociación entre COVID-19 y Deterioro Cognitivo

La Tabla 14 muestra los resultados de la prueba de chi-cuadrado utilizada para evaluar la asociación entre la primoinfección y el deterioro cognitivo. El estadístico principal presentado es el chi-cuadrado de Pearson cuya significancia representa que hay una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.

La asociación lineal por lineal, con un valor de 5.209 y una significancia de 0.022, indica que existe una tendencia lineal en la relación entre la primoinfección y el deterioro cognitivo. Finalmente, la tabla muestra que el número de casos válidos incluidos en el análisis y la frecuencia mínima esperada, cuyo propósito es contextualizar los resultados del análisis realizado.

Tabla 14. Prueba de chi cuadrado de primoinfección y deterioro cognitivo.

	<b>Valor</b>	<b>gl</b>	<b>Significancia</b>
Chi-cuadrado de Pearson	5.418 <sup>a</sup>	1	.020
Asociación lineal por lineal	5.209	1	.022
N de casos válidos	26		

<sup>a</sup>. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.08.

La asociación fue encontrada en el grupo control, que no se relaciona con los antecedentes clínicos de los participantes, por lo que una posible explicación estaría relacionada con el síndrome de bata blanca que normalmente está asociado a una hipertensión arterial elevada en los pacientes a examinar, pero que también se ha explorado desde el punto de vista de estrés agudo de tipo cognitivo y estrés psicosocial, esto fue evaluado a través de una prueba de reactividad de la presión intraocular (PIO), donde se observó que es reactiva tanto al estrés cognitivo como psicosocial, siendo el valor del incentivo (en este caso la valencia emocional relacionada a un eventual fallo en la tarea) una variable que podría desempeñar un papel modulador de esta respuesta, y que la percepción de control y de amenaza constituyen dos posibles variables explicativas del síndrome bata blanca (Méndez Ulrich, 2013). Por lo anterior, es probable que algunos participantes del grupo

control hayan tenido deficiencias educativas a pesar de haber concluido la primaria, además de presentar el síndrome de bata blanca, que les pudo provocar estrés cognitivo, traducido en un deficiente desempeño en la prueba MoCA, en este sentido, sería importante complementar los hallazgos de deterioro cognitivo con pruebas de imagenología, ya que a través de estos estudios, es posible establecer patrones en la diferenciación de trastornos neurodegenerativos, algunas de ellas son: 1) la resonancia magnética estructural con la identificación de patrones de atrofia corticales y subcorticales, 2) la resonancia magnética de difusión posibilita la caracterización de la integridad microestructural de la materia blanca cerebral y su relación con el deterioro cognitivo y 3) la tomografía por emisión de positrones con una identificación preclínica temprana (Rueda O. & Enríquez S., 2018).

#### **5.4 Influencia de Variables en el Deterioro Cognitivo**

En cuanto al deterioro cognitivo y la influencia de las variables analizadas, no se observó una diferencia estadísticamente significativa encontrándose los valores de significancia en la Tabla 15. Lo cual concuerda con lo encontrado por Silva y colaboradores donde no hubo diferencias importantes con el deterioro cognitivo en cuanto al género (Flores Silva et al., 2020). Por otra parte, al analizar la escolaridad fue similar a lo observado por Lozano y colaboradores, donde cabe resaltar que emplearon la prueba MoCA (Lozano Gallego et al., 2009). Asimismo, el resultado de comorbilidades coincide con lo reportado por Mejía-Arango y colaboradores donde no encontró asociación entre las variables sociodemográficas, de salud y la probabilidad de deterioro cognitivo (Mejía-Arango et al., 2007). Mientras que para las comorbilidades de obesidad, diabetes e hipertensión arterial, se ha mencionado por el grupo de Barral y colaboradores que las personas con deterioro cognitivo tienen una alta prevalencia de comorbilidad, como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus, sin embargo, en los hallazgos de este estudio, no se presentó una influencia estadísticamente significativa (Barral et al., 2017). Finalmente, respecto a la edad, para los participantes con deterioro se presentaron valores de 44.33 +/- 15.93 (n=12) años y sin deterioro 40.64 +/- 17.87

(n=14) años, de igual forma que en este estudio, Samper Noa y colaboradores no encontraron diferencia estadística significativa con respecto a la variable edad, no obstante, el número de pacientes con deterioro se elevó en la medida que los casos tuvieron mayor edad (Samper Noa et al., 2011).

Tabla 15. Resumen de p obtenidas en las diferentes variables estudiadas.

<b>Variable</b>	<b>p</b>
Genero	.951
Escolaridad	.115
Presencia de comorbilidades	.671
Obesidad	.099
Diabetes	.867
Hipertensión arterial	.224
Edad	.586

No se realizó análisis multivariado al no encontrar diferencias significativas en los análisis bivariados.

#### 5.4.1 Comorbilidades y su relación con el deterioro cognitivo

La exploración de comorbilidades en relación con el deterioro cognitivo es crucial, ya que la coexistencia de enfermedades crónicas puede acelerar la progresión del deterioro cognitivo y complicar su diagnóstico y tratamiento. Comprender estas interacciones ofrece oportunidades para intervenciones integrales que podrían mitigar los efectos en la calidad de vida de los pacientes y optimizar los recursos de atención en salud.

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una enfermedad multifactorial y la conversión de una función cognitiva normal a un DCL está influenciada tanto por factores genéticos y demográficos como, lo que es más importante, también por factores ambientales modificables (Tervo et al., 2004).

Se ha visto que la hipertensión arterial es causante tanto de los infartos cerebrales tromboembólicos de los pequeños y/o grandes vasos cuyo síndrome dependerá del compromiso cortico-subcortical (afasia, amnesia y déficit motores), como de las lesiones de las arteriolas profundas que afectan la sustancia blanca

(leucoaraiosis) conocida por alteraciones de la memoria, apatía y disfunción ejecutiva (Vicario et al., 2010). La hipertensión causa alteraciones patológicas complejas en los microvasos cerebrales (denominada enfermedad de los vasos pequeños), que incluyen daño y disfunción endotelial, cambios fenotípicos de las células musculares lisas vasculares, lipohialinosis, necrosis fibrinoide, lesión de los pericitos, remodelación patológica de la matriz extracelular y activación de las MMP, microaneurismas, agrandamiento de los espacios perivasculares, edema perivascular, inflamación y cambios parenquimatosos como microhemorragias, infartos lacunares y lesiones de la sustancia blanca. Los avances en la resonancia magnética han permitido la identificación de marcadores neurorradiológicos de la enfermedad de los vasos pequeños cerebrales, que incluyen las células de la sustancia blanca, las lagunas, las microhemorragias, las anomalías del flujo sanguíneo cerebral y la alineación reducida de las fibras (que se puede ver mediante imágenes del tensor de difusión) (Figura 16). Estos marcadores están asociados con déficits cognitivos (Ungvari et al., 2021).



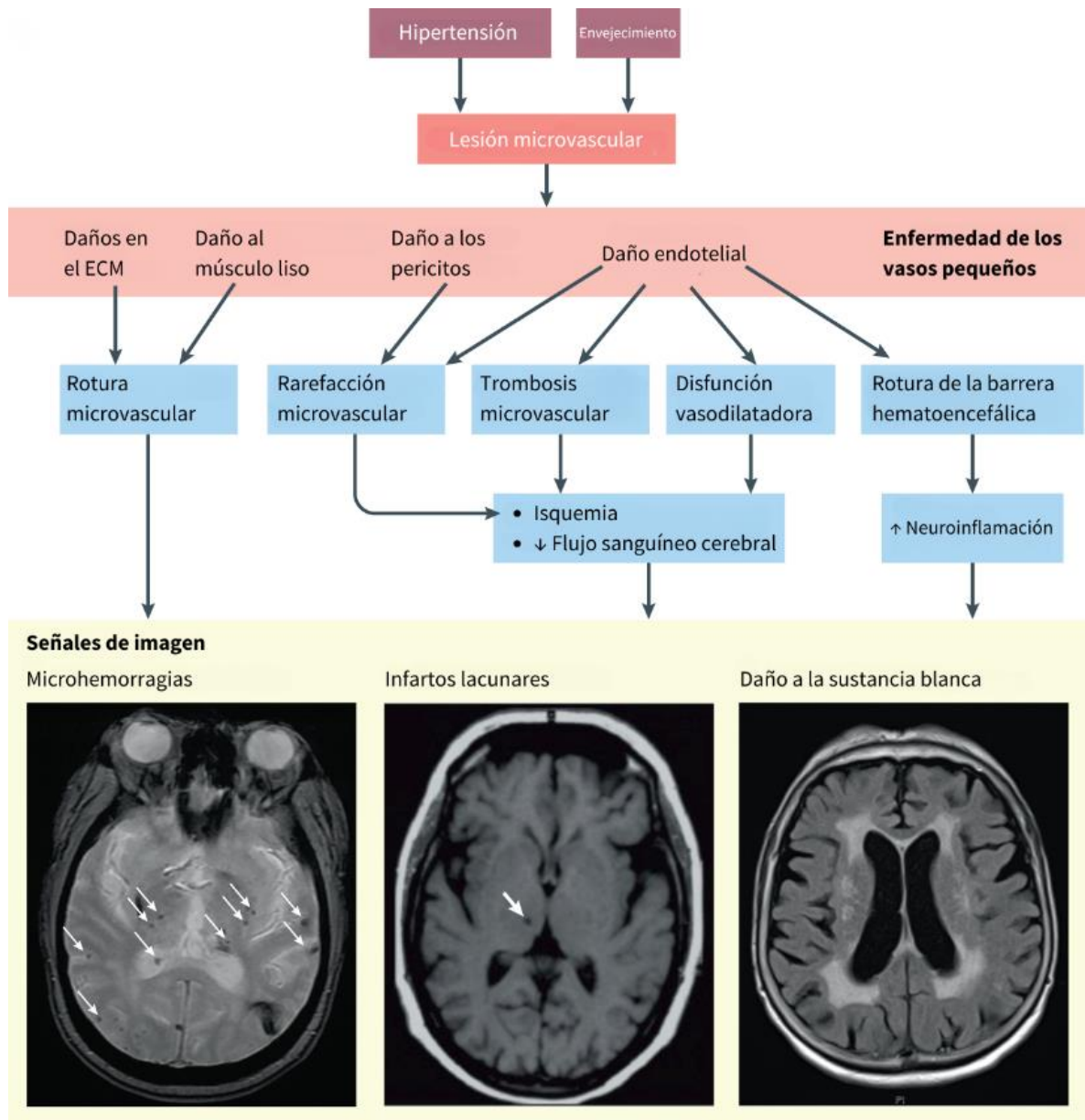


Figura 16. Hipertensión y su efecto en el cerebro a nivel de los pequeños vasos sanguíneos (Modificada de Ungvari et al., 2021).

Por otra parte, la interacción entre la obesidad, la neuroinflamación y la demencia es compleja. Los factores de estilo de vida poco saludables contribuyen a la acumulación excesiva de tejido adiposo visceral en la obesidad, lo que promueve la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina. La obesidad también se asocia con disbiosis intestinal y una reducción de los metabolitos de los ácidos

grasos de cadena corta (AGCC). Estas características patológicas promueven la neuroinflamación, que a su vez promueve las características patológicas de la demencia (es decir, disminución de la neurogénesis, la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo; el desarrollo de lesiones en la sustancia blanca; neurodegeneración y atrofia cerebral). En última instancia, esto puede perjudicar la cognición y causar demencia (Wong Zhang et al., 2023) (Figura 17).

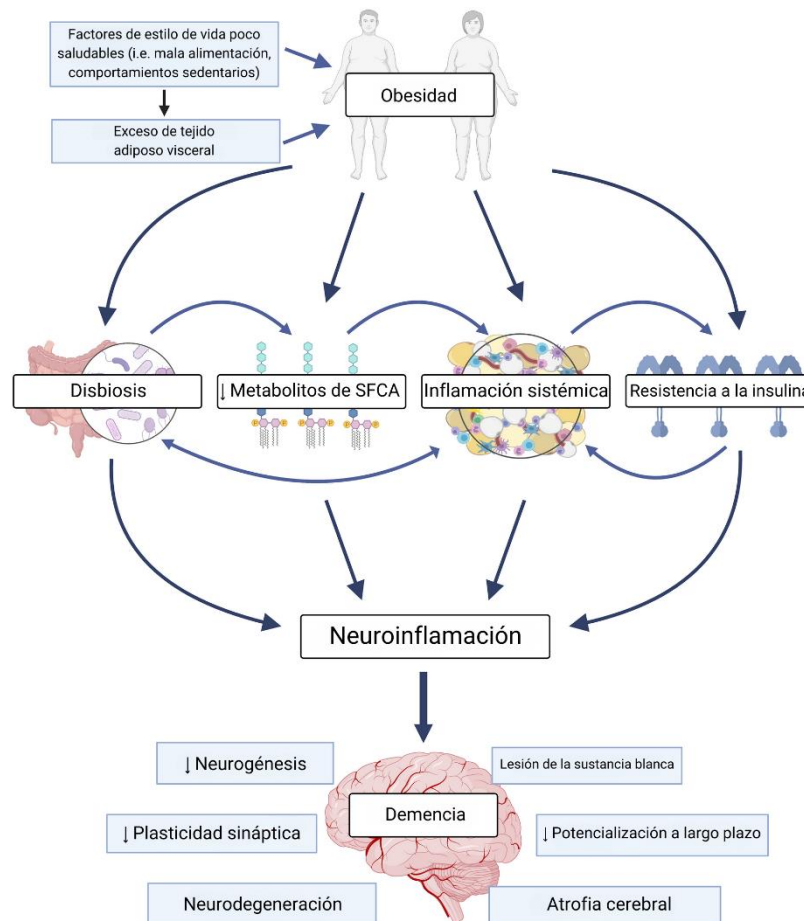


Figura 17. Mecanismos que relacionan la obesidad y la demencia (Modificada de Wong Zhang et al., 2023).

Además, es importante señalar que el deterioro cognitivo en la diabetes está estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina y la desregulación. Las regiones del cerebro que albergan receptores de insulina, incluido el hipocampo y la corteza frontal, son esenciales para los efectos cognitivos de la insulina. Los

receptores de insulina se distribuyen por todo el cerebro, lo que permite que la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 ejerzan su influencia biológica. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, prevalentes en la diabetes, afectan negativamente el procesamiento y la acumulación de amiloide. Esto conduce a un aumento de la deposición intraneuronal de  $\beta$ -amiloide, hiperfosforilación de tau y reducción del aclaramiento de  $\beta$ -amiloide. Al mismo tiempo, la resistencia a la insulina altera la barrera hematoencefálica, lo que afecta la función cerebrovascular y la cognición. A su vez, la resistencia a la insulina suele ir acompañada de una inflamación crónica de bajo grado, un estado conocido como "metainflamación". Esta afección inflamatoria puede extenderse al cerebro y contribuir a la neuroinflamación. La neuroinflamación crónica está asociada a varios trastornos cognitivos (Aderinto et al., 2023). Aunque, adicionalmente a la resistencia y desregulación de la insulina hay que considerar la hiperglicemia crónica y variabilidad glucémica, las complicaciones vasculares y disfunción microvascular y la inflamación y estrés oxidativo (Aderinto et al., 2023) (Figura 18).

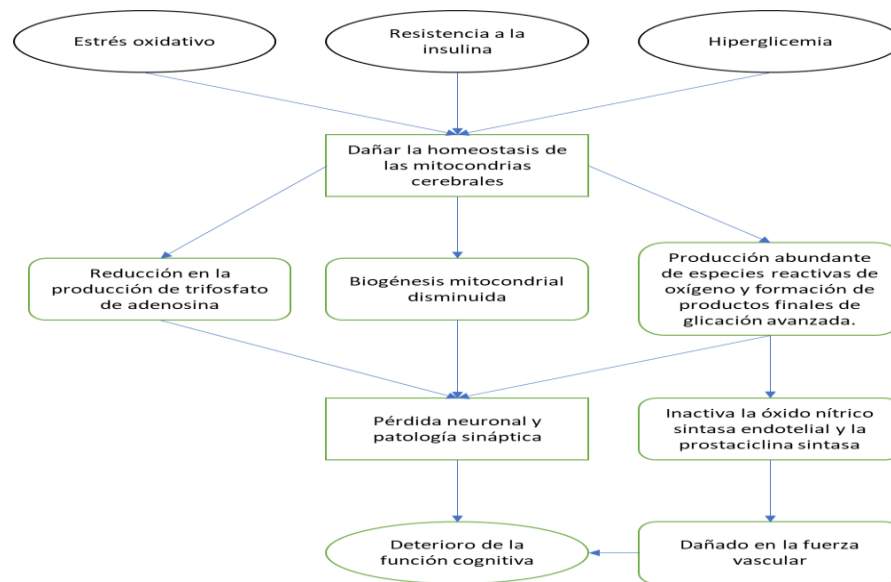


Figura 18. Propuestas sobre cómo se relacionan la diabetes y el deterioro cognitivo (Modificada de Aderinto et al., 2023).

Cabe mencionar, que un mecanismo propuesto para el deterioro cognitivo en pacientes con EPOC es el daño neuronal mediado por la hipoxia como resultado de

la enfermedad pulmonar o las comorbilidades que afectan negativamente al cerebro, como la enfermedad vascular y el tabaquismo (Figura 19)(Crişan et al., 2014).

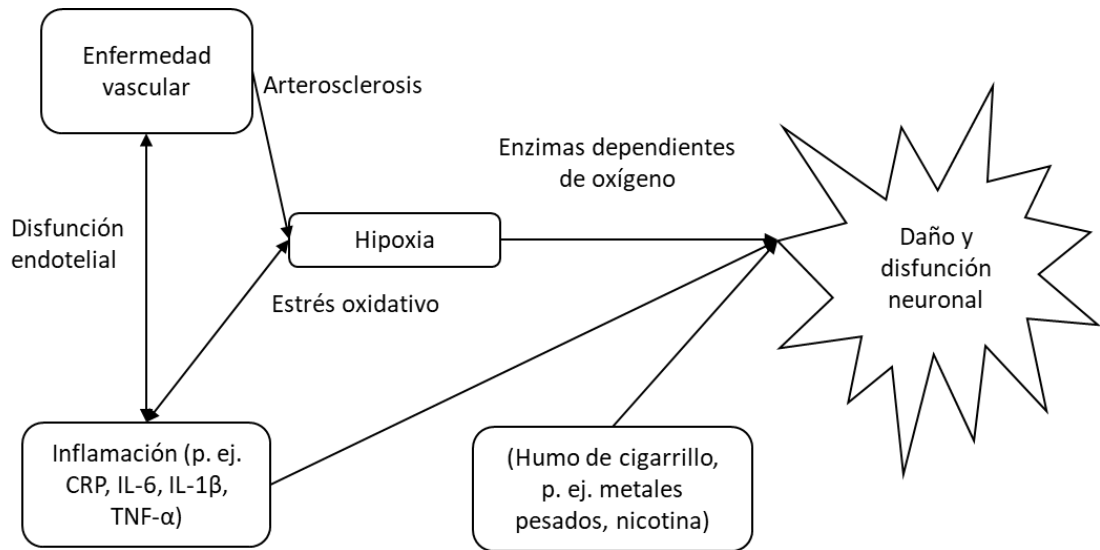


Figura 19. Mecanismos propuestos que contribuyen al daño neuronal en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Modificada de Dodd et al., 2010).

Se ha confirmado que el deterioro cognitivo existe tanto en adultos como en jóvenes con asma. Se cree que dicho deterioro cognitivo en pacientes con asma está causado por cambios en la estructura del cerebro. A través de un análisis retrospectivo, Carlson y sus colaboradores encontraron que los pacientes con asma tienen atrofia del volumen del hipocampo, que se correlaciona positivamente con el deterioro cognitivo. Los niveles bajos de NAA hipocámpal (un indicador de la densidad neuronal y la integridad del N-acetil aspartato) en pacientes con asma pueden conducir a un bajo rendimiento en tareas de memoria declarativa. Además, la hipoxia intermitente crónica causa daño al hipocampo, lo que puede conducir a una disminución del aprendizaje espacial, afectando la función cognitiva. Los ataques de asma repetidos y el mal control persistente pueden conducir a trastornos del sueño y afectar la función cognitiva del cerebro del paciente (Figura 20). Sin embargo, el mecanismo neuronal exacto del deterioro cognitivo en pacientes asmáticos sigue sin estar claro (T. Wang et al., 2023).

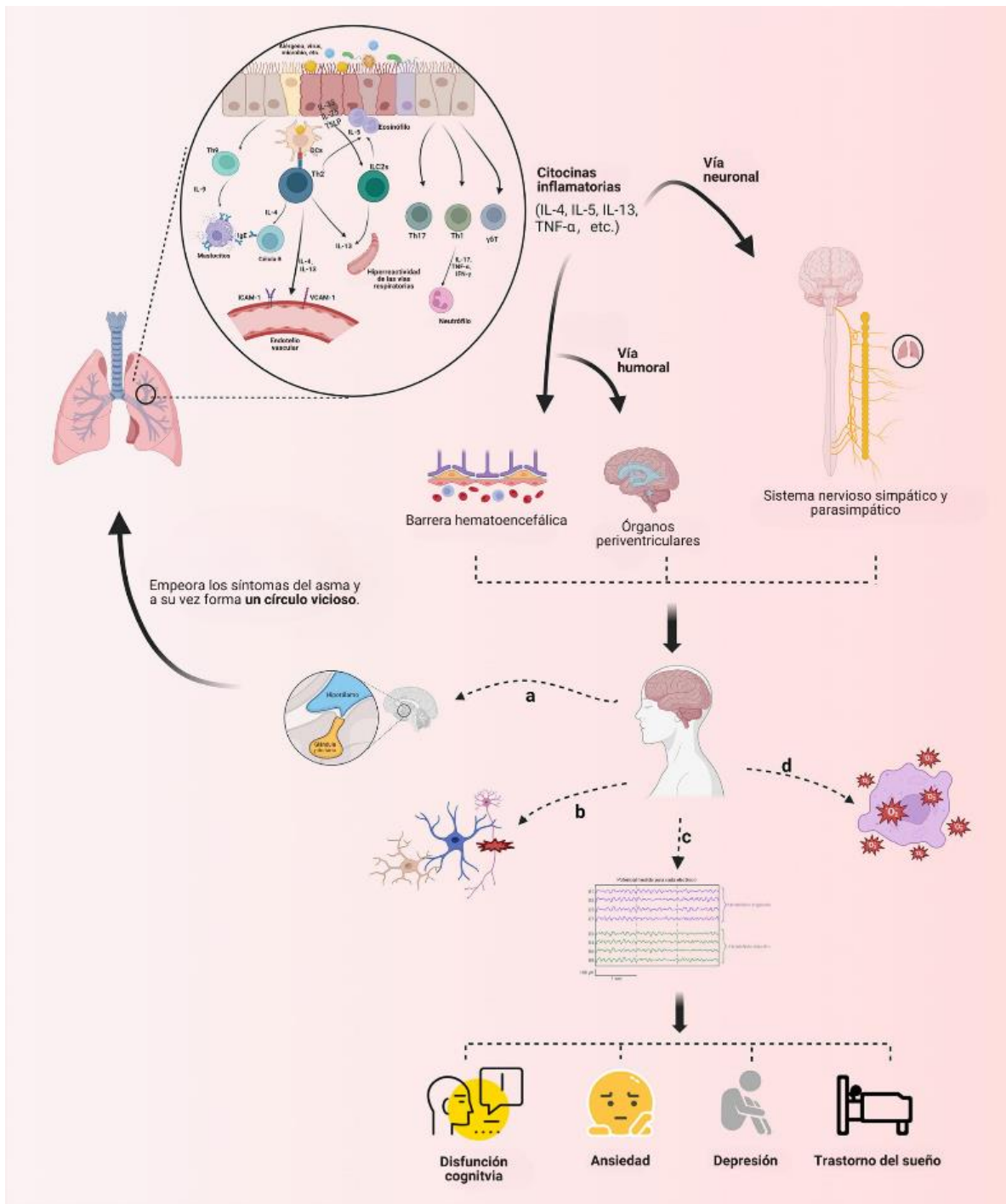


Figura 20. Mecanismo de los fenotipos neurológicos asociados al asma y su relación con el sistema neurológico (Modificada de Y. Wang et al., 2023).

Sin embargo, la acumulación de placa bacteriana, por ejemplo, debido a una mala higiene bucal, puede provocar la activación de mecanismos de defensa del

sistema inmunitario innato, lo que da lugar a un primer estado de inflamación. En un momento determinado, esta inflamación «despierta» el potencial patógeno de las *Porphyromonas gingivalis*, que empiezan a promover la inflamación y un cambio microbiano, por ejemplo, infectando las células dendríticas de la mucosa, lo que da lugar a una inflamación descontrolada mediada por el sistema inmunitario adaptativo. Por tanto, es probable que las *Porphyromonas gingivalis* ejerzan sus efectos en función de microbios oportunistas (Weber et al., 2023).

## 5.5 Limitaciones del estudio

A la par de las posibles explicaciones presentadas en el apartado de influencia de variables en el deterioro cognitivo, es fundamental profundizar en las limitaciones de este estudio.

Si el tamaño de la muestra es demasiado pequeño, incluso un estudio donde las fuentes de error estén reducidas, pueden no detectarse efectos o asociaciones importantes o estimarlos de manera imprecisa (A. S. Singh & Masuku, 2014).

Además, no se puede descartar que algunos participantes puedan tener condiciones no diagnosticadas, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), que podrían influir en el desempeño cognitivo. Investigaciones previas han mostrado que el TDAH en adultos puede producir déficits en memoria episódica y función ejecutiva, generando perfiles cognitivos superpuestos con el deterioro cognitivo leve (Mendonca et al., 2021). Esto subraya la importancia de considerar posibles condiciones no detectadas en el análisis de los resultados.

Las pruebas cognitivas, incluidas las breves como la MoCA, presentan ciertas áreas de mejora. Por ejemplo, la activación emocional y el estrés pueden interferir con el rendimiento cognitivo. Esto puede explicarse mediante teorías cognitivas, que sugieren que el estrés incrementa la atención hacia pensamientos negativos, lo que se conoce como interferencia de amenazas (Angelidis et al., 2019). En este estudio, algunos participantes optaron por no realizar el ítem de restas, posiblemente debido a ansiedad, lo que podría haber influido en los puntajes reportados.

La administración telefónica de la prueba MoCA (Tele-MoCA) también presentó retos específicos. Las subpruebas que dependen de estímulos auditivos, como el recuerdo retardado, el intervalo de dígitos o la atención a letras, requieren que los participantes perciban claramente las instrucciones. Sin embargo, factores externos como distracciones o problemas técnicos pueden afectar este proceso. Por

ejemplo, un participante reportó problemas de audición, lo que subraya la necesidad de considerar criterios de exclusión más precisos en futuros estudios (Klil-Drori et al., 2022).

En un entorno presencial, las señales visuales y la observación directa del evaluador podrían compensar algunos de estos desafíos. Sin embargo, al utilizar un formato telefónico, es posible que se subestimen déficits cognitivos relacionados con funciones visuoespaciales o ejecutivas, lo que podría disminuir la sensibilidad de la prueba en estos dominios (Klil-Drori et al., 2022).

Aunque la escolaridad es un factor relevante para establecer puntos de corte en la MoCA, los resultados de este estudio no mostraron diferencias significativas en el desempeño según este criterio. No obstante, establecer rangos específicos para la escolaridad podría ayudar a reducir la variabilidad en futuros análisis (Milani et al., 2018).

Es importante señalar que las evaluaciones cognitivas breves pueden generar falsos positivos o negativos, como ha sido documentado en estudios previos. Por ejemplo, con un punto de corte de "menos de 26", más del 40 % de las personas sin demencia podrían haber sido clasificadas incorrectamente (D. H. Davis et al., 2021; Ranson et al., 2019). Estas observaciones no descalifican la utilidad de la MoCA, sino que resaltan la necesidad de combinarla con otras herramientas de diagnóstico para obtener una evaluación más robusta.

Considerando estas limitaciones, técnicas complementarias como la tomografía por emisión de positrones (PET) podrían proporcionar un panorama más detallado del deterioro cognitivo al evaluar características como el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa (Van Der Naalt, 2015). Sin embargo, este tipo de enfoques sería más adecuado para estudios futuros con recursos técnicos y clínicos más avanzados.



## 6 Conclusiones

Este estudio exploró los factores potencialmente asociados con el desarrollo de deterioro cognitivo en individuos adultos post-COVID-19, cumpliendo con el objetivo de identificar tendencias preliminares que pueden ser la base para investigaciones futuras con una muestra más amplia.

En cuanto al objetivo de examinar la presencia de deterioro cognitivo en personas con primoinfección por COVID-19, aunque se identificaron asociaciones estadísticamente significativas no era lo que se esperaba observar y se plantearon otras explicaciones sobre lo que sucedió en este proyecto. Este hallazgo, sin embargo, es útil para entender las posibles direcciones para futuras investigaciones. Estas incluirían el uso de otras herramientas de evaluación, como la tomografía por emisión de positrones (PET), así como estudios a largo plazo para determinar si hay cambios en la salud de los individuos. Además, aunque no está dentro del alcance del proyecto dada la alta prevalencia de depresión encontrada durante el reclutamiento se debería incluir su estudio al ser un potencial problema de salud pública.

Dado que los objetivos exploratorios se cumplieron, este estudio aporta datos relevantes que subrayan la necesidad de investigaciones más amplias para profundizar en la relación entre COVID-19 y el deterioro cognitivo en la población mexicana.

Aunque los hallazgos con respecto a las variables de interés de este estudio no fueron concluyentes, las tendencias observadas resaltan la importancia de monitorear posibles secuelas cognitivas en pacientes post-COVID-19, lo que podría tener implicaciones significativas para la salud pública en México. Si bien las limitaciones metodológicas, como el tamaño de muestra reducido y la posible influencia de variables no controladas, pudieron impactar la precisión de los resultados, estas no implican una falta de confiabilidad de la prueba utilizada, sino más bien resaltan la necesidad de enfoques más integrales en futuros estudios. Estos resultados preliminares subrayan la importancia de considerar herramientas

complementarias y contextos controlados para la evaluación de deterioro cognitivo en investigaciones posteriores.

## 7 Referencias

- Adana Díaz, L., Arango, A., Parra, C., Rodríguez-Lorenzana, A., & Yacelga-Ponce, T. (2021). Impact of Educational Level on Versions (Basic and Complete) of the Montreal Cognitive Assessment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *50*(4), 341–348. <https://doi.org/10.1159/000518747>
- Aderinto, N., Olatunji, G., Abdulbasit, M., Ashinze, P., Faturoti, O., Ajagbe, A., Ukoaka, B., & Aboderin, G. (2023). The impact of diabetes in cognitive impairment: A review of current evidence and prospects for future investigations. *Medicine*, *102*(43), e35557. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035557>
- Aghili, S. M. M., Ebrahimpur, M., Arjmand, B., Shadman, Z., Pejman Sani, M., Qorbani, M., Larijani, B., & Payab, M. (2021). Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: A review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*, *45*(5), 998–1016. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00776-8>
- Al-kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Alblihed, M., Guerreiro, S. G., Cruz-Martins, N., & Batiha, G. E.-S. (2021). COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*, 644095. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.644095>
- Angelidis, A., Solis, E., Lautenbach, F., Van Der Does, W., & Putman, P. (2019). I'm going to fail! Acute cognitive performance anxiety increases threat-interference and impairs WM performance. *PLOS ONE*, *14*(2), e0210824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210824>

- Arbour, N., Day, R., Newcombe, J., & Talbot, P. J. (2000). Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *Journal of Virology*, *74*(19), 8913–8921. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000>
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2016). Trastornos neurocognitivos. En *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5* (5.<sup>a</sup> ed., 2.<sup>a</sup> reimp, pp. 591–644). Editorial Médica Panamericana.
- Augusto, D. G., Murdolo, L. D., Chatzileontiadou, D. S. M., Sabatino, J. J., Yusufali, T., Peyser, N. D., Butcher, X., Kizer, K., Guthrie, K., Murray, V. W., Pae, V., Sarvadhavabhatla, S., Beltran, F., Gill, G. S., Lynch, K. L., Yun, C., Maguire, C. T., Peluso, M. J., Hoh, R., ... Hollenbach, J. A. (2023). A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature*, *620*(7972), 128–136. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06331-x>
- Barral, N. C., Gutiérrez, D. G. V., & Hernández, L. B. (2017). Deterioro cognitivo leve (DCL) y comorbilidad. *Geroinfo*, *11*(2), 1–15.
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses*, *4*(6), 1011–1033. <https://doi.org/10.3390/v4061011>
- Bigdelou, B., Sepand, M. R., Najafikhoshnoo, S., Negrete, J. A. T., Sharaf, M., Ho, J. Q., Sullivan, I., Chauhan, P., Etter, M., Shekarian, T., Liang, O., Hutter, G., Esfandiarpour, R., & Zanganeh, S. (2022). COVID-19 and Preexisting Comorbidities: Risks, Synergies, and Clinical Outcomes. *Frontiers in Immunology*, *13*, 890517. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.890517>

- Bowe, B., Xie, Y., & Al-Aly, Z. (2022). Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nature Medicine*, 28(11), 2398–2405. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3>
- Bowler, J. V. (2005). Vascular cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(suppl\_5), v35–v44. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.082313>
- Brodin, P. (2021). Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*, 27(1), 28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>
- Callard, F., & Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*, 268, 113426. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
- Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Carod Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70(09), 311. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- CDC. (2020, febrero 11). *Healthcare Workers*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho,

- R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *101*, 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Cervera Arguelles, I. P., & Sánchez Cruz, H. (2024). Análisis estadístico y árboles de decisión para identificar factores de riesgo en la población mexicana por la pandemia de COVID-19. *Salud, Ciencia y Tecnología*, *4*, 790. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024790>
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2022, marzo 3). *Vacunas COVID 19 autorizadas*. gob.mx. <http://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/vacunas-covid-19-autorizadas>
- Crișan, A. F., Oancea, C., Timar, B., Fira-Mladinescu, O., Crișan, A., & Tudorache, V. (2014). Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*, *9*(7), e102468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102468>
- Cuéllar, L., Torres, I., Romero-Severson, E., Mahesh, R., Ortega, N., Pungitore, S., Hengartner, N., & Ke, R. (2022). Excess deaths reveal the true spatial, temporal and demographic impact of COVID-19 on mortality in Ecuador. *International Journal of Epidemiology*, *51*(1), 54–62. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab163>
- Cutler, D. M. (2022). The Costs of Long COVID. *JAMA Health Forum*, *3*(5), e221809. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.1809>

- Davido, B., Seang, S., Tubiana, R., & de Truchis, P. (2020). Post–COVID-19 chronic symptoms: A postinfectious entity? *Clinical Microbiology and Infection*, 26(11), 1448–1449. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.028>
- Davis, D. H., Creavin, S. T., Yip, J. L., Noel-Storr, A. H., Brayne, C., & Cullum, S. (2021). Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010775.pub3>
- Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Delgado, C., Araneda, A., & Behrens, M. I. (2019). Validación del instrumento Montreal Cognitive Assessment en español en adultos mayores de 60 años. *Neurología*, 34(6), 376–385. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.013>
- Delgado Mejía, I. D., & Etchepareborda Simonini, M. C. (2013). Trastornos de las funciones ejecutivas. Diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 57(Supl. 1), s95–s103. <https://doi.org/10.33588/rn.57S01.2013236>
- DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Dhakal, A., & Bobrin, B. D. (2023). Cognitive Deficits. En *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/>

- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a009258–a009258. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>
- Dinnes, J., Sharma, P., Berhane, S., Van Wyk, S. S., Nyaaba, N., Domen, J., Taylor, M., Cunningham, J., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeflang, M. M., McInnes, M. D., Spijker, R., Verbakel, J. Y., Takwoingi, Y., Taylor-Phillips, S., Van Den Briel, A., ... Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2022). Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub3>
- Dodd, J. W., Getov, S. V., & Jones, P. W. (2010). Cognitive function in COPD. *European Respiratory Journal*, 35(4), 913–922. <https://doi.org/10.1183/09031936.00125109>
- Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., Breitbart, R. E., & Acton, S. (2000). A Novel Angiotensin-Converting Enzyme–Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87(5). <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
- ePosters. (2021). *European Journal of Neurology*, 28(S1), 442–921. <https://doi.org/10.1111/ene.14975>
- Evans, R. A., McAuley, H., Harrison, E. M., Shikotra, A., Singapuri, A., Sereno, M., Elneima, O., Docherty, A. B., Lone, N. I., Leavy, O. C., Daines, L., Baillie, J. K., Brown, J. S., Chalder, T., De Soyza, A., Diar Bakerly, N., Easom, N.,



- Geddes, J. R., Greening, N. J., ... Zongo, O. (2021). Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): A UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(11), 1275–1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
- Fernández-de-las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L., & Florencio, L. L. (2021). Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
- Ferrucci, R., Dini, M., Groppo, E., Rosci, C., Reitano, M. R., Bai, F., Poletti, B., Brugnera, A., Silani, V., D'Arminio Monforte, A., & Priori, A. (2021). Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sciences*, 11(2), 235. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020235>
- Figueroa-Parra, G., Gilbert, E. L., Valenzuela-Almada, M. O., Vallejo, S., Neville, M. R., Patel, N. J., Cook, C., Fu, X., Hagi, R., McDermott, G. C., Dilorio, M. A., Masto, L., Vanni, K. M. M., Kowalski, E., Qian, G., Zhang, Y., Wallace, Z. S., Duarte-García, A., & Sparks, J. A. (2022). Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: A retrospective, comparative, multicentre cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 4(11), e765–e774. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00227-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00227-2)
- Fischer, A., Zhang, L., Elbéji, A., Wilmes, P., Oustric, P., Staub, T., Nazarov, P. V., Ollert, M., & Fagherazzi, G. (2022). Long COVID Symptomatology After 12

Months and Its Impact on Quality of Life According to Initial Coronavirus Disease 2019 Disease Severity. *Open Forum Infectious Diseases*, 9(8), ofac397. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac397>

Flores Silva, A. S., Fierros Flores, A., Gallegos Novela, V. E., Magdaleno Ordaz, G., Velasco Rodríguez, R., & Pérez Hernández, M. G. (2020). Estado cognitivo y funcionalidad para las actividades básicas en el adulto mayor institucionalizado. *Revista CuidArte*, 9(17). <https://doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2020.9.17.72760>

Förster, C., Colombo, M. G., Wetzel, A.-J., Martus, P., & Joos, S. (2022). Persisting symptoms after COVID-19. *Deutsches Ärzteblatt international*, 119, 167–174. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0147>

Frontera, J. A., 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., ... Galetta, S. (2021). A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *Journal of the Neurological Sciences*, 426, 117486. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117486>

Fymat, A. L. (2019). Dementia with Lewy Bodies: A Review. *Current Opinions in Neurological Science*, 4(1), 15–32.

Galván-Tejada, C. E., Herrera-García, C. F., Godina-González, S., Villagrana-Bañuelos, K. E., Amaro, J. D. D. L., Herrera-García, K., Rodríguez-Quiñones, C., Zanella-Calzada, L. A., Ramírez-Barranco, J., Avila, J. L. R. de, Reyes-

- Escobedo, F., Celaya-Padilla, J. M., Galván-Tejada, J. I., Gamboa-Rosales, H., Martínez-Acuña, M., Cervantes-Villagrana, A., Rivas-Santiago, B., & Gonzalez-Curiel, I. E. (2020). Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), Article 24. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249367>
- Gao, P., Liu, J., & Liu, M. (2022). Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12422. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912422>
- Gobierno de México. (2021, agosto 2). *Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México*. [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx\\_COVID19\\_ConsensoInterinstitucional\\_2021.08.03.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf)
- Gobierno de México. (2022, marzo 15). *Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México*. <https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/02/2022.02.15-GuiaClinicaTxCOVID.pdf>
- Goehringer, F., Bruyere, A., Doyen, M., Bevilacqua, S., Charmillon, A., Heyer, S., & Verger, A. (2023). Brain 18F-FDG PET imaging in outpatients with post-COVID-19 conditions: Findings and associations with clinical characteristics. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 50(4), 1084–1089. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06013-2>

- González Hernández, A., Rodríguez Quintero, A. M., & Bonilla Santos, J. (2022). La depresión y su relación con el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer. Un estudio de revisión sistemática. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 57(2), 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2021.10.002>
- González Palau, F., Buonanotte, F., & Cáceres, M. M. (2015). Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: Avances en torno al constructo. *Neurología Argentina*, 7(1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.08.004>
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., DiBiase, R. M., Jia, D. T., Balabanov, R., Ho, S. U., Batra, A., Liotta, E. M., & Koralnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(5), 1073–1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
- Gutiérrez Bautista, D., Mosqueda Martínez, E. E., Vilchis, H. J., Morales Fernández, J. A., Cruz Salgado, A. X., Chávez Aguilar, J. E., Ramírez Velázquez, I. O., Perón Medina, L. Á., García Osorno, Z. R., Vásquez Martínez, L. M., Valadez González, Y., Díaz Ramírez, J. B., Cortázar Maldonado, L. A., Vite Velázquez, X., García León, M. L., Bautista Carbajal, P., Ángel Ambrocio, A. H., & Wong Chew, R. M. (2021). Efectos a largo plazo de la COVID-19: Una revisión de la literatura. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 19(3), 421–428. <https://doi.org/10.35366/101741>

- Gutiérrez Rodríguez, J., & Guzmán Gutiérrez, G. (2017). Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 52, 3–6. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(18\)30072-6](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(18)30072-6)
- Hagemann, J., Onorato, G., Seifen, C., Becker, S., Huppertz, T., Olze, H., Kuna, P., Mullol, J., Salmi, S. T., Fonseca, J., Rouadi, P., Zuberbier, T., Bousquet, J., Klimek, L., the ARIA group, Kaplan, A., Romano, A., Gemicioğlu, B., Samoliński, B., ... Okamoto, Y. (2022). Presentation of airway and general symptoms in COVID-19 caused by dominant SARS-CoV-2 variants: A follow-up on ARIA consensus. *Allergy*, 1–5. <https://doi.org/10.1111/all.15416>
- Halpin, S., O'Connor, R., & Sivan, M. (2021). Long COVID and chronic COVID syndromes. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1242–1243. <https://doi.org/10.1002/jmv.26587>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G., & Van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Harmer, D., Gilbert, M., Borman, R., & Clark, K. L. (2002). Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters*, 532(1–2), 107–110. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2)
- Hartung, T. J., Neumann, C., Bahmer, T., Chaplinskaya-Sobol, I., Endres, M., Geritz, J., Haeusler, K. G., Heuschmann, P. U., Hildesheim, H., Hinz, A., Hopff, S., Horn, A., Krawczak, M., Krist, L., Kudelka, J., Lieb, W., Maetzler, C., Mehnert-

- Theuerkauf, A., Montellano, F. A., ... Finke, C. (2022). Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *eClinicalMedicine*, 53, 101651. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101651>
- Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A., COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Peacock, S. J., & Robertson, D. L. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19(7), 409–424. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
- Hategan, A., Bourgeois, J. A., Cheng, T., & Young, J. (2018). *Geriatric Psychiatry Study Guide*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-77128-1>
- He, Y., Ma, W., Dang, S., Chen, L., Zhang, R., Mei, S., Wei, X., Lv, Q., Peng, B., Chen, J., Kong, D., Sun, Y., Tang, X., Wu, W., Chen, Z., Li, S., Wan, J., Zou, X., Li, M., ... Wang, J. (2022). Possible recombination between two variants of concern in a COVID-19 patient. *Emerging Microbes & Infections*, 11(1), 552–555. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2032375>
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M., & Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*, 382(23), 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Henry, J., Smeyne, R. J., Jang, H., Miller, B., & Okun, M. S. (2010). Parkinsonism and neurological manifestations of influenza throughout the 20th and 21st

- centuries. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(9), 566–571.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.06.012>
- Herrera-García, J. C., Arellano-Montellano, E. I., Juárez, L. I., & Contreras-Andrade, R. I. (2020). Persistencia de síntomas en pacientes después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en un hospital de tercer nivel de Puebla, México. *Medicina Interna de México*, 36(6), 789–793.
- Hossain, M. K., Hassanzadeganroudsari, M., & Apostolopoulos, V. (2021). The emergence of new strains of SARS-CoV-2. What does it mean for COVID-19 vaccines? *Expert Review of Vaccines*, 20(6), 635–638.  
<https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1915140>
- Houben, S., & Bonnechère, B. (2022). The Impact of COVID-19 Infection on Cognitive Function and the Implication for Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(13), 7748. <https://doi.org/10.3390/ijerph19137748>
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2023). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *The Lancet*, 401(10393), e21–e33.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00810-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00810-3)
- Hughes, T. F., Flatt, J. D., Fu, B., Chang, C.-C. H., & Ganguli, M. (2013). Engagement in social activities and progression from mild to severe cognitive impairment: The MYHAT study. *International Psychogeriatrics*, 25(4), 587–595. <https://doi.org/10.1017/S1041610212002086>

- Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 30(3), 421–442. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
- Hussain, A., Bhowmik, B., & Do Vale Moreira, N. C. (2020). COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
- INEGI. (2020). *Educación. Querétaro. Información por entidad*. <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/queret/poblacion/educacion.aspx?tema=me&e=22>
- Instituto de Medicina. (2006). *Evaluating the HRSA Traumatic Brain Injury Program* (p. 11600). National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/11600>
- Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A., & Saeed, H. (2021). Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International Journal of Clinical Practice*, 75(3). <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>
- Khalid, M. F., Selvam, K., Jeffry, A. J. N., Salmi, M. F., Najib, M. A., Norhayati, M. N., & Aziah, I. (2022). Performance of Rapid Antigen Tests for COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*, 12(1), 110. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010110>
- Khoshnood, S., Arshadi, M., Akrami, S., Koupaei, M., Ghahramanpour, H., Shariati, A., Sadeghifard, N., & Heidary, M. (2022). An overview on inactivated and live-attenuated SARS-CoV-2 vaccines. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(5). <https://doi.org/10.1002/jcla.24418>



- Kim, J.-E., Heo, J.-H., Kim, H., Song, S., Park, S.-S., Park, T.-H., Ahn, J.-Y., Kim, M.-K., & Choi, J.-P. (2017). Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *Journal of Clinical Neurology*, 13(3), 227. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
- Kirkbride, E., Ferreira-Correia, A., & Sibandze, M. (2022). Montreal Cognitive Assessment: Exploring the impact of demographic variables, internal consistency reliability and discriminant validity in a South African sample. *African Journal of Psychological Assessment*, 4. <https://doi.org/10.4102/ajopa.v4i0.73>
- Klil-Drori, S., Phillips, N., Fernandez, A., Solomon, S., Klil-Drori, A. J., & Chertkow, H. (2022). Evaluation of a Telephone Version for the Montreal Cognitive Assessment: Establishing a Cutoff for Normative Data From a Cross-Sectional Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 35(3), 374–381. <https://doi.org/10.1177/08919887211002640>
- Koyuncu, O. O., Hogue, I. B., & Enquist, L. W. (2013). Virus Infections in the Nervous System. *Cell Host & Microbe*, 13(4), 379–393. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.010>
- Kuri González, M. (2022, septiembre 5). *Querétaro no se detiene ante los retos: Mauricio Kuri* (M. A. Estévez Cardozo) [Magazine de Querétaro]. <https://www.andresestevez.mx/magazine/noticias/item/40491-queretaro-no-se-detiene-ante-los-retos-mauricio-kuri>
- Latronico, N., Peli, E., Rodella, F., Novelli, M. P., Rasulo, F. A., Piva, S., & Center, L. R. (2020). Six-Month Outcome in Survivors of COVID-19 Associated Acute

Respiratory Distress Syndrome. *SSRN Electronic Journal*.  
<https://doi.org/10.2139/ssrn.3756865>

Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G. M., Ahuja, A., Yung, M. Y., Leung, C. B., To, K. F., Lui, S. F., Szeto, C. C., Chung, S., & Sung, J. J. Y. (2003). A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*, *348*(20), 1986–1994.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa030685>

Lee, R. A., Herigon, J. C., Benedetti, A., Pollock, N. R., & Denkinger, C. M. (2021). Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, *59*(5), 10.1128/jcm.02881-20.  
<https://doi.org/10.1128/jcm.02881-20>

Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Wang, D., Mao, L., Jin, H., & Hu, B. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*, *5*(3), 279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>

Lippi, G., Wong, J., & Henry, B. M. (2020). Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.20452/pamw.15272>

Liu, X.-Q., Guo, Y.-X., Zhang, W.-J., & Gao, W.-J. (2022). Influencing factors, prediction and prevention of depression in college students: A literature review. *World Journal of Psychiatry*, *12*(7), 860–873.  
<https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i7.860>

- Liu, Y.-H., Chen, Y., Wang, Q.-H., Wang, L.-R., Jiang, L., Yang, Y., Chen, X., Li, Y., Cen, Y., Xu, C., Zhu, J., Li, W., Wang, Y.-R., Zhang, L.-L., Liu, J., Xu, Z.-Q., & Wang, Y.-J. (2022). One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, *79*(5), 509–517. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0461>
- Loureiro, C. C. de S., García, C., Adana, L., Yacelga, T., Rodríguez Lorenzana, A., & Maruta, C. (2018). Uso del test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) en América Latina: Revisión sistemática. *Revista de Neurología*, *66*(12), 397–408. <https://doi.org/10.33588/rn.6612.2017508>
- Lozano Gallego, M., Hernández Ferrándiz, M., Turró Garriga, O., Pericot Nierga, I., López-Pousa, S., & Vilalta Franch, J. (2009). Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer Real Invest Demenc*, *43*, 4–11.
- Luo, M., Guo, L., Yu, M., Jiang, W., & Wang, H. (2020). The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public – A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, *291*, 113190. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113190>
- Manji, H., & Miller, R. (2004). The neurology of HIV infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(90001), 29i–235. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034348>
- Mannar, D., Saville, J. W., Sun, Z., Zhu, X., Marti, M. M., Srivastava, S. S., Berezuk, A. M., Zhou, S., Tuttle, K. S., Sobolewski, M. D., Kim, A., Treat, B. R., Da Silva Castanha, P. M., Jacobs, J. L., Barratt-Boyes, S. M., Mellors, J. W.,

- Dimitrov, D. S., Li, W., & Subramaniam, S. (2022). SARS-CoV-2 variants of concern: Spike protein mutational analysis and epitope for broad neutralization. *Nature Communications*, 13(1), 4696. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32262-8>
- McLean-Tooke, A., Aldridge, C., Waugh, S., Spickett, G. P., & Kay, L. (2009). Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk—What is the evidence? *Rheumatology*, 48(8), 867–871. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep101>
- Mejía-Arango, S., Miguel-Jaimes, A., Villa, A., Ruiz-Arregui, L., & Gutiérrez-Robledo, L. M. (2007). Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Pública de México*, 49(Supl. 4), s475–s481.
- Mendelson, M., Nel, J., Blumberg, L., Madhi, S. A., Dryden, M., Stevens, W., & Venter, F. W. D. (2020). Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *South African Medical Journal*, 111(1), Article 1.
- Méndez Ulrich, J. L. M. (2013). *Control percibido y reactividad de la presión intraocular* [Tesis doctoral]. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Mendonca, F., Sudo, F. K., Santiago-Bravo, G., Oliveira, N., Assuncao, N., Rodrigues, F., Soares, R., Calil, V., Bernardes, G., Erthal, P., Drummond, C., Tovar-Moll, F., & Mattos, P. (2021). Mild Cognitive Impairment or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Older Adults? A Cross Sectional Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 737357. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.737357>

- Milani, S. A., Marsiske, M., Cottler, L. B., Chen, X., & Striley, C. W. (2018). Optimal cutoffs for the Montreal Cognitive Assessment vary by race and ethnicity. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10(1), 773–781. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.09.003>
- Mimenza, A., Palma, A. A., Funes, J. A. A., & Aguilar-Navarro, S. G. (2022). 6-month global cognitive function in Mexican older adults recovered of COVID-19: A prospective cohort study using telemedicine. *Alzheimer's & Dementia*, 18(S7). <https://doi.org/10.1002/alz.065254>
- Mokhtari, T., Hassani, F., Ghaffari, N., Ebrahimi, B., Yarahmadi, A., & Hassanzadeh, G. (2020). COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *Journal of Molecular Histology*, 51(6), 613–628. <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3>
- Montani, D., Savale, L., Noel, N., Meyrignac, O., Colle, R., Gasnier, M., Corruble, E., Beurnier, A., Jutant, E.-M., Pham, T., Lecoq, A.-L., Papon, J.-F., Figueiredo, S., Harrois, A., Humbert, M., & Monnet, X. (2022). Post-acute COVID-19 syndrome. *European Respiratory Review*, 31(163), 210185. <https://doi.org/10.1183/16000617.0185-2021>
- Montenegro Peña, M., Montejo Carrasco, P., Llanero Luque, M., & Reinoso García, A. I. (2012). Evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo leve. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 32(2), 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.rlfa.2012.03.002>

- Morales Fernández, J. A., Cruz Salgado, A. X., Chávez Aguilar, J. E., Mosqueda Martínez, E. E., Gutiérrez Bautista, D., Vilchis, H. J., Ramírez Velázquez, I. O., Perón Medina, L. Á., García Osorno, Z. R., Vásquez Martínez, L. M., Valadez González, Y., Cortázar Maldonado, L. A., Vite Velázquez, X., Ángel Ambrocio, A. H., García León, M. L., Bautista Carbajal, P., Díaz Ramírez, J. B., Wong Chew, R. M., Morales Fernández, J. A., ... Wong Chew, R. M. (2021). Terapias farmacológicas para la COVID-19. *Acta médica Grupo Ángeles*, 19(3), 408–420.
- Morales, R., Abid, K., & Soto, C. (2007). The prion strain phenomenon: Molecular basis and unprecedented features. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1772(6), 681–691. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.12.006>
- Musat, C. A., Hadzhiivanov, M., Durkowski, V., Banerjee, A., Chiphang, A., Diwan, M., Mahmood, M. S., Shami, M. N., & Nune, A. (2021). Observational study of clinico-radiological follow-up of COVID-19 pneumonia: A district general hospital experience in the UK. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1233. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06941-8>
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

- Nath, A. (2020). Long-Haul COVID. *Neurology*, 95(13), 559–560.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010640>
- Nersesjan, V., Amiri, M., Lebech, A.-M., Roed, C., Mens, H., Russell, L., Fonsmark, L., Berntsen, M., Sigurdsson, S. T., Carlsen, J., Langkilde, A. R., Martens, P., Lund, E. L., Hansen, K., Jespersen, B., Folke, M. N., Meden, P., Hejl, A.-M., Wamberg, C., ... Kondziella, D. (2021). Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: A prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *Journal of Neurology*, 268(9), 3086–3104.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-10380-x>
- Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S., Cassell, M., & Perlman, S. (2008). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *Journal of Virology*, 82(15), 7264–7275. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
- Oh, E. S., Vannorsdall, T. D., & Parker, A. M. (2021). Post-acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection and Subjective Memory Problems. *JAMA Network Open*, 4(7), e2119335. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19335>
- Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Gómez-Barreno, L., Rubio-Neira, M., Guaman, L. P., Kyriakidis, N. C., Muslin, C., Jaramillo, A. M. G., Barba-Ostria, C., Cevallos-Robalino, D., Sanches-SanMiguel, H., Unigarro, L., Zalakeviciute, R., Gadian, N., & López-Cortés, A. (2020). Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review.

- Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 98(1), 115094.  
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>
- Pagdanganan, C. D. P., Juangco, J., & UERMMMCI College of Medicine. (2021). Hypertension as a prognostic factor in the prediction of mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 42(Supplement\_1), ehab724.2393.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2393>
- Paolini, M., Palladini, M., Mazza, M. G., Colombo, F., Vai, B., Rovere-Querini, P., Falini, A., Poletti, S., & Benedetti, F. (2023). Brain correlates of subjective cognitive complaints in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. *European Neuropsychopharmacology*, 68, 1–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.002>
- Parums, D. V. (2023). Editorial: A Rapid Global Increase in COVID-19 is Due to the Emergence of the EG.5 (Eris) Subvariant of Omicron SARS-CoV-2. *Medical Science Monitor*, 29. <https://doi.org/10.12659/MSM.942244>
- Peña-Casanova, J., Guàrdia, J., Bertran-Serra, I., Manero, R., & Jarne, A. (1997). Shortened version of the Barcelona test (I): Subtests and normal profiles. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 12, 99–111.
- Perlman, S., & Wheeler, D. L. (2016). Neurotropic Coronavirus Infections. En C. S. Reiss (Ed.), *Neurotropic Viral Infections* (pp. 115–148). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-33133-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-33133-1_5)
- Petrone, D., Mateo-Urdiales, A., Sacco, C., Riccardo, F., Bella, A., Ambrosio, L., Lo Presti, A., Di Martino, A., Ceccarelli, E., Del Manso, M., Fabiani, M., Stefanelli,



- P., Pezzotti, P., & Palamara, A. (2023). Reduction of the risk of severe COVID-19 due to Omicron compared to Delta variant in Italy (November 2021 – February 2022). *International Journal of Infectious Diseases*, *129*, 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.01.027>
- 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., & Padovani, A. (2021). Long-term neurological manifestations of COVID-19: Prevalence and predictive factors. *Neurological Sciences*, *42*(12), 4903–4907. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4>
- Piña-Sánchez, P., Monroy-García, A., Montesinos, J. J., Barrera, M. G. la, Vadillo-Rosado, E. M., Chávez-González, M. A., Ruiz-Tachiquín, M. E., López-Romero, R., Salcedo, M., Avilés, A., & Mayani, H. (2020). Biología del SARS-CoV-2: Hacia el entendimiento y tratamiento de COVID-19. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, *58*(2), 194–214.
- Poly, T. N., Islam, Md. M., Yang, H. C., Lin, M. C., Jian, W.-S., Hsu, M.-H., & Jack Li, Y.-C. (2021). Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, *8*, 620044. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.620044>
- Pranata, R., Lim, M. A., Huang, I., Raharjo, S. B., & Lukito, A. A. (2020). Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, *21*(2), 1470320320926899. <https://doi.org/10.1177/1470320320926899>

- Premraj, L., Kannapadi, N. V., Briggs, J., Seal, S. M., Battaglini, D., Fanning, J., Suen, J., Robba, C., Fraser, J., & Cho, S.-M. (2022). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, *434*, 120162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
- Ranson, J. M., Kuźma, E., Hamilton, W., Muniz-Terrera, G., Langa, K. M., & Llewellyn, D. J. (2019). Predictors of dementia misclassification when using brief cognitive assessments. *Neurology Clinical Practice*, *9*(2), 109–117. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000566>
- Rass, V., Beer, R., Schiefecker, A. J., 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., ... Helbok, R. (2021). Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *European Journal of Neurology*, *28*(10), 3348–3359. <https://doi.org/10.1111/ene.14803>
- Ren, X., Zhou, J., Guo, J., Hao, C., Zheng, M., Zhang, R., Huang, Q., Yao, X., Li, R., & Jin, Y. (2022). Reinfection in patients with COVID-19: A systematic review. *Global Health Research and Policy*, *7*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s41256-022-00245-3>
- Rodríguez, M. C., Quintero, E. A., Castro, R., & Castro, F. M. (2008). Diseño y pilotaje de un programa de ejercicios físico-lúdicos para estimular la atención

- en niños de 8 a 10 años. *Revista Iberoamericana de Educación*, 47(1), 1–10.  
<https://doi.org/10.35362/rie4712391>
- Roy, E. (2013). Cognitive Impairment. En M. D. Gellman & J. R. Turner (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (pp. 449–451). Springer New York.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_1118](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_1118)
- Rüb, U., Seidel, K., Heinsen, H., Vonsattel, J. P., den Dunnen, W. F., & Korf, H. W. (2016). Huntington's disease (HD): The neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain: The brain in Huntington's disease. *Brain Pathology*, 26(6), 726–740. <https://doi.org/10.1111/bpa.12426>
- Rueda O., A. D. P., & Enríquez S., L. F. (2018). Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. *Biosalud*, 17(2), 59–90. <https://doi.org/10.17151/biosa.2018.17.2.5>
- Saad, M., Omrani, A. S., Baig, K., Bahloul, A., Elzein, F., Matin, M. A., Selim, M. A. A., Mutairi, M. A., Nakhli, D. A., Aidaroos, A. Y. A., Sherbeeni, N. A., Al-Khashan, H. I., Memish, Z. A., & Albarrak, A. M. (2014). Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A single-center experience in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*, 29, 301–306. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003>
- Salamanna, F., Maglio, M., Landini, M. P., & Fini, M. (2020). Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Frontiers in Medicine*, 7, 594495. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594495>
- Samper Noa, J. A., Llibre Rodríguez, J. J., Sánchez Catasús, C., Pérez Ramos, C., Morales Jiménez, E., Sosa Pérez, S., & Solórzano Romero, J. (2011). Edad

y escolaridad en sujetos con deterioro cognitivo leve. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 40(3–4), 203–210.

Schlesinger, S., Neuenschwander, M., Lang, A., Pafili, K., Kuss, O., Herder, C., & Roden, M. (2021). Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: A living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 64(7), 1480–1491. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05458-8>

Secretaría de Salud. (2022). *Informe integral de COVID-19 en México* (Nos. 09–2022).

[https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-09-22-Int\\_COVID-19.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-09-22-Int_COVID-19.pdf)

Sevlever, R. A., MD, PhD and Gustavo Sevlever, MD, PhD, Gustavo. (2020, abril 17). Invited Commentary: The elusive paradox: The woods behind the trees. *Neurology Blogs*. <https://blogs.neurology.org/covid-19-coronavirus/invited-commentary-the-elusive-paradox-the-woods-behind-the-trees/>

Shah, W., Hillman, T., Playford, E. D., & Hishmeh, L. (2021). Managing the long term effects of covid-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*, n136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>

Sharma, A., Tiwari, S., Deb, M. K., & Marty, J. L. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): A global pandemic and treatment strategies. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106054. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106054>

- Silaghi-Dumitrescu, R., Patrascu, I., Lehene, M., & Bercea, I. (2023). Comorbidities of COVID-19 Patients. *Medicina*, 59(8), 1393. <https://doi.org/10.3390/medicina59081393>
- Singh, A. S., & Masuku, M. B. (2014). Sampling techniques & determination of sample size in applied statistics research: An overview. *International Journal of Economics, Commerce and Management*, 2(11), 1–22.
- Singh, P., Sharma, K., Shaw, D., Bhargava, A., & Negi, S. S. (2023). Mosaic Recombination Inflicted Various SARS-CoV-2 Lineages to Emerge into Novel Virus Variants: A Review Update. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 38(4), 418–425. <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01109-w>
- Singh, R., Rathore, S. S., Khan, H., Karale, S., Chawla, Y., Iqbal, K., Bhurwal, A., Tekin, A., Jain, N., Mehra, I., Anand, S., Reddy, S., Sharma, N., Sidhu, G. S., Panagopoulos, A., Pattan, V., Kashyap, R., & Bansal, V. (2022). Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 780872. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780872>
- Sivan, M., & Taylor, S. (2020). NICE guideline on long covid. *BMJ*, m4938. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4938>
- Soeroto, A. Y., Soetedjo, N. N., Purwiga, A., Santoso, P., Kulsum, I. D., Suryadinata, H., & Ferdian, F. (2020). Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 1897–1904. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029>

- Soriano, J. B., Murthy, S., Marshall, J. C., Relan, P., & Diaz, J. V. (2022). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(4), e102–e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
- Stefano, G. B., Ptacek, R., Ptackova, H., Martin, A., & Kream, R. M. (2021). Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce ‘Brain Fog’ and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Medical Science Monitor*, 27. <https://doi.org/10.12659/MSM.930886>
- Stefanou, M.-I., Palaiodimou, L., Bakola, E., Smyrnis, N., Papadopoulou, M., Paraskevas, G. P., Rizos, E., Boutati, E., Grigoriadis, N., Krogias, C., Giannopoulos, S., Tsiodras, S., Gaga, M., & Tsivgoulis, G. (2022). Neurological manifestations of long-COVID syndrome: A narrative review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 13, 1–21. <https://doi.org/10.1177/20406223221076890>
- Talukder, A., Razu, S. R., Alif, S. M., Rahman, M. A., & Islam, S. M. S. (2022). Association Between Symptoms and Severity of Disease in Hospitalised Novel Coronavirus (COVID-19) Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Multidisciplinary Healthcare, Volume 15*, 1101–1110. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S357867>
- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A

- retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, 8(5), 416–427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., & Soininen, H. (2004). Incidence and Risk Factors for Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Three-Year Follow-Up Study of Cognitively Healthy Elderly Subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 196–203. <https://doi.org/10.1159/000076356>
- Thakur, B., Dubey, P., Benitez, J., Torres, J. P., Reddy, S., Shokar, N., Aung, K., Mukherjee, D., & Dwivedi, A. K. (2021). A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Scientific Reports*, 11, 8562. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88130-w>
- The Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin, L., Savale, L., Pham, T., Colle, R., Figueiredo, S., Harrois, A., Gasnier, M., Lecoq, A.-L., Meyrignac, O., Noel, N., Baudry, E., Bellin, M.-F., Beurnier, A., Choucha, W., Corruble, E., Dortet, L., Hardy-Leger, I., Radiguer, F., ... Monnet, X. (2021). Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*, 325(15), 1525. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
- Tsai, L.-K., Hsieh, S.-T., & Chang, Y.-C. (2005). Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurologica Taiwanica*, 14(3), 113–119.
- Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S., Prodan, C. I., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2021). Hypertension-induced cognitive impairment: From pathophysiology

- to public health. *Nature Reviews Nephrology*, 17(10), 639–654.  
<https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>
- Van Der Naalt, J. (2015). Resting functional imaging tools (MRS, SPECT, PET and PCT). En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 127, pp. 295–308). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00019-2>
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Venturelli, S., Benatti, S. V., Casati, M., Binda, F., Zuglian, G., Imeri, G., Conti, C., Biffi, A. M., Spada, M. S., Bondi, E., Camera, G., Severgnini, R., Giammarresi, A., Marinaro, C., Rossini, A., Bonaffini, P. A., Guerra, G., Bellasi, A., Cesa, S., & Rizzi, M. (2021). Surviving COVID-19 in Bergamo province: A post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiology and Infection*, 149, e32. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000145>
- Vera Cuesta, H., Vera Acosta, H., León Benito, O., & Fernández Maderos, I. (2006). Prevalencia y factores de riesgo del trastorno de la memoria asociado a la edad en un área de salud. *Revista de Neurología*, 43(03), 137. <https://doi.org/10.33588/rn.4303.2005369>
- Vicario, A., Vainstein, N. E., Zilberman, J. M., Del Sueldo, M., & Cerezo, G. H. (2010). Hipertensión arterial: Otro camino hacia el deterioro cognitivo, la demencia y las alteraciones conductuales. *Neurología Argentina*, 2(4), 226–233. [https://doi.org/10.1016/S1853-0028\(10\)70070-7](https://doi.org/10.1016/S1853-0028(10)70070-7)



- Walle-Hansen, M. M., Ranhoff, A. H., Mellingsæter, M., Wang-Hansen, M. S., & Myrstad, M. (2021). Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. *BMC Geriatrics*, *21*(1), 199. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02140-x>
- Wang, Q., Iketani, S., Li, Z., Liu, L., Guo, Y., Huang, Y., Bowen, A. D., Liu, M., Wang, M., Yu, J., Valdez, R., Luring, A. S., Sheng, Z., Wang, H. H., Gordon, A., Liu, L., & Ho, D. D. (2023). Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*, *186*(2), 279-286.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.018>
- Wang, T., Huang, X., & Wang, J. (2023). Asthma's effect on brain connectivity and cognitive decline. *Frontiers in Neurology*, *13*, 1065942. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1065942>
- Wang, X., Xu, H., Jiang, H., Wang, L., Lu, C., Wei, X., Liu, J., & Xu, S. (2020). Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: A prospective cohort study. *QJM: An International Journal of Medicine*, *113*(9), 657–665. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa178>
- Wang, Y., Mou, Y.-K., Wang, H.-R., Song, X.-Y., Wei, S.-Z., Ren, C., & Song, X.-C. (2023). Brain response in asthma: The role of “lung-brain” axis mediated by neuroimmune crosstalk. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1240248. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1240248>
- Weber, C., Dilthey, A., & Finzer, P. (2023). The role of microbiome-host interactions in the development of Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1151021>

- Wong Zhang, D. E., Tran, V., Vinh, A., Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., Jelinic, M., & De Silva, T. M. (2023). Pathophysiological Links Between Obesity and Dementia. *NeuroMolecular Medicine*, 25(4), 451–456. <https://doi.org/10.1007/s12017-023-08746-1>
- Wu, D., Wu, T., Liu, Q., & Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
- Xu, J., Zhong, S., Liu, J., Li, L., Li, Y., Wu, X., Li, Z., Deng, P., Zhang, J., Zhong, N., Ding, Y., & Jiang, Y. (2005). Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in the Brain: Potential Role of the Chemokine Mig in Pathogenesis. *Clinical Infectious Diseases*, 41(8), 1089–1096. <https://doi.org/10.1086/444461>
- Yassin, A., Nawaiseh, M., Shaban, A., Alsherbini, K., El-Salem, K., Soudah, O., & Abu-Rub, M. (2021). Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, 21(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02161-4>
- Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*, 53(10), 737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- Young, J. J., Lavakumar, M., Tampi, D., Balachandran, S., & Tampi, R. R. (2018). Frontotemporal dementia: Latest evidence and clinical implications.

*Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(1), 33–48.

<https://doi.org/10.1177/2045125317739818>

## Anexo 1: Aviso de reclutamiento

**¿Has tenido COVID-19 y ahora sientes que te cuesta trabajo recordar? ¿O conoces a alguien que siente esto?**



Maestría en  
Química Clínica  
Diagnóstica

**¡Participa en nuestro proyecto de investigación!**

**Estamos llevando a cabo un estudio para comprender si el haber tenido COVID-19 esta relacionado o no con la dificultad de recordar.**

**Para poder participar es necesario que llenes un pequeño formulario que se encuentra en:**



<https://tinyurl.com/reclutamientocovid>

**Tu participación es muy importante para nosotros y para la comunidad en general. Ayúdanos a entender mejor los efectos a largo plazo del COVID-19.**

Información de contacto:  
Dra. Karla Isabel Lira De León  
 442 156 0731

## **Anexo 2: Formato de cribado**

\* Indica que la pregunta es obligatoria

Consentimiento informado para la recolección de datos

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es determinar qué factores pueden hacer que una persona desarrolle alteraciones de la memoria o la atención en personas que se enfermaron de COVID-19. Para evaluar esto se utilizará una prueba de rastreo cognitivo que junto con la información clínica del paciente permitirán realizar esta asociación.

Aviso de privacidad

La información recolectada por medio de este cuestionario será utilizada solo para los fines de este proyecto y solo podrán acceder los investigadores. En caso de publicarse los resultados serán del grupo y no de manera individual y así como que no se hará mención a información que pudiera identificarlos.

Uso de la información de este cuestionario

Este cuestionario se realiza con el fin de saber si cumple los requisitos para participar en el estudio. En caso de ser seleccionado los datos personales se utilizarán para que sea contactado con el fin de solicitarle que resuelva un cuestionario exhaustivo sobre su expediente clínico además de que se le solicitara agendar una cita para realizar una prueba de rastreo cognitivo que será aplicada por la tesista a cargo de este proyecto realizado como estudiante de la Maestría en Química Clínica Diagnóstica de la Universidad Autónoma de Querétaro.

1. ¿Acepta que se recolecte su información personal, clínica y demográfica para los fines descritos, así como continuar con el estudio en caso de ser seleccionado? \*

Marca solo un óvalo.

Sí Salta a la pregunta 2

No

Mayoría de edad

2. ¿Tiene 18 años o más? \*

Marca solo un óvalo.

Sí Salta a la pregunta 3

No

Datos personales

3. ¿Cuál es su nombre completo? \*

Utilice el formato Nombre (s), Apellido Paterno, Apellido Materno

4. ¿Cuál es su correo electrónico? \*

5. ¿Cuál es su teléfono? \*

6. ¿Cuál es su edad? Escriba solo el número de años \*

Ejemplo: 18

7. ¿Cuál es su género? \*

Marca solo un óvalo.

Hombre Salta a la pregunta 9

Mujer Salta a la pregunta 9

Prefiero no decirlo Salta a la pregunta 9

Otro (Se le pedirá especificar)

Para especificar genero

8. Por favor especifique su género \*

Salta a la pregunta 9

Información demográfica

9. ¿Cuál es su último grado de estudios? \*

Marca solo un óvalo.

Ninguno

Preescolar terminado

Primaria terminada

Secundaria o equivalente terminada

Bachillerato o equivalente terminado

Licenciatura o ingeniería terminada

Posgrado terminado

Información clínica

10. ¿Ha experimentado al menos una vez un golpe de cabeza por el que haya perdido la conciencia? \*

Marca solo un óvalo.

Sí

No

11. ¿Le han diagnosticado síndrome de fatiga crónica? \*

Marca solo un óvalo.

Sí

No

12. ¿Desde 2019 hasta la actualidad ha recibido diagnóstico o ha estado en tratamiento para la depresión? \*

Marca solo un óvalo.

Sí

No

13. ¿Le han diagnosticado en algún momento alguna de las siguientes enfermedades? \*

Marca solo un óvalo por fila.

	Sí	No
Embolia cerebral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad de Alzheimer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Demencia vascular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Demencia con cuerpos de Lewy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Demencia frontotemporal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad de Huntington	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad de Parkinson	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14. ¿Tiene familiares a los que se les haya diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades? \*

Marca solo un óvalo por fila.

Sí

No

No lo sé

Signos o  
síntomas  
sospechosos,

				pero sin diagnóstico
Enfermedad de Alzheimer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Demencia vascular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Demencia con cuerpos de Lewy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Demencia frontotemporal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad de Huntington	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad de Parkinson	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15. Si en la pregunta anterior contesto las respuestas si o signos y síntomas sospechosos, pero sin diagnóstico, indique cual es el parentesco. \*

Puede seleccionar más de una respuesta.

Selecciona todos los que correspondan.

- No aplica (respondí No o No lo sé)
- Otro familiar no listado
- Madre
- Padre
- Hermana/hermano
- Abuelo paterno
- Abuela paterna
- Abuelo materno
- Abuela materna

16. ¿Cuántas pruebas para el diagnóstico de COVID-19 (sean PCR o antígenos) se ha realizado? \*

Marca solo un óvalo.

- 0
- 1 o más Salta a la pregunta 17



## Resultado de pruebas

17. De las pruebas para el diagnóstico COVID-19 (sean PCR o antígenos) que se ha realizado ¿cuántas han resultado positivas? \*

Marca solo un óvalo.

- 0
- 1 o más Salta a la pregunta 18

## Primoinfección

Las preguntas se refieren a la primera infección diagnosticada utilizando una prueba de laboratorio (PCR o antígenos) independientemente si hubo reinfección

18. ¿Desde qué ocurrió la primera infección ya pasaron al menos 6 meses? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

19. ¿Durante el peor estado de la enfermedad presento alguno de los siguientes síntomas? Puede seleccionar más de una respuesta. \*

Selecciona todos los que correspondan.

- No tuve ningún síntoma durante la enfermedad
- SpO2 menor a 90% al aire
- Frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto
- Dificultad para respirar
- Radiografía con signos de neumonía
- Sibilancias (sonido silbante durante la respiración)
- Coloración azulada en labios o piel
- Fiebre
- Tos
- Cansancio extremo
- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Dolor de garganta

- Perdida del olfato
- Perdida del gusto
- Secreción nasal
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Algún otro síntoma no listado

20. Si en la pregunta anterior selecciono la opción de algún otro síntoma no listado, indíquelo o responda No aplica en caso de no haber seleccionado esta opción \*

21. ¿Durante el peor estado de la enfermedad requirió que se le administrara oxígeno? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

### **Anexo 3: Consentimiento informado**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO: “Estudio exploratorio de los factores asociados al desarrollo de deterioro cognitivo vinculado a COVID-19 leve y grave en la primoinfección”

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dra. Karla Isabel Lira De León

TESISTA: Ana Laura Vega Rodríguez

SEDE DEL ESTUDIO: Universidad Autónoma de Querétaro con colaboración de la Clínica del Sistema Nervioso de la Universidad Autónoma de Querétaro

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE:

---

Estimado participante, se le invita cordialmente a ser parte en el presente estudio de investigación científica. Antes de elegir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado.

Una vez que haya comprendido el estudio en su totalidad y si usted desea participar, entonces se le pedirá que de forma verbal proporcione su consentimiento por medio de una llamada telefónica.

#### **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El COVID-19 durante el 2020 causó muchas muertes y hospitalizaciones en México y en el mundo. También hubo sobrevivientes, algunos dados de alta de un hospital y otros mantenidos en cuarentena en su hogar. Sin embargo, semanas o meses después, reportaron que ya no presentaban la misma memoria o atención anterior a la infección de COVID-19. Esto motivó la investigación de este fenómeno, que además podría afectar la calidad de vida de estos pacientes. A pesar de estos

esfuerzos, aún no se tiene certeza de que ocasiona que una persona desarrolle este tipo de alteración y que otra no la presente, o que varíe la intensidad con la que sucede. Con más certeza en este tema, se pueden diseñar mejores estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes, con el fin de mejorar su calidad de vida.

### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Su participación es sumamente importante para el desarrollo del presente proyecto de investigación, el cual tiene como objetivo:

Determinar qué factores pueden hacer que una persona desarrolle alteraciones de la memoria o la atención en personas que se enfermaron de COVID-19. Para evaluar esto se utilizarán diversas pruebas que junto con la información clínica del paciente permitirán realizar esta asociación.

### **BENEFICIOS DEL ESTUDIO PARA EL PARTICIPANTE**

Como se especifica en la sección de aclaración, el participante no recibirá ninguna remuneración económica del estudio, sin embargo, obtendrá un informe de los hallazgos encontrados y una recomendación para que si usted lo desea, dichas observaciones sean del conocimiento de su médico tratante. Este médico decidirá que procede a continuación según su caso particular. El informe incluirá los datos de contacto de la investigadora responsable, la Dra. Karla Isabel Lira De León al correo [liraleonki@gmail.com](mailto:liraleonki@gmail.com) así como los de la tesista QFB. Ana Laura Vega Rodríguez al correo [ana\\_vegauaq@hotmail.com](mailto:ana_vegauaq@hotmail.com), donde puede solicitar información del avance del proyecto, así como sobre si desea retirarse del estudio.

### **CRITERIOS PARA PODER PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

Para poder participar en el estudio deberá tener 18 años de edad o más, tener la prueba positiva correspondiente (PCR o antígenos) o el informe médico que avale la primoinfección y tener al menos 6 años de educación formal (terminada al menos la primaria).

Los criterios por lo que será excluido de este estudio son los siguientes:

- a) Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.
- b) Historial de deterioro cognitivo o demencias.
- c) Historial de embolia cerebral.
- d) Historial de depresión o consumo de antidepresivos.
- e) Historial de síndrome de fatiga crónica.
- f) Antecedentes familiares de deterioro cognitivo en línea directa (padres o abuelos).
- g) No presentar las características de alguno de los tres grupos de estratificación.
- h) 11 puntos o más en el test PHQ-9.
- i) Participantes con deterioro cognitivo en los que un familiar de confianza no haya confirmado la decisión de participar en el estudio.

## **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Si reúne los requisitos para participar en este protocolo y decide aceptar participar, se le realizarán las siguientes pruebas y procedimientos:

1. Se le solicitará responder un cuestionario con el fin de conocer su información demográfica y clínica.
2. Se le solicitará que responda una batería de pruebas con el fin de realizar un rastreo cognitivo. También se le solicitará completar un cuestionario que pueda evaluar su estabilidad emocional.

El rol del participante será ser un sujeto de estudio. La duración estimada de su participación será de 40 a 60 minutos.

## **RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO**

Algunas preguntas de las pruebas pueden considerarse incómodas o invasivas como las respectivas a la estabilidad emocional.

## **PROTECCIÓN DE DATOS**

La información obtenida en este estudio, será mantenida con rigurosa confidencialidad por el grupo de investigadores y solo usada para los fines de este estudio. Cuando se publiquen los resultados, se hará como datos estadísticos y no como casos individuales.

## **RETIRO DEL ESTUDIO**

Dado que la participación es voluntaria, si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, siendo opcional comunicar los motivos de su decisión, la cual será respetada en su totalidad y, por lo tanto, no habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted. Para retirarse del estudio deberá notificar con previa antelación a la investigadora responsable la Dra. Karla Isabel Lira De León al correo [liraleonki@gmail.com](mailto:liraleonki@gmail.com) o a la tesista QFB. Ana Laura Vega Rodríguez al correo [ana\\_vegauaq@hotmail.com](mailto:ana_vegauaq@hotmail.com), ambos datos incluidos en el informe entregado y respondiendo al mismo correo del cual hizo la solicitud, se enviará el link de formulario de Google para que realice la revocación del consentimiento.

## **ACLARACIONES**

- Su decisión de participar en este estudio es totalmente voluntaria.
- No habrá consecuencias negativas para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- No tendrá que realizar pago alguno durante el estudio.
- No recibirá remuneración por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

¿Tiene alguna duda sobre este consentimiento?

[SI] En este espacio puede proceder a indicar sus dudas que serán resueltas por correo electrónico, aunque puede hacer más preguntas durante la llamada telefónica.

[NO] Proceder a la siguiente pregunta

¿Desea dar el consentimiento verbal por llamada telefónica y proceder al estudio?

[SI] Se dará el link para agendar la cita telefónica.

[NO] Muchas gracias por su tiempo y a la brevedad al correo proporcionado se le enviará el formulario de Google para que pueda proceder a realizar la revocación del consentimiento y proceder a la eliminación de su información.

#### **Anexo 4: Guion de consentimiento informado**

Saludos, soy Ana Laura Vega Rodríguez, tesista de la maestría en Química Clínica Diagnóstica y pertenezco a la facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro. Estamos llamando porque usted participó en la encuesta de reclutamiento por medio de un formulario de Google para participar en un proyecto de investigación relativo a COVID-19 y sus efectos a largo plazo.

¿Estaría usted interesado/interesada en participar y permitir la grabación del momento del consentimiento y la explicación del mismo?

[NO] Muchas gracias por su tiempo y a la brevedad al correo proporcionado se le enviará el formulario de Google para que pueda proceder a realizar la revocación del consentimiento y proceder a la eliminación de su información.

[SI] Muchas gracias por desear participar.

En su momento se le envió el consentimiento informado detallado, aunque a continuación, le diré algunos puntos importantes que deben quedar entendidos de dicho consentimiento y posteriormente procederé a preguntar si tiene alguna duda, y en caso de ser así poder responderla.

Estos puntos son:

- Su decisión de participar en este estudio es totalmente voluntaria.
- No habrá consecuencias negativas para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- No tendrá que realizar pago alguno durante el estudio.
- No recibirá remuneración por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

Ahora procederé a responder las dudas que mandó por medio del formulario de Google (esto solo si procede)



¿Tiene alguna duda adicional sobre este consentimiento?

[NO] Excelente

[SI] Por favor, proceda a realizar sus preguntas

A continuación, indique su interés en participar o no en esta investigación.

SÍ, acepto participar \_\_\_\_\_

NO acepto participar \_\_\_\_\_

[NO acepto participar] Muchas gracias por su tiempo y a la brevedad al correo proporcionado se le enviara el formulario de Google para que pueda proceder a realizar la revocación del consentimiento y proceder a la eliminación de su información.

[SÍ, acepto participar] Muchas gracias por desear participar, ahora continuaré con los ejercicios.

### **Anexo 5: Guion para confirmación de participación por parte del familiar**

Saludos, soy Ana Laura Vega Rodríguez, tesista de la maestría en Química Clínica Diagnóstica y pertenezco a la facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro. Lo/la estamos llamando porque su familiar el Sr./Sra. dio su consentimiento para participar en un proyecto de investigación y presentó un hallazgo de deterioro cognitivo que puede comprometer el consentimiento informado que aceptó por lo que es necesario la confirmación de este consentimiento por parte de un familiar.

¿Estaría usted interesado/interesada en proseguir y grabar el momento del consentimiento?

[NO] Muchas gracias por su tiempo.

[SI] Muchas gracias por desear participar

En su momento se le envió el consentimiento informado que su familiar aceptó para que pudiera leerlo. Ahora procederé a responder las dudas que mandó por medio del formulario de Google (esto solo si procede). ¿Tiene alguna duda sobre este consentimiento?

[NO] Excelente

[SI] Por favor, proceda a realizar sus preguntas

A continuación, indique su interés en que su familiar siga formando parte o no en esta investigación.

Sí, acepto que siga formando parte \_\_\_\_\_

NO acepto que siga formando parte \_\_\_\_\_

[NO acepto que siga participando] Muchas gracias por su tiempo, y a la brevedad se procederá a borrar la información que se tenga de su familiar y de su persona y que tenga buen día/tarde/noche.

[Sí, acepto que siga participando] Muchas gracias por su tiempo y que tenga buen día/tarde/noche.

## **Anexo 6: Revocación del consentimiento**

Revocación del consentimiento informado del proyecto

¿Desea revocar el consentimiento?

[SI] Se pasa a la siguiente sección

¿Desea indicar porque revoca el consentimiento? Si responde que, SI pasara a la sección para dar sus razones, si responde que NO podrá enviar el cuestionario

[SI] Pasar a pregunta sobre las razones de la revocación

[NO] Se enviará el cuestionario y se indicará que se va a eliminar la información

¿Qué lo motivó a revocar el consentimiento?

Al dar en finalizar se enviará el cuestionario y se indicará que se va a eliminar la información.

## Anexo 7: Cuestionario

\* Indica que la pregunta es obligatoria

Consentimiento informado para la recolección de datos

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es determinar qué factores pueden hacer que una persona desarrolle alteraciones de la memoria o la atención en personas que se enfermaron de COVID-19. Para evaluar esto se utilizará una prueba de rastreo cognitivo que junto con la información clínica del paciente permitirán realizar esta asociación.

Uso de la información de este cuestionario

Este cuestionario se utilizará para conocer su información clínica y demográfica para poder hacer la relación entre esta información y la presencia o ausencia de deterioro cognitivo cuya prueba se realizará en 2024.

Aviso de privacidad

La información recolectada por medio de este cuestionario será utilizada solo para los fines de este proyecto y solo podrán acceder los investigadores. En caso de publicarse los resultados serán del grupo y no de manera individual y así como que no se hará mención a información que pudiera identificarlos.

1. ¿Acepta que se recolecte su información personal, clínica y demográfica para los fines descritos? \*

Marca solo un óvalo.

Sí Salta a la pregunta 2

No

Mayoría de edad

2. ¿Tiene 18 años o más de edad? \*

Marca solo un óvalo.

Sí Salta a la pregunta 3

No

Datos personales

3. ¿Cuál es su nombre completo? \*

Utilice el formato Nombre (s), Apellido Paterno, Apellido Materno

4. ¿Cuál es su correo electrónico? \*

- 5. ¿Cuál es su teléfono? \*
- 6. ¿Cuál es su edad en años? \*

Ejemplo: 18

- 7. ¿Cuál es su género? \*

Marca solo un óvalo.

- Hombre Salta a la pregunta 9
- Mujer Salta a la pregunta 9
- Prefiero no decirlo Salta a la pregunta 9
- Otro (se le pedirá especificarlo) Salta a la pregunta 8

Especificación de género

- 8. Especificar su género \*

Salta a la pregunta 9

Residencia

- 9. ¿Reside en México? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí, resido en México Salta a la pregunta 11
- No, resido en el extranjero Salta a la pregunta 10

País de residencia

- 10. Escriba su país de residencia \*

Salta a la pregunta 11

COVID-19

- 11. ¿Cuántas pruebas para el diagnóstico de COVID-19 (sean PCR o antígenos) se ha realizado? \*

Marca solo un óvalo.

- 0 Salta a la pregunta 22
- 1 o más Salta a la pregunta 12

Resultado de pruebas

- 12. De las pruebas para el diagnóstico COVID-19 (sean PCR o antígenos) que se ha realizado ¿cuántas han resultado positivas? \*

Marca solo un óvalo.

0 Salta a la pregunta 22

1 o más Salta a la pregunta 13

Características de la primera infección

El diagnóstico de esta primera infección debe haber sido por medio de una prueba de laboratorio (PCR o antígenos)

13. ¿Qué tratamientos consumió o le fueron administrados cuando tuvo COVID-19? Escríbalos separados con comas \*

Ejemplo: Sustancia 1, Sustancia 2, Sustancia 3

14. ¿Cuál fue la fecha de la primera infección (mes/año)? \*

Ejemplo: Agosto/2023

15. ¿Recibió atención médica? \*

Marca solo un óvalo.

Si

No

16. ¿Se automedico? \*

Marca solo un óvalo.

Si

No

17. ¿Necesitó administración de oxígeno? \*

Marca solo un óvalo.

Si

No

18. Si contestó que sí en la pregunta anterior, seleccione el tipo de administración de oxígeno que recibió, en caso de que no necesitara oxígeno seleccione No aplica \*

Selecciona todos los que correspondan.

No aplica (No necesite administración de oxígeno)

Cánula nasal



□ Mascarilla



□ Tienda de oxígeno facial



□ Mascara Venturi



□ Mascarilla con reservorio





- Cánula nasal de alto flujo



- Ventilación con presión positiva no invasiva



- Intubación



19. ¿Estuvo en la unidad de cuidados intensivos? \*

Marca solo un óvalo.

- Si

No

¿Se ha infectado más de una vez con COVID-19?

20. ¿Se ha infectado más de una vez con COVID-19? \*

El diagnóstico de estas infecciones debe haber sido por medio de una prueba de laboratorio (PCR o antígenos)

Marca solo un óvalo.

Sí Salta a la pregunta 21

No Salta a la pregunta 22

Numero de infecciones de COVID-19

21. Incluyendo la primera infección ¿Cuántas veces se ha infectado? \*

El diagnóstico de estas infecciones debe haber sido por medio de una prueba de laboratorio (PCR o antígenos).

Ejemplo:

2 (ha presentado la primoinfección y una infección posteriormente)

3 (ha presentado la primoinfección y dos infecciones posteriormente)

Antecedentes clínicos

22. Señale si tiene alguna de estas enfermedades, señale las que apliquen \*

Selecciona todos los que correspondan.

- Diabetes
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Asma
- Hipertensión
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad renal crónica
- Obesidad
- No tengo ninguna de estas enfermedades

23. En caso de haber señalado tener diabetes, ¿hace cuánto tiempo que se le diagnosticó?. En caso de que no haya seleccionado esa respuesta poner NA

\*

24. En caso de haber señalado tener diabetes, ¿Hace cuánto tiempo que consume medicamentos para tratarla?. En caso de que no haya seleccionado esa respuesta poner NA \*

25. En caso de haber señalado tener diabetes, ¿de qué tipo es? \*

Marca solo un óvalo.

- No indique la respuesta de tener diabetes
- No sé qué tipo de diabetes tengo
- Diabetes tipo 1
- Diabetes tipo 2
- Diabetes gestacional
- Otro tipo de diabetes no listada

26. ¿Ha recibido trasplante de órganos? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

27. Si tiene alguna enfermedad crónica, indique cual, en caso contrario escriba NA \*

28. Si consume algún medicamento de forma crónica, indique cual, en caso contrario escriba NA \*

29. En lo que respecta al tabaquismo ¿cómo se definiría? \*

Fumador: Ha fumado cigarros al menos una vez durante el año previo a contestar este cuestionario.

Exfumador: Ha dejado de fumar cigarros hace más de un año.

Fumador pasivo: Nunca ha fumado, pero convive a diario con al menos una persona que fuma cigarros en su casa, en el salón de clases o en su trabajo.

No fumador: Nunca ha fumado cigarros en su vida.

Marca solo un óvalo.

- Fumador
- Nunca fumador
- Fumador pasivo
- Exfumador

30. ¿En su trabajo utiliza compuestos químicos frecuentemente? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

31. Si en la pregunta anterior sobre compuestos químicos contesto que sí, indique de que tipo \*

Selecciona todos los que correspondan.

- No aplica (no utilizo compuestos químicos frecuentemente)
- Solventes
- Herbicidas
- Pesticidas
- Plaguicidas
- Metales pesados

Vacuna contra COVID-19

32. ¿Ha recibido alguna vacuna contra COVID-19? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí Salta a la pregunta 33
- No

Vacunación

33. Esquema de vacunación

Marca solo un óvalo por fila.

	N o l a r e c i b í	A b d a l a	A s t r a z e n e c a	C a n s i n o	C o v a x i n	C o v i s h i e l d	G a m - C O V I D - V a c	J a s s e n	P f i z e r	S o b e r a 0 2	S o b e r a P I	S p i k e v a x	S p u t n i k V
P r i m e r a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

dosis													
Segunda dosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tercera dosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cuarta dosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

34. ¿Recibió alguna dosis de vacuna antes de la primera infección diagnosticada utilizando pruebas de laboratorio (PCR o antígenos)? \*

Marca solo un óvalo.

Sí

No

## **Anexo 8: Test MoCA-T**

### **Montreal Cognitive Assessment [Evaluación Cognitiva Montreal] (MoCA) BLIND/telefónica Versión 8.1**

#### **Instrucciones para la administración y puntuación de los resultados**

Esta introducción está dirigida a quien aplica la prueba y no al individuo que la va a responder. La Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal cognitive assessment / MoCA) ha sido concebida para evaluar las disfunciones cognitivas leves. Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, cálculo y orientación. Cualquier persona que comprenda y siga sus instrucciones puede administrar el MoCA, si bien únicamente un profesional de la salud especialista en el ámbito cognitivo podrá interpretar sus resultados. El tiempo de administración requerido es de aproximadamente 5-10 minutos. La puntuación máxima es de 22; una puntuación igual o superior a 17 se considera normal, estos puntajes los conoce el participante hasta el momento que se entrega el reporte de resultados.

Todas las instrucciones pueden repetirse una vez.

#### **1. Memoria:**

Administración. El examinador lee una lista de cinco palabras a un ritmo de una palabra por segundo, tras dar las siguientes instrucciones: *“Esta es una prueba de memoria. Le voy a leer una lista de palabras que debe recordar. Escuche con atención. Cuando acabe, dígame todas las palabras que pueda recordar. No importa el orden en el que me las diga”*. El examinador deberá marcar con una cruz, en el espacio reservado a dicho efecto, todas las palabras que el paciente repita en este primer intento. El examinador no debe corregir al paciente si este recuerda mal una palabra o dice una palabra que se parece a la correcta. Cuando el paciente diga que ya ha terminado (se haya acordado de todas las palabras) o cuando no pueda acordarse de más palabras, el examinador volverá a leer la lista de palabras tras dar las instrucciones siguientes: *“Ahora le voy a leer la misma lista de palabras una*

vez más. *Intente acordarse del mayor número posible de palabras, incluyendo las que repitió en la primera ronda*". El examinador marca con una cruz, en el espacio reservado a dicho efecto, todas las palabras que el paciente repita en el segundo intento. Al final del segundo intento, el examinador informará al paciente de que debe recordar estas palabras diciendo: *"Le volveré a preguntar estas palabras al final de la prueba"*.

Puntuación. En los intentos 1 y 2 no se darán puntos.

## 2. **Atención:**

Administración de Serie de números hacia delante. El examinador dará las siguientes instrucciones: *"Le voy a leer una serie de números y, cuando haya terminado, deberá repetirlos en el mismo orden en el que yo los he dicho"*. El examinador lee una secuencia de cinco números a un ritmo de uno por segundo.

Administración de Serie de números hacia atrás. El examinador dará las siguientes instrucciones: *"Le voy a leer otra serie de números y, cuando haya terminado, deberá repetirlos hacia atrás"*. El examinador leerá la secuencia de tres números a un ritmo de uno por segundo. Si el paciente repite la secuencia hacia delante, el examinador no podrá pedirle en ese mismo momento que repita la secuencia hacia atrás.

Puntuación. Se asigna un punto por cada una de las secuencias repetidas correctamente (nota: el orden exacto de la secuencia numérica inversa es 2-4-7).

Vigilancia y administración. El examinador leerá una serie de letras a un ritmo de una por segundo, tras dar las instrucciones siguientes: *"Voy a leerle una serie de letras. Cada vez que diga la letra 'A', dé un golpecito con la mano (o con un lápiz al costado del teléfono). Cuando diga una letra que no sea la A, no dé ningún golpecito"*.

Puntuación. Se asigna un punto si no se comete ningún error o solo se comete uno (por ejemplo, la persona da el golpecito con una letra equivocada o no da el golpecito con la letra 'A').

Serie del 7, administración. El examinador dará las instrucciones siguientes: *"Ahora me gustaría que restara 7 de 100 y que continuara restando 7 a la cifra de su respuesta anterior hasta que le pida que pare"*. El paciente debe realizar un cálculo mental y, por lo tanto, no puede recurrir a contar con los dedos o con un lápiz y papel para realizar esta actividad. El examinador no podrá repetir las respuestas del paciente. Si el paciente pregunta cuál ha sido su última respuesta o qué número debe restar de su respuesta, el examinador responderá repitiendo las instrucciones si no lo ha hecho ya.

Puntuación. Esta prueba obtiene tres puntos en total. No dé ningún punto (0) por las restas incorrectas, dé 1 punto por una resta correcta, 2 puntos por dos o tres restas correctas y 3 puntos si el paciente hace cuatro o cinco restas correctas. Cada resta se evaluará separadamente, es decir, si el paciente responde con un número incorrecto, pero resta 7 de dicho número, se contará como una resta correcta. Por ejemplo, el paciente puede contar "92 - 85 - 78 -71 -64". "92" es incorrecto, pero todos los resultados de las restas siguientes son correctos. Esto cuenta como un error y la tarea debería puntuarse con un 3.

### 3. Repetición de frases:

Administración. El examinador dará las instrucciones siguientes: *"Ahora le voy a leer una frase. Repítala exactamente cuando yo termine [pausa]: **Solo sé que le toca a Juan ayudar hoy**". Después de la respuesta, diga: "Ahora voy a leerle otra frase. Repítala exactamente cuando yo termine [pausa]: **El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación**".*

Puntuación. Se asigna un punto por cada frase repetida correctamente. La repetición debe ser exacta. Se debe prestar atención a los errores de omisión (p.ej.,



olvidar "solo"), sustitución/adición (p.ej., sustituir "solo" por "siempre"), errores gramaticales/plurales incorrectos (p.ej. "se esconde" por "se escondía"), etc.

#### 4. **Fluidez verbal:**

Administración. El examinador dará las instrucciones siguientes: *"Ahora, diga el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra F. Le pediré que pare al minuto. No se permiten nombres, números y las formas conjugadas de un verbo. ¿Está preparado? [Pausa] [Tiempo 60 seg.] Pare"*. Si el paciente nombra dos palabras seguidas que empiezan con otra letra del abecedario, deberá repetirle la letra correcta si aún no le ha repetido las instrucciones.

Puntuación. Se asigna un punto si el paciente dice 11 palabras o más en un minuto. El examinador anotará las respuestas del paciente en el margen o en el reverso de la hoja del test.

#### 5. **Abstracción:**

Administración. El examinador pedirá al paciente que le explique qué tienen en común cada pareja de palabras, ilustrándolo con el ejemplo siguiente: *"Le diré dos palabras y me gustaría que usted me dijera a qué categoría pertenecen [pausa]: una naranja y un plátano"*. Si el paciente da la respuesta correcta, el examinador deberá decir: *"Sí, las dos pertenecen a esta categoría de frutas"*. Si el paciente responde de una manera concreta, el examinador deberá ofrecerle una pista adicional: *"Dígame otra categoría a la que también puedan pertenecer estas cosas"*. Si el paciente no da la respuesta correcta (*frutas*), el examinador deberá decir: *"Sí y las dos pertenecen también a la categoría de frutas"*. No dé otras instrucciones o explicaciones.

Tras el primer intento de prueba, el examinador deberá decir: *"Ahora, un tren y una bicicleta"*. Tras la respuesta, el examinador administrará el segundo intento diciendo: *"Ahora, una regla y un reloj"*. Podrá ofrecerse una pista (una sola para todo el apartado de abstracción) si no se ha dado ninguna en el primer ejemplo.

Puntuación. Solo se puntuarán los dos últimos pares. Se asigna un punto por cada par correcto. Se aceptan las siguientes respuestas:

- tren/bicicleta = medios de transporte, medios de locomoción, para viajar
- regla/reloj = instrumentos de medición, para medir

Las siguientes respuestas **no** son aceptables:

- tren/bicicleta = tienen ruedas
- regla/reloj = tienen números

## 6. **Recuerdo diferido**

Administración. El examinador dará las siguientes instrucciones: *“Antes le he leído una serie de palabras y le he pedido que las recordase. Dígame ahora todas las palabras de las que se acuerde”*. El examinador marca con una cruz las palabras que el paciente recuerde sin necesidad de pistas en el espacio reservado a dicho efecto.

7. Puntuación. **Se asigna un punto por cada una de las palabras recordadas espontáneamente, sin pistas.**

### **Puntuación de la escala de memoria (Memory Index Score. MIS):**

Administración. Tras la prueba de recuerdo diferido, el examinador dará una pista de la categoría (semántica) correspondiente a cada palabra que el paciente no haya recordado. Ejemplo: *“Le daré algunas pistas para ver si le ayudan a recordar las palabras. La primera palabra era una parte del cuerpo”*. Si el paciente no puede recordar la palabra con ayuda de la pista sobre la categoría, el examinador deberá proporcionar una pista de elección múltiple. Ejemplo: *“¿Cuál de estas palabras cree usted que era NARIZ, ROSTRO o MANO?”* Se sugerirán de esta forma todas las palabras no recordadas. El examinador identificará las palabras que el paciente haya podido recordar con ayuda de una pista (de categoría o elección múltiple) marcando una cruz en el espacio apropiado. Las pistas para cada una de las palabras son las siguientes:

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

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

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

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

## 8. Orientación:

Administración. El examinador dará las siguientes instrucciones: "Cierre los ojos y dígame la fecha de hoy, el día de la semana, el mes y año." Después de que el paciente haya respondido a la pregunta "Puede abrir los ojos ahora". "¿Desde

qué clínica / institución te llamo?" "¿En qué ciudad se encuentra nuestra clínica / institución?"

Puntuación. Se asigna un punto por cada una de las respuestas correctas. La fecha y el lugar (nombre del hospital, clínica, consulta) deben ser exactos. No se asignará ningún punto si el paciente se equivoca por un día en el día del mes y de la semana.

PUNTUACIÓN TOTAL. Sume todos los puntos obtenidos en el margen derecho de la hoja. Añada un punto si el paciente tiene 12 años o menos de estudios, hasta un máximo de 22 puntos. Una puntuación igual o superior a 19 se considera normal.

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA®)**  
Versión 8.1 BLIND Spanish

Nombre:  
Nivel de estudios  
Sexo :  
Fecha de nacimiento:  
FECHA :

MEMORIA		ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	PUNTOS
Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.	1er INTENTO						NINGÚN PUNTO
	2º INTENTO						
<b>ATENCIÓN</b>	El paciente debe repetirlos en el mismo orden. [ ] 2 1 8 5 4 Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirlos en orden inverso. [ ] 7 4 2						___/2
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. [ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B							___/1
Restar de 7 en 7 empezando desde 100. 4 o 5 restas correctas: 3 pts, 2 or 3 restas correctas: 2 pts, 1 resta correcta: 1 pt, 0 resta correcta: 0 pt	[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65		___/3
<b>LENGUAJE</b>	Solo sé que le toca a Juan ayudar hoy. [ ] Repetir: El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación. [ ]						___/2
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "F" en 1 minuto. [ ] _____ (N ≥ 11 palabras)							___/1
<b>ABSTRACCIÓN</b>	[ ] tren-bicicleta Semejanza entre p. ej. plátano-naranja = fruta [ ] reloj-regla						___/2
<b>RECUERDO DEFERIDO</b>	Debe recordar las palabras SIN DARLE PISTAS	ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	___/5
Puntuación (MIS) X3		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
de la escala de memoria (MIS) = ___ / 15 X1	Pista de categoría						NINGÚN PUNTO
	Pista de elección múltiple						
<b>ORIENTACIÓN</b>	[ ] Fecha [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Localidad						___/6
© Z. Nasreddine MD						www.mocatest.org	
Administrado por : _____						TOTAL	
Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios						___/22	
Se requiere formación y certificado para garantizar la exactitud.						MIS: /15 (Normal ≥ 19/22)	

### Anexo 9: PHQ-9

A continuación, le voy a leer una serie de afirmaciones y le pediré que responda con la respuesta que mejor describa la frecuencia. Las posibles respuestas son Para nada, Varios días, Más de la mitad de los días, Casi todos los días.

Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tan a menudo le han afectado alguno de los siguientes problemas?

Pregunta	Para nada (0)	Varios días (1)	Mas de la mitad de los días (2)	Casi todos los días (3)
1. Poco interés o placer para hacer las cosas				
2. Sentirse triste, deprimido o sin esperanzas				
3. Dificultad para conciliar o mantener el sueño, o dormir demasiado				
4. Sentirse cansado o tener poca energía				
5. Mal apatito o comer en exceso				
6. Sentirse mal sobre si mismo (o que es un fracaso o se ha decepcionado a usted o a su familia)				
7. Dificultad para concentrarse en actividades, como leer el periódico o ver televisión				
8. Moverse o hablar tan despacio que otras personas pueden haberlo notado, O lo contrario, sentirse tan nervioso e				

inquieto que ha estado moviéndose mas de lo usual				
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto o de lastimarse a usted mismo de alguna manera				