



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

TÍTULO

DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA Y EXPLORACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A DETERIORO COGNITIVO Y TRASTORNOS DEL SUEÑO EN PACIENTES POST INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN UN HOSPITAL NACIONAL DE NIVEL III-1

DETERMINATION OF FREQUENCY AND EXPLORATION OF ASSOCIATED FACTORS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT AND SLEEP DISORDERS IN PATIENTS POSTERIOR TO INFECTION BY SARS-COV-2 IN A NATIONAL HOSPITAL OF LEVEL III-1

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

JAIME RUBÉN ÁVILA RAMÍREZ
WALTER ABRAHAM LÓPEZ VILLAVÉRDE
JOSÉ DARÍO MOGROVEJO ARENAS

ASESOR

FRINE SAMALVIDES CUBA

CO-ASESOR

NESTOR ENRIQUE NÁJAR TRUJILLO

LIMA – PERÚ

2022

JURADO

Presidente: Dra. TANIA TELLO RODRIGUEZ

Vocal: Dr. PAULO JORGE MARTÍN RUIZ GROSSO

Secretario: Dra. FIORELLA DEL CARMEN KRAPP LOPEZ

Fecha de Sustentación: 02 de febrero del 2022

Calificación: Aprobado

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

Dra. Frine Samalvides Cuba

Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt

ORCID: 0000-0001-6782-2488

CO-ASESOR

Dr. Néstor Najjar Trujillo

Unidad de Investigación de Neurología y Neuropediatría

ORCID: 0000-0002-1332-3429

DEDICATORIA

A mis padres por su apoyo incondicional. – José Darío Mogrovejo Arenas

A mi madre Ruth y a mi padre Rubén, por ser motor y apoyo incondicional desde el inicio. Sin ellos nada hubiera sido posible. A mis hermanos Néstor y Julia. A Jean Pierre Luyo, tu recuerdo vive siempre con nosotros. A Sofía, por ser inspiración y mi todo reflejado en una sola persona. Gracias por tantas ayudas no solo en este trabajo, sino también en mi vida encaminada al mejor porvenir juntos. – Jaime Rubén Ávila Ramírez

A mis padres Walter y Elizabeth, por su apoyo y soporte incondicional desde siempre. A mis hermanos y familiares, quienes siempre me impulsan a dar más de mí. A mis maestros de toda la vida quienes brindaron sus conocimientos no solo académicos sino para la vida. A Isabel por siempre confiar en mí y brindarme todo su cariño. – Walter Abraham López Villaverde

AGRADECIMIENTOS

A nuestros asesores, por la motivación y apoyo constante. A los pacientes quienes
brindaron su tiempo para poder realizar esta investigación

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Trabajo de investigación autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	01
II. OBJETIVOS	10
III. MATERIALES Y MÉTODOS	11
IV. RESULTADOS	18
V. DISCUSIÓN	21
VI. CONCLUSIONES	25
VII. BIBLIOGRAFÍA	26
VIII. TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS	33

RESUMEN

Antecedentes: Dentro de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se ha descrito compromiso multisistémico por mecanismos inflamatorios y trombóticos, pudiendo afectar al sistema nervioso central. Resulta relevante tener un conocimiento de la prevalencia de las secuelas cognitivas y trastornos del sueño en personas que tuvieron infección por SARS-CoV-2 en nuestro medio, debido a que constituyen una causa importante de morbilidad y discapacidad. **Objetivo principal:** Describir la frecuencia de deterioro cognitivo y trastornos del sueño en pacientes post infectados por SARS-CoV-2 en un Hospital Nacional de nivel III-1. **Objetivo secundario:** Explorar factores clínicos y/o epidemiológicos asociados con mayor severidad. **Materiales y métodos:** Estudio observacional descriptivo con exploración de factores asociados. **Resultados:** La frecuencia de deterioro cognitivo y de trastornos del sueño fue de 29.7% (38/128) para ambos casos. La edad mayor de 60 años tiene asociación con mayor severidad de deterioro cognitivo ($p=0.001$). Los pacientes con hipertensión arterial presentaron mayor severidad de trastornos del sueño con respecto a los no hipertensos ($p=0.036$), **Conclusiones:** En pacientes con diagnóstico de COVID-19, posterior a los 06 meses o más de su internamiento, la frecuencia de deterioro cognitivo y de algún grado de trastorno del sueño fue de 29.7% (38/128).

Palabras Clave: COVID-19, deterioro cognitivo, SARS-CoV-2, trastornos del sueño, insomnio.

ABSTRACT

Background: Within the patients with SARS-CoV-2 infection, inflammatory and thrombotic mechanisms have been described, these may affect the central nervous system. It is relevant to have a knowledge of the prevalence of cognitive sequelae and sleep disorders in people who had a SARS-CoV-2 infection in our setting, since they constitute an important cause of morbidity and disability. **Principal objective:** Describe the frequency of cognitive impairment and sleep disorders in post-SARS-CoV-2 infected patients in a National Hospital level III-1. **Secondary objectives:** Explore clinical and/or epidemiological factors associated with greater severity. **Materials and methods:** Descriptive observational study with exploration of associated factors. **Results:** The frequency of cognitive impairment and sleep disorders was 29.7% (38/128) for both cases. Age older than 60 years is associated with greater severity of cognitive impairment ($p=0.001$). Patients with arterial hypertension presented greater severity of sleep disorders compared to non-hypertensive patients ($p=0.036$). **Conclusions:** In patients with a diagnosis of COVID-19, after 06 months or more after their hospitalization, the frequency of cognitive deterioration and some degree of sleep disorder was 29.7% (38/128).

Keywords: Covid-19, cognitive impairment, SARS-CoV-2, sleep disorders, insomnia.

I. INTRODUCCIÓN

A finales de Diciembre del 2019, se reportaron un conjunto de casos de neumonía provenientes de la ciudad de Wuhan, China. Se identificó como el causante, a un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. A partir de esa fecha, los casos positivos y las muertes asociadas a COVID-19, la enfermedad causada por el nuevo coronavirus, fueron incrementando en todo el mundo, declarándose como pandemia, por la Organización Mundial de la Salud, el 11 de Marzo del 2020 (1). Para fines de este año, globalmente se reportaron cerca de 82 millones de personas contagiadas, llegando a ocasionar más de 1 millón 700 mil muertes; siendo los países más afectados Estados Unidos, India y Brasil (2). El primer caso reportado en Latinoamérica fue en Brasil, el 26 de Febrero del 2020. En virtud al informe N° 40 de la situación COVID-19 en la Región de Las Américas, al 11 de enero del 2021 se registraron un total de 39 552 693 casos confirmados y 921 256 fallecidos; en un total de 56 países afectados (3). En Latinoamérica, de acuerdo al reporte epidemiológico de la Universidad Johns Hopkins, al 07 de Febrero del 2021, el país con mayor número de casos acumulados es Brasil con 9 599 565, en segundo lugar se ubica Colombia con 2 166 904 casos y en tercera posición se encuentra Argentina con 1 993 295 casos (4). A la misma fecha, el país de Latinoamérica que registra el mayor número de fallecidos es Brasil, reportando 233 520 muertes (4). Para el 07 de Febrero del 2021, en el Perú, se han reportado un total de 1.186, 698 casos, de los cuales 326, 143 se detectaron mediante RT-PCR y 822, 184; a través de pruebas serológicas. Se han registrado 42, 308 fallecidos, con una tasa de letalidad del 3.57%; llegando a ser el 13° país con mayor mortalidad (5). Del total de

fallecidos, según sexo, se determinó que 28 649 (67.72%) son del sexo masculino; mientras que 13 659 (32.28%) pertenecen al sexo femenino. Con respecto a los fallecidos por etapa de vida, se ha registrado un predominio en Adultos Mayores, con un total de 29 639 fallecidos. Los grupos etarios Adulto, Joven, Niño y Adolescente, contribuyen al total de fallecidos con 11 940, 470, 174 y 85 casos, respectivamente. De acuerdo al Instituto Nacional de Salud y el Centro Nacional de Epidemiología, para el 07 de Febrero del 2021, en Lima Metropolitana se tiene un total de 499, 225 casos positivos de COVID-19 con una tasa de positividad del 16.60% (de un total de 3.007, 915 muestras). Dentro de los departamentos más afectados también se encuentran: Arequipa, con un total de 55 531 casos; Piura, 47 301 casos; La Libertad, 41 292 e Ica, 37 433. Los departamentos de Madre de Dios, Huancavelica y Pasco poseen la menor cantidad de casos confirmados con 9 832, 8 772 y 8 404 casos, respectivamente (5).

El SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, siendo sus síntomas más frecuentes: fiebre (84.3%), tos seca (60.1%) y fatiga (39.4%) y con hallazgos laboratoriales de linfopenia, elevación de la PCR, dímero D, LDH y procalcitonina; sin embargo, en casos severos se ha evidenciado compromiso multisistémico con complicaciones que amenazan la vida (6). Del Sol et al describen que el 21.3% presentan enfermedad severa (definida como Síndrome de distrés respiratorio severo, ingreso a UCI o muerte) encontrando que tener una mayor edad, enfermedad cerebrovascular, EPOC, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, tabaquismo, cáncer y sexo masculino se asocian a un peor pronóstico (7). De acuerdo a un estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva en Wuhan, China, donde incluyeron

a 191 pacientes mayores de 18 años con COVID-19 confirmado; se encontró que, además de la edad avanzada, los niveles de dímero D mayores a 1 µg/mL y niveles altos del score SOFA a la admisión estaban asociados con una mayor probabilidad de mortalidad hospitalaria. Los niveles elevados de IL-6, troponina I, LDH y disminución de los niveles de linfocitos eran más frecuentes en casos severos de COVID-19 (8). El patrón característico por tomografía computarizada de COVID-19 son las opacidades en vidrio esmerilado con distribución periférica subpleural; con distribución bilateral en la gran mayoría de casos (9). Otros hallazgos consistentes con COVID-19, son la consolidación, el patrón intersticial de tipo reticular y el patrón de pavimento o empedrado loco (crazy paving) (9), (10). Estos se presentan más tardíamente, principalmente en los pacientes críticos que requieren ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (11). Se ha descrito que las manifestaciones neurológicas se presentan hasta en 36.4% (78 de un total de 214) de pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2. Los hallazgos de compromiso del sistema nervioso central más frecuentes fueron mareos y cefalea, en un 16.8% y 13.1% respectivamente. Con respecto al sistema nervioso periférico, los síntomas más frecuentemente reportados fueron el compromiso del gusto (5.6%) y alteraciones de la olfacción (5.1%) (12). Así mismo, se analizó una base de datos de 40, 469 pacientes con diagnóstico de COVID-19 desde el 20 de enero al 10 de junio del 2020 donde se documentó que 9086 (22.5%) de ellos tuvo manifestaciones neuropsiquiátricas. Dentro de las manifestaciones neurológicas más frecuentes se incluyeron cefalea (3.7%), trastornos del sueño (3.4%), encefalopatía (2.3%), stroke y ataque isquémico transitorio (TIA) (1.0%); y convulsiones (0.6%) (13). En un estudio de una cohorte de 402 pacientes (300

hospitalizados) sobrevivientes a la enfermedad por COVID-19 que tuvieron una evaluación psiquiátrica a los 30 días del alta, se evidenció que 42% presentaban síntomas de ansiedad; 40%, insomnio; 31%, depresión; 28%, síndrome de estrés postraumático y 20%, obsesivo compulsivos; observando que el sexo femenino y diagnósticos psiquiátricos previos son los principales factores de riesgo relacionados (14). Un estudio en China que evaluó a 730 pacientes, internados por COVID-19, previos al alta hospitalaria y clínicamente estables evidenció que 96.2% de ellos presentaban síntomas significativos de estrés postraumático (15). Ma et al. evaluaron 770 pacientes clínicamente estables con infección confirmada por SARS-CoV-2 en hospitales de aislamiento, hallando un 43.1% de prevalencia de depresión asociándolo a una menor calidad de vida en comparación a quien no la presentaban (16). Ante una alta sospecha clínica-epidemiológica de infección por SARS-CoV-2 en personas que presentan fiebre y/o síntomas respiratorios (tos, disnea, etc.), signos o síntomas de enfermedad del tracto respiratorio inferior, manifestaciones sistémicas como mialgias, anosmia, disgeusia o diarrea, residir o haber viajado dentro de 14 días previos a lugares donde hay una transmisión comunitaria de SARS-CoV-2 o haber estado en contacto cercano con un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2; se debe realizar una prueba diagnóstica confirmatoria (17). El de elección para la infección por SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) de una muestra del tracto respiratorio superior (hisopado nasofaríngeo, hisopado nasal de ambas fosas nasales anteriores, aspirado/lavado nasal o nasofaríngeo, entre otros). Los exámenes de antígeno pueden ser utilizados como prueba inicial, pero estos tienen una sensibilidad menor que el RT-PCR y un resultado negativo se debe confirmar con este

último (18). No existe una terapia definida para los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y la terapéutica basada en estudios experimentales se encuentra en constante actualización; por lo que hasta febrero del 2021 las pautas de tratamiento de COVID-19 publicado por los Institutos Nacionales de Salud de EEUU recomiendan que en caso de presentar sintomatología leve o moderada sin uso de oxígeno suplementario está contraindicado el uso de dexametasona u otro corticoide y, de presentar requerimiento de oxígeno suplementario se debe usar dexametasona, en especial si se encuentra en ventilación mecánica, pues se ha demostrado que reduce la mortalidad. Adicionalmente propone el uso de remdesivir en caso de requerimiento mínimo de oxígeno que puede administrarse en combinación con dexametasona (19).

Se conoce que el SARS-CoV-2 posee un neurotropismo superior a otros coronavirus, principalmente debido a que se une a los receptores de las enzimas inhibidoras de angiotensina 2 (ECA2) que tienen una gran distribución en el cerebro. La principal vía de ingreso al sistema nervioso central sería a través del epitelio olfatorio de la nariz y, debido a la infección neuronal, produce una alteración de la señalización intracelular y provocar muerte celular (20), (21). Se ha descrito que el declive cognitivo puede ser provocado por la inflamación multisistémica secundaria a la infección que conduce a hipoxemia, que indirectamente conlleva a daño neuronal; coagulopatías y trombosis, pudiendo generar infartos silentes y trombosis por microembolos; y a través del compromiso de la barrera hematoencefálica, causado por citocinas proinflamatorias con una siguiente activación microglial y estrés oxidativo que daña las neuronas (22). Posterior a las pandemias por coronavirus en los años 2002 y 2012, hasta un 20% de

individuos recuperados reportaron deterioro cognitivo (23). Existe evidencia creciente que los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar deterioro cognitivo a largo plazo, junto con un declive en la funcionalidad (22). Los factores de riesgo para enfermedad severa por COVID-19 se superponen con aquellos que determinan el desarrollo y severidad del deterioro cognitivo, que incluyen: obesidad, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus y edad avanzada. Estos factores generan un estado de fragilidad neurocognitiva que predisponen a los individuos a complicaciones cognitivas durante y después de estados inflamatorios (22). Con respecto al método para determinar el deterioro cognitivo, los estudios han utilizado principalmente métodos por vía telefónica que incluyen el TICS-M (Modified Telephone Interview for Cognitive Status), Tele-MACE (Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination), Tele-Free-Cog (20), (23) y también instrumentos que se aplican durante una entrevista presencial como el MMSE (Mini Mental State Examination). Las evaluaciones se realizaron tanto en adultos mayores como en adultos jóvenes (20), en pacientes que estuvieron en cuidados críticos al igual que aquellos con cuadros leves; es decir, se ha estudiado los trastornos cognitivos posteriores a COVID-19 no solamente en adultos mayores o pacientes con enfermedad severa. En un estudio transversal, donde evaluaron a 18 pacientes jóvenes 85 días después de enfermedad leve o moderada por COVID-19, se encontró que 14 (78%) reportaron deterioro cognitivo leve y tenían puntajes menores en la prueba de TICS-M con respecto a 10 controles sanos de edad similar (20). Se tiene evidencia de hallazgos por neuroimagen en pacientes con COVID-19 durante su admisión hospitalaria; la resonancia magnética cerebral ha evidenciado anomalías cerebrales parenquimales, macro y microsangrados corticales, edema cortical y

subcortical, entre otras características (23). También se han descrito y visualizado lesiones desmielinizantes agudas. Estas anormalidades también se encontraron en pacientes ambulatorios, incluso en un paciente cuyo único síntoma fue la anosmia (23). Por otro lado, hay evidencia que la infección por SARS-CoV-2 está asociada a trastornos del sueño; un estudio en China donde se evaluó a 484 pacientes hospitalizados por COVID-19 encontró una prevalencia de insomnio de 42.8% a través del ISI (Insomnia Severity Index), también encontró una asociación al sexo femenino, ser casado, recibir mayor información a través de redes sociales y fatiga severa (24). Esta escala se encuentra validada al español y correlaciona adecuadamente a manera de screening la severidad del insomnio a través de sus 7 ítems representando un modelo de tres factores: la dificultad para dormir de noche, insatisfacción del sueño y el impacto diurno del insomnio (25).

Entendemos como secuela a aquella afección que es consecuencia del cuadro clínico de una enfermedad y como síntoma persistente a aquel síntoma que estuvo presente durante la fase activa de la enfermedad y perdura incluso en la fase de recuperación (26). En este contexto, un estudio realizado en Italia donde se incluyó a 143 pacientes en recuperación que cumplían los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para discontinuación de cuarentena, se evidenció que 32% tenían 1 o 2 síntomas persistentes y 55% 3 o más, dentro de los cuales los más importantes eran fatiga (53.1%), disnea (43.4%), artralgia (27.3%) y dolor torácico (21.7%) (26). En cuanto a la fase post enfermedad se encontró dentro de las secuelas depresión (10.5%), insomnio (12.1%), ansiedad (12.3%), irritabilidad (12.8%), deterioro de la memoria (18.9%),

memorias traumáticas (30.4%) y desórdenes del sueño (100%). Por otro lado, la data para pacientes con COVID-19 muestra evidencia de delirio/confusión (65%) y agitación (69%) en la fase aguda en el contexto de pacientes en unidades de cuidado intensivo. Posterior a la hospitalización, en la fase post enfermedad, los pacientes con COVID-19 presentaron síndrome disejecutivo (33%), además hubo dos reportes de encefalopatía isquémica y uno de encefalitis (27). Dentro de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 hay un grupo importante que presenta un cuadro crítico de la enfermedad y requiere hospitalización dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI) además de ventilación mecánica. Un estudio retrospectivo de tipo serie de casos realizado en Italia determinó que de un grupo de 1591 pacientes con COVID-19, confirmado por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), admitidos a UCI el 88% requirió ventilación mecánica (28). Otro estudio de tipo serie de casos realizado en Estados Unidos, determinó que de 21 pacientes con COVID-19 confirmados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) admitidos a UCI, 15 pacientes (71%) requirió ventilación mecánica y todos ellos desarrollaron Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) (29). Además, existe evidencia de deterioro cognitivo en las esferas de atención, memoria, fluidez verbal, velocidad de procesamiento o funciones ejecutivas en pacientes que fueron admitidos en un hospital por SDRA y que fueron evaluados luego de 1 y 2 años del alta hospitalaria en 30 de 66 pacientes (46%) y 29 de 62 pacientes (47%), respectivamente (30). Dentro del contexto de la actual pandemia por COVID-19, ante la falta de investigaciones similares en nuestro medio, resulta relevante tener un conocimiento de la prevalencia de las secuelas cognitivas y persistencia de trastornos del sueño en

personas que tuvieron infección por SARS-CoV-2 debido a que, como se ha visto en otros estudios a nivel internacional, constituyen una causa importante de morbilidad y discapacidad que afectan significativamente la calidad de vida. Así mismo los resultados podrían brindar una aproximación más temprana y oportuna a los pacientes, además de un manejo enfocado en dichas condiciones.

II. OBJETIVOS

Principal

Describir la frecuencia de deterioro cognitivo y trastornos del sueño en pacientes post infectados por SARS-CoV-2, después de 06 meses o más de su internamiento en un Hospital Nacional de nivel III-1

Secundario

- Explorar factores clínicos y/o epidemiológicos asociados a la severidad del deterioro cognitivo o trastornos del sueño.

- Determinar si variables clínicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y asma podrían estar asociadas a la severidad del deterioro cognitivo o trastornos del sueño.

- Explorar si la estancia prolongada en UCI y/o ventilación mecánica prolongada se asocian a mayor severidad de deterioro cognitivo o trastornos del sueño.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo con exploración de factores asociados.

Población

Pacientes mayores de 18 años que fueron internados en un Hospital Nacional de Nivel III-1 con diagnóstico de COVID-19 entre los meses de Marzo y Abril del 2021.

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años que fueron internados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia con diagnóstico de COVID-19.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico previo de algún grado de deterioro cognitivo.
- Pacientes que como antecedente ingresaron a UCI y requirieron ventilación mecánica.
- Pacientes con diagnóstico de depresión, ansiedad o insomnio.

Muestra

Con una frecuencia anticipada del 34.3% de deterioro cognitivo, de acuerdo al estudio de Almeria y colaboradores (31), y una población de 200 y estimando un poder estadístico del 80%; se obtuvo una muestra de 128 pacientes, con intervalo de confianza del 95% para que sea representativa de la población. Se obtuvo una lista de datos de un total de 384 pacientes del periodo del 01 Marzo hasta el 30 Abril del 2021, otorgado por la Oficina de Estadística del Hospital Nacional Cayetano Heredia, que representa

el total de pacientes hospitalizados por COVID-19 en dicho hospital en ese período; mediante un muestreo por conveniencia se realizaron llamadas telefónicas hasta completar la muestra estimada de 128 pacientes. Los cálculos se realizaron con el software EpiInfo versión 6.1.

Definición operacional de variables

Variables epidemiológicas

- **Edad:** Determinada por la edad cronológica en años
- **Género:** Considerado según género como masculino o femenino
- **Nivel educativo:** Grado académico alcanzado por el individuo o su ausencia.
- **Ocupación:** Actividad o trabajo que realiza la persona.
- **Procedencia:** De acuerdo a la ciudad y distrito de donde provienen.

Variables clínicas

1. **Deterioro cognitivo:** determinado mediante el puntaje de la entrevista telefónica para evaluar estado cognitivo (TICS-M - Telephone Interview for Cognitive Status Modified), que consigna los siguientes:
 - No existe deterioro cognitivo (32-50 puntos)
 - Deterioro cognitivo leve (28-31 puntos)
 - Demencia (menor o igual a 27 puntos)
2. **Trastorno del sueño:** determinado mediante el puntaje de la prueba índice de gravedad de insomnio (Insomnia Severity Index) que consigna los siguientes:
 - Ausencia de insomnio clínico (0-7 puntos)

- Insomnio subclínico (8-14 puntos)
- Insomnio clínico moderado (15-21 puntos)
- Insomnio clínico severo (22-28 puntos)

Factores asociados

Diagnóstico de COVID-19: Definido mediante la presencia de sintomatología compatible con la clínica de COVID-19 acompañado de una prueba rápida IgM/IgG reactiva o prueba molecular (RT-PCR) positiva, por hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo en casos moderados, severos y leves con factores de riesgo con prueba rápida no reactiva.

- **Moderado:** Hospitalizado en piso de medicina requiriendo apoyo oxigenatorio.
- **Crítico:** ingreso a UCI para ventilación mecánica.

Estancia prolongada en UCI: Se considerará como estancia prolongada a aquella que es igual o superior a 14 días.

Ventilación mecánica prolongada: Necesidad de ventilación mecánica invasiva durante 7 días o más.

Complicación trombótica: Presencia de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y/o infarto de miocardio durante la hospitalización.

Saturación baja al ingreso por emergencia: Saturación de oxígeno $\leq 90\%$ al ingreso por emergencia.

Obesidad: Definido mediante el Índice de masa corporal (IMC) y clasificado en:

- Sobrepeso: $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$
- Obesidad: $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Hipertensión arterial: Se considerará a toda persona con Hipertensión arterial diagnosticada por un médico y/o con medicación para esta patología.

Diabetes Mellitus tipo 2: Se considerará a toda persona con Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticada por un médico y/o con medicación para esta patología.

Enfermedad Renal Crónica (ERC): Se considerará a toda persona con ERC diagnosticada por un médico y/o con medicación para esta patología y/o en terapia de reemplazo renal (diálisis).

Asma: Se considerará a toda persona con Asma diagnosticada por un médico y/o con medicación para esta patología.

Desempeño de los instrumentos de medida

Debido a que los instrumentos utilizados para la medición de las variables clínicas (deterioro cognitivo y trastornos del sueño) no tienen validación local alguna; se requiere una exploración de su desempeño. Para ello se realizó un análisis de consistencia interna, para ambas escalas. La fiabilidad de la consistencia interna de las puntuaciones del instrumento se estimó con el coeficiente alfa de Cronbach (α) (43). Se consideró como una consistencia interna de la escala “aceptable”, si el valor inferior del intervalo de confianza al 95% del coeficiente alfa de Cronbach es > 0.7 (43). Para este análisis se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 28.0.

Procedimientos y técnicas

Se presentó el protocolo a la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia. Tras las aprobaciones respectivas se solicitó la participación de los casos que cumplan los criterios de inclusión. En la mayoría de los casos las llamadas de telemonitoreo fueron contestadas inicialmente por algún familiar o cuidador, y solo algunas veces por el propio paciente. Se les informó, tanto al familiar como al participante, acerca del estudio y se les pidió su libre participación a través un consentimiento informado, el cual se obtuvo de forma verbal al inicio de las llamadas telefónicas brindada a los pacientes y también escrita de manera virtual a través del correo electrónico, de acuerdo a la disponibilidad del participante. El consentimiento informado fue brindado ya sea por el propio participante del estudio o por el familiar (cuidador) y el participante en el caso que se trate de un paciente adulto mayor. Para seleccionar a aquellos participantes que cumplieron con los criterios de exclusión se hizo una revisión de historias clínicas en la Unidad de Archivo Central del Hospital Cayetano Heredia y, además, se preguntó durante las intervenciones de telemonitoreo acerca de los mismos: diagnósticos previos de deterioro cognitivo, antecedente de ingreso a UCI y ventilación mecánica; y antecedente de depresión, ansiedad o insomnio. Luego se procedió a aplicar los cuestionarios (ver Anexos 2-3) de acuerdo a su propia metodología, cada entrevista duró en promedio 15 a 20 minutos aproximadamente. La información recogida fue brindada por el participante o facilitada

por el familiar (cuidador) en caso el participante adulto mayor tenga dificultad para brindar la totalidad de la información requerida en los cuestionarios. Finalmente se procedió con el análisis de los resultados obtenidos mediante un análisis descriptivo y analítico de las variables a evaluar.

Aspectos éticos del estudio

Antes de ejecutarse, el proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. La ejecución del mismo se rigió por los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki. De acuerdo a la Pauta número 22 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y con respecto a la protección de la privacidad de los participantes en el contexto del uso del entorno virtual y herramientas digitales; se contactó a los pacientes que figuran en la lista otorgada por la Oficina de Estadística del Hospital Nacional Cayetano Heredia, con la finalidad de resguardar su privacidad. Se les invitó a participar en el estudio y se obtuvo un consentimiento informado de todos los participantes de manera verbal durante las llamadas telefónicas (ver Anexo 1) con el propósito de respetar el principio bioético de autonomía. Para mitigar los riesgos con respecto a la privacidad de sus datos, sólo los investigadores tuvimos acceso a las llamadas telefónicas y a la base de datos. Si los resultados de este proyecto son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio. Se comunicó a los participantes que, como beneficio directo, pudieron obtener un diagnóstico temprano de algunas de las patologías a estudiar (de ser el caso) y su derivación a la especialidad de neurología

para su manejo respectivo. Los participantes fueron libres de decidir participar en el estudio, pudieron retirarse de este en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio, sin perjuicio alguno.

Plan de análisis

Se realizó la estadística descriptiva mediante la aplicación de tablas de distribución de frecuencias y medidas de tendencia central. Las variables continuas se evaluaron con la prueba t-student y las variables categóricas mediante la prueba de chi cuadrado, en caso no se cumplan los requisitos se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró la significancia estadística si $p < 0.05$. Se utilizó el software STATA versión 6.0 para el análisis estadístico.

IV. RESULTADOS

De la lista de 384 pacientes otorgada por la oficina de estadística del Hospital Nacional Cayetano Heredia, 05 fueron excluidos debido a antecedentes de deterioro cognitivo (03 por historia clínica y 02 refirieron dicho diagnóstico verbalmente), 03 por antecedente de depresión, 39 no contestaron las llamadas telefónicas o los números de teléfono estaban mal consignados, 03 pacientes habían fallecido, 02 se encontraban hospitalizados al momento de realizar la llamada y 02 se negaron pues desconfiaron al no haberles llamado de un número fijo del Hospital Cayetano Heredia. Se concluyó la entrevista exitosamente a un total de 128 pacientes; 202 participantes, que representan al resto de pacientes, no fueron contactados pues ya se había cumplido con la muestra inicial.

De los 128 pacientes con diagnóstico de COVID, después de 06 meses o más de su internamiento en un hospital nacional de nivel III-1, el 62.5% (80/128) fueron mujeres y el 37.5% (48/128) varones. El 26.6% (34/128) tenían 60 años o más y el 73.4% (94/128), entre 18 y 60 años. Siendo la media de la edad de 50.7 años (Rango: 19-86). Asimismo, 25 (19.5%) estuvieron en UCI por más de 14 días con ventilación mecánica. Además, 36 (28.1%) tenían obesidad; 35 (27.3%), hipertensión arterial; 29 (22.7%), diabetes; 7 (5.5%) asma y 4 (3.1%), enfermedad renal crónica.

De los 128 participantes, 38 (29.7%) presentaron algún grado de deterioro cognitivo. De los cuales 26 (68.4%) evidenciaron deterioro cognitivo leve y 12 (31.6%), demencia. De los pacientes con algún grado de deterioro cognitivo, 22 (57.8%) tuvieron más de 60 años.

Se encontró que 38 (29.7%) tuvieron algún grado de trastorno del sueño. De los cuales 24 (63.2%) evidenciaron insomnio subclínico y 14 (36.8%), insomnio clínico moderado. No se encontraron casos de insomnio clínico severo.

Al analizar la asociación entre la severidad de deterioro cognitivo y trastorno del sueño con los factores clínicos y epidemiológicos se encontró que: la edad mayor de 60 años tiene asociación con mayor severidad de deterioro cognitivo ($p=0.001$). No se encontró diferencias entre ser adulto mayor o no con una mayor severidad de trastornos del sueño ($p=0.670$). Los pacientes con hipertensión arterial presentaron mayor severidad de trastornos del sueño con respecto a los no hipertensos ($p=0.036$), esta asociación no fue significativa para la severidad de deterioro cognitivo ($p=0.137$). La estancia prolongada en UCI y la ventilación mecánica mayor de 7 días no están asociadas con mayor severidad de deterioro cognitivo ni trastornos del sueño. Con respecto a las comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, asma y enfermedad renal crónica no se encontró asociación con mayor severidad de deterioro cognitivo ni trastornos del sueño ($p>0.05$).

Exploración del desempeño de los instrumentos de medida

El análisis de la consistencia interna de los ítems que constituyen el instrumento de medida TICS-m tuvo un valor de alfa de Cronbach de 0.769 (IC 95% 0.705-0.824), siendo considerado como aceptable (ver anexo 04). Con respecto al análisis de la consistencia interna de los ítems que constituyen el instrumento de medida ISI se tuvo un valor de alfa de Cronbach de 0.858 (IC 95% 0.817-0.893), considerado aceptable (ver anexo 05).

Por lo tanto, ambas escalas tienen estimaciones de consistencia interna aceptables.

V. DISCUSIÓN

Nuestros resultados evidencian que la frecuencia de deterioro cognitivo y trastornos del sueño fue la misma (29.7%), lo cual difiere de los hallazgos en la literatura (22, 23, 24), donde por lo general, los trastornos del sueño son más frecuentes, principalmente en pacientes de género femenino (24). De igual manera, la frecuencia reportada de trastorno del sueño es mayor; en China utilizando la misma herramienta para medir insomnio (Insomnia Severity Index) se evidenció una frecuencia del 42.8% (24). Comparado con un estudio realizado en China con 1539 pacientes mayores de 60 años y empleando una escala telefónica similar a la de nuestro estudio (TICS-40) hallaron que 35.71% cursaban con deterioro cognitivo, siendo en nuestro caso 57.8% para ese rango de edad y de igual forma 6 meses posterior al alta por diagnóstico de COVID-19. Así mismo realizando una regresión logística univariada hallaron que la edad, COVID-19 severo, admisión a UCI, delirio, historia de stroke, Enfermedad coronaria y EPOC estuvieron asociados al deterioro cognitivo. Siendo similar a nuestros resultados con lo que respecta a la edad. (33, 34). El hallazgo que obtuvimos de 38 participantes de 128 (29,7%) con algún grado de deterioro cognitivo, difiere del resultado obtenido en una cohorte realizada en Alemania donde se evaluó el grado de deterioro cognitivo utilizando TICS-m como herramienta primaria en un seguimiento de hasta 105 días en los participantes con un rango de edad entre 17 a 71 años; se evidenció que 09 de 18 participantes (50%) tuvo algún déficit de atención, 8 (44%) tuvieron déficit de concentración y 8 (44%) déficit de memoria a corto plazo. Asimismo, en ese estudio también se encontró que el deterioro cognitivo era

independiente de la estancia hospitalaria y la severidad del cuadro (41). Otro estudio tipo cohorte realizado en China donde se realizó un seguimiento a 383 participantes usando TICS-m para evaluar deterioro cognitivo en pacientes entre 15 y 93 años, se encontró que 376 (92.8%) no tuvo ningún grado de deterioro cognitivo, mientras que en nuestro estudio se evidenció que 90 de 128 (70.3%) no tuvo algún grado de deterioro cognitivo (42).

Nuestros resultados difieren al de una cohorte que siguió a 236 379 pacientes con diagnóstico de COVID-19 por 6 meses donde encontraron que el 0.67% sufrió de demencia a los 6 meses del alta siendo la mayoría aquellos que tuvieron enfermedad severa, así mismo encontraron que hay un riesgo mayor de insomnio si la enfermedad fue severa (34, 35) En otro seguimiento de 04-07 meses post covid de pacientes que presentaron enfermedad severa encontraron que el 12.5% presentaban dificultades cognitivas y 14.6% problemas relacionados al sueño (36). Lu et al realizaron seguimiento a los 3 meses posterior al alta mediante resonancia magnética cerebral en 60 pacientes, de los cuales 55% presentaban síntomas neurológicos siendo un 28.33% pérdida de la memoria encontrando en estos pacientes mayor volumen de materia gris bilateral en el hipocampo, también encontró una relación estadísticamente significativa entre la difusión media global de materia blanca con la pérdida de la memoria (37). Noviello et al compararon a los 05 meses del alta si había diferencia en disturbios del sueño entre pacientes que tuvieron COVID-19 con aquellos que no tuvieron y no encontró diferencias (38).

Se conoce que la estancia prolongada en UCI independientemente de la patología, se asocia con mayor probabilidad de desarrollar demencia (39), por un mecanismo fisiopatológico de hipoxia cerebral (39, 40). Asimismo, la edad por encima de 60 años, está descrita como un factor de riesgo para el desarrollo de patología cognitiva. En nuestro estudio, encontramos que la edad mayor de 60 años está asociada con una mayor severidad de deterioro cognitivo en pacientes que fueron internados por COVID-19. El desarrollo de secuelas cognitivas posteriores al internamiento en la unidad de cuidados críticos no es exclusivo del COVID-19 (39), aun así, se conoce que el receptor ACE-2 está distribuido por el tejido cerebral humano (40) y se ha propuesto que SARS-CoV-2 a través de mecanismos inmunológicos y de cascada inflamatoria puede producir inflamación cerebral (40).

Está descrito que las comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus se asocian a un cuadro más severo por COVID-19, que suele requerir ingreso a UCI (7,8,9), además son factores de riesgo de mayor mortalidad (7,8). Sin embargo, nuestros resultados evidencian que estas variables no están asociadas a mayor severidad de trastornos del sueño ni de deterioro cognitivo en caso se presenten.

Finalmente, analizando las fortalezas y debilidades del presente proyecto de investigación, consideramos que las principales fortalezas del estudio son: reconocer que existe una alta frecuencia de secuelas cognitivas y trastornos del sueño en pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19 en nuestra población, se hizo uso de telemedicina y otras herramientas digitales para la medición de las variables clínicas y epidemiológicas en cumplimiento con las medidas de distanciamiento social del

contexto de pandemia. Con respecto a las limitaciones más relevantes, tenemos que: el muestreo por conveniencia puede conducir a un sesgo de selección y por lo tanto no asegura la representatividad de la muestra, las herramientas utilizadas para la medición de deterioro cognitivo y trastornos del sueño no tienen una validación a nivel local, los métodos que se utilizaron para determinar a los pacientes que cumplían los criterios de exclusión (revisión de historias clínicas, pregunta telefónica a familiares/pacientes) no permitieron una detección exacta de las patologías excluyentes, por el diseño del estudio, se dificulta la detección de algún grado de deterioro cognitivo previo, a través de la revisión de historias clínicas y/o auto reporte; por último, no se han considerado medidas específicas para la población vulnerable (pacientes iletrados, pacientes con hipoacusia moderada/severa).

VI. CONCLUSIONES

En pacientes con diagnóstico de COVID-19, posterior a los 06 meses o más de su internamiento, la frecuencia de deterioro cognitivo fue del 29.7% (38 de 128). Asimismo, la frecuencia de algún grado de trastorno del sueño fue de 29.7% (38 de 128).

Existe asociación entre la edad mayor de 60 años y mayor severidad de deterioro cognitivo.

La hipertensión arterial tuvo asociación con mayor severidad de trastornos del sueño; sin embargo, no tuvo relación estadística con el deterioro cognitivo.

La estancia prolongada en UCI y la ventilación mecánica mayor a 7 días no están asociadas a mayor severidad de deterioro cognitivo ni de trastornos del sueño.

VII. Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Inf Dis.* 20(5):533-534.
3. Organización Panamericana de la Salud. Informe n° 40: respuesta de la OPS/OMS frente al COVID-19 en la región de las Américas, 11 de enero del 2021.
4. Johns Hopkins University and Medicine. Coronavirus Resource Center. [Internet]. [Consultado 9 de Febrero 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu>
5. Instituto Nacional de Salud y Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. Diciembre, 2020.
6. Hasani, H., Mardi, S., Shakerian, S., Taherzadeh-Ghahfarokhi, N., & Mardi, P. (2020). The Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Paraclinical Characteristics. *BioMed Research International*, 2020, 1–16.
7. Del Sole, F., Farcomeni, A., Loffredo, L., Carnevale, R., Menichelli, D., Vicario, T., Pastori, D. (2020). Características del COVID - 19 grave: una revisión sistemática y un metanálisis. *Revista europea de investigación clínica.* doi: 10.1111 / eci.13378

8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
9. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17:701-709.
10. Li S, Ng F, Ma K, et al. Patterns of COVID-19 on computed tomography imaging. *Hong Kong Med J* 2020;26:289–293.
11. Wang Y, Luo H, Liu S, et al. Dynamic evolution of COVID-19 on chest computed tomography: experience from Jiangsu Province of China. June 2020, European Society of Radiology.
12. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* April, 2020.
13. Nalleballe, K., Reddy Onteddu, S., Sharma, R., Dandu, V., Brown, A., Jasti, M., et al. 2020. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, pp.71-74.
14. Gennaro Mazza, M., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., ... Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89 (2020), pp. 594 - 600
15. Bo, H.-X., Li, W., Yang, Y., Wang, Y., Zhang, Q., Cheung, T., ... Xiang, Y.-T. (2020). Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental

health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychological Medicine*, 1–7.

16. Ma, Y.-F., Li, W., Deng, H.-B., Wang, L., Wang, Y., Wang, P.-H., ... Xiang, Y.-T. (2020). Prevalence of depression and its association with quality of life in clinically stable patients with COVID-19. *Journal of Affective Disorders*.
17. Infectious Diseases Society of America. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing [Internet]. [Consultado 14 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-prioritization-of-dx-testing.pdf>
18. Patel A, Jernigan D, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D et al. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(5):140-146.
19. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [insert date].
20. Woo M, Malsy J, Pottgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications* 2020.
21. Abdul M, Areeba K, Usman A, Hira S. et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci*. 2020, 11, 995–998

22. Baker H, Safavynia S, Evered L. The ‘third wave’: impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *British Journal of Anaesthesia*, 126 (1): 44e47 (2021).
23. De Erausquin G, Snyder H, Carrillo M, et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimer’s Dement*. 2021;1–9.
24. Wang, Y., Zhu, L.-Y., Ma, Y.-F., Bo, H.-X., Deng, H.-B., Cao, J. Wu, X.-J. Association of insomnia disorder with sociodemographic factors and poor mental health in COVID-19 inpatients in China. *Sleep Medicine*. (2020)
25. Fernandez-Mendoza, J., Rodriguez-Muñoz, A., Vela-Bueno, A., Olavarrieta-Bernardino, S., Calhoun, S. L., Bixler, E. O., & Vgontzas, A. N. The Spanish version of the Insomnia Severity Index: A confirmatory factor analysis. *Sleep Medicine*. 2012;13(2):207–210.
26. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):60
27. Rogers J, Chesney E, Oliver D, Pollak T, McGuire P, Fusar-Poli P et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-627.
28. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574.

29. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo F, Chong M et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612.
30. Hopkins R, Weaver L, Collingridge D, Parkinson R, Chan K, Orme J. Two-Year Cognitive, Emotional, and Quality-of-Life Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(4):340-347.
31. M. Almeria, J Cejudo, J. Sotoca et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 2020.
32. Muñoz-García, M., Cervantes, S., Razquin, C., Guillén-Grima, F., Toledo, J. B., Martínez-González, M. Á., & Toledo, E. Validation study of a Spanish version of the modified Telephone Interview for Cognitive Status (STICS-m). *Gaceta Sanitaria*, 2018.
33. Liu, Y. H., Wang, Y. R., Wang, Q. H., Chen, Y., Chen, X., Li, Y., Cen, Y., Xu, C., Hu, T., Liu, X. D., Yang, L. L., Li, S. J., Liu, X. F., Liu, C. M., Zhu, J., Li, W., Zhang, L. L., Liu, J., & Wang, Y. J. (2021). Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Molecular Neurodegeneration*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00469-w>
34. Schou, T. M., Joca, S., Wegener, G., & Bay-Richter, C. (2021). Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. In *Brain, Behavior, and Immunity* (Vol. 97, pp. 328–348). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>

35. 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)
36. Gautam, N., Madathil, S., Tahani, N., Bolton, S., Parekh, D., Stockley, J., Goyal, S., Qureshi, H., Yasmin, S., Cooper, B. G., Short, J., & Geberhiwot, T. (2021). Medium-term outcome of severe to critically ill patients with SARS-CoV-2 infection.
37. Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P. Y., Huang, C. C., Jia, T., Zhao, Y., Wang, D., Xiao, A., & Yin, B. (2020). Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study: A brief title: Cerebral Changes in COVID-19. *EClinicalMedicine*, 25. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
38. Noviello, D., Costantino, A., Muscatello, A., Bandera, A., Consonni, D., Vecchi, M., & Basilisco, G. (2021). Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterology and Motility*. <https://doi.org/10.1111/nmo.14187>
39. Sanjay V., Tyler J., Dale M., et al. Long term complication of critical care. *Crit Care Med* 2011 Vol. 39, No. 2.
40. Abdul M., Areeba K., Usman A. and Hira S. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus interaction and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11, 995-998.

41. Heneka, M., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D. and Brown, R., 2020. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12.
42. Huang, D., Chen, C., Xuan, W., Pan, S., Fu, Z., Chen, J., Yu, W. (2020). Long-Term Outcomes and Sequelae for 464 COVID-19 Patients Discharged from Leishenshan Hospital in Wuhan, China.
43. Frías-Navarro, D. (2021). Apuntes de consistencia interna de las puntuaciones de un instrumento de medida. Universidad de Valencia. España.

VIII. TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

Tabla 01. Características base de la muestra de estudio

Total de participantes: 128		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad	50.7	19-86 años *
Tiempo entre el alta y el seguimiento	186.5 ± 6.2**	181-202 días*
Adulto mayor (≥ 60 años)	34	26.6
Adulto mayor (≥ 80 años)	05	3.9
Género Masculino	48	37.5
COVID-19 Severo	27	21
Estancia prolongada en UCI (≥ 14 días)	25	19.5
Ventilación mecánica ≥ 7 días	25	19.5
Obesidad	36	28.1
Hipertensión arterial	35	27.3
Diabetes Mellitus	29	22.7
Asma	7	5.5
Enfermedad renal crónica	4	3.1
Deterioro cognitivo (TICS-M)		
Sin deterioro (32-50)	90	70.3
Deterioro cognitivo leve (28-31)	26	20.3
Demencia (≤ 27)	12	9.4
Trastorno del sueño (ISI)		
Ausencia de insomnio (0-7)	90	70.3
Insomnio subclínico (8-14)	24	18.8
Insomnio clínico moderado (15-21)	14	10.9
Insomnio clínico severo (22-28)	0	0
Ambos trastornos de manera concurrente	16	12.5

***Rango**

****Media y desviación estándar**

Tabla 02. Factores asociados a mayor severidad de deterioro cognitivo

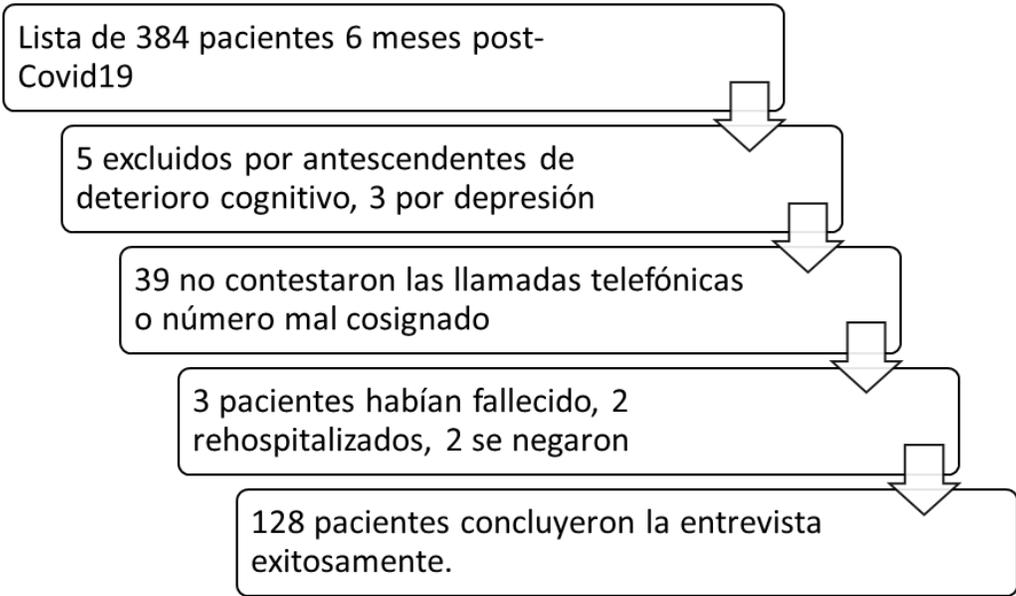
		No existe deterioro cognitivo	Deterioro cognitivo leve	Demencia	Total	Valor de p
Género	Masculino	59	13	8	80	p=0.336
	Femenino	31	13	4	48	
Edad	<60	78	13	3	94	p=0.001
	≥60	12	12	5	29	
	≥80	0	1	4	5	
COVID-19	Moderado	74	19	8	101	p=0.332
	Severo	16	7	4	27	
UCI ≥ 14d / VM ≥ 7d	Sí	14	7	4	25	p=0.196
	No	76	19	8	103	
Obesidad	Sí	23	9	4	36	p=0.608
	No	67	17	8	92	
HTA	Sí	21	8	6	35	p=0.137
	No	69	18	6	93	
DM	Sí	21	5	3	29	p=0.889
	No	69	21	9	99	
Asma	Sí	7	0	0	7	p=0.209
	No	83	26	12	121	
ERC	Sí	4	0	0	4	p=0.418
	No	86	26	12	124	

Tabla 03. Factores asociados a mayor severidad de trastorno del sueño

		Ausencia de Insomnio	Insomnio Subclínico	Insomnio Clínico Moderado	Total	Valor de p
Género	Masculino	58	14	8	80	p=0.781
	Femenino	32	10	6	48	
Edad	<60	68	16	10	94	p=0.670
	≥60	20	5	4	29	
	≥80	2	3	0	5	
COVI D-19	Moderado	68	18	14	101	p=0.120
	Severo	21	6	0	27	
UCI ≥ 14d / VM ≥ 7d	Sí	20	5	0	25	p=0.147
	No	70	19	14	103	
Obesid ad	Sí	20	10	6	36	p=0.073
	No	70	14	8	92	
HTA	Sí	19	9	7	35	p=0.036
	No	71	15	7	93	
DM	Sí	18	6	5	29	p=0.407
	No	72	18	9	99	
Asma	Sí	5	2	0	7	p=0.686
	No	85	22	14	121	
ERC	Sí	3	1	0	4	p=0.759
	No	87	23	14	124	

*No se registraron casos de Insomnio Clínico Severo

Figura 01. Flujograma de selección de pacientes para la muestra.



Anexo 02: TICS-m (español)

Intervención Telefónica para el Estado Cognitivo

Nombre: _____ Fecha: _____

Directivas: (1) Explicar el examen al sujeto (o cuidador). (2) Preguntar su dirección. (3) Asegurarse que las distracciones son mínimas (apagar la TV y radio). (4) Asegurarse que fuentes de orientación (periódicos, calendarios) no estén a la vista del sujeto. (5) Los cuidadores pueden ofrecer apoyo pero no participar de las preguntas. (6) Las repeticiones simples están permitidas excepto para los ítems 5 y 8.

Instrucción	Criterio de puntaje	Puntaje
1. "Por favor diga su nombre completo"	1pt. nombres, 1pt. apellidos	_____
2. "¿Cuál es la fecha actual?"	1pt para cada uno: día, mes, año, día de la semana y estación. (Si la respuesta es incompleta, especificar: ¿En qué estación estamos?)	_____
3. "¿Dónde se encuentra ahora mismo?"	1pt para cada uno: ciudad, calle, provincia. (Si la respuesta es incompleta, especificar: ¿En qué calle se encuentra?)	_____
4. "Cuenta hacia atrás del 20 al 1"	2pt si es correcto en el primer intento; 1pt si es correcto al segundo intento; 0pt para cualquier otro resultado	_____
5. "Leeré una lista de 10 palabras. Preste atención y trate de recordarlas. ¿Listo? Las palabras son: cabina, pipa, elefante, pecho, seda, teatro, mirar, látigo, almohada y gigante. Ahora dígame todas las palabras que recuerde (cualquier orden)"	1pt. Por cada respuesta correcta. No hay penalidad por intrusiones o repeticiones	_____
6. "100 menos 7 es igual a ¿Y eso menos 7?", etc.	Parar después de 5 sustracciones. 1pt por cada sustracción correcta. No informar al sujeto de las sustracciones incorrectas y permitir que siga.	_____
7. "¿Qué utiliza la gente para cortar el papel?" "¿Cuántas cosas hay en una docena?" "¿Cómo se llama la planta verde espinosa que vive en el desierto?" "¿De qué animal viene la lana"	1pt por "tijeras". 1pt por "doce (12)". 1pt por "cactus". 1pt por "oveja" o "cordero"	_____
8. "Repita lo siguiente : Sin dudas, quejas o peros". "Repita lo siguiente: Metodista episcopal".	1pt por cada repetición completa al primer intento.	_____
9. "¿Quién es el actual presidente de su país?" "¿Quién fue el presidente anterior?"	1pt por nombre y apellido correcto en cada caso.	_____
10. "Con su dedo, golpee 5 veces el micrófono".	2pts si las 5 repeticiones son escuchadas. 1pt si el sujeto	_____
11. "Le diré una palabra; dígame su opuesto. ¿Cuál es el opuesto de Este?; ¿Cuál es el opuesto de generoso?"	1pt para "Oeste". 1pt para "avaro", "tacaño", "interesado" u otro buen antónimo.	_____
12. Repita la lista de 10 palabras mencionada anteriormente	1pt. Por cada respuesta correcta. No hay penalidad por intrusiones o repeticiones	_____

Anexo 03: Índice de Gravedad de Insomnio

ISI (Insomnia Severity Index) - Índice de Gravedad del Insomnio (autoadministrada)

1. Indica la gravedad de tu actual problema(s) de sueño:					
	Nada	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
Dificultad para quedarse dormido/a:	0	1	2	3	4
Dificultad para permanecer dormido/a:	0	1	2	3	4
Despertarse muy temprano:	0	1	2	3	4
2. ¿Cómo estás de satisfecho/a en la actualidad con tu sueño?					
Muy satisfecho		Moderadamente satisfecho			Muy insatisfecho
0	1	2	3	4	
3. ¿En qué medida consideras que tu problema de sueño interfiere con tu funcionamiento diario (Ej.: fatiga durante el día, capacidad para las tareas cotidianas/trabajo, concentración, memoria, estado de ánimo etc.)?					
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo	
0	1	2	3	4	
4. ¿En qué medida crees que los demás se dan cuenta de tu problema de sueño por lo que afecta a tu calidad de vida?					
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo	
0	1	2	3	4	
5. ¿Cómo estás de preocupado/a por tu actual problema de sueño?					
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo	
0	1	2	3	4	

Fuente: Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001; 2:297-307

Anexo 04: Valor del coeficiente alfa de Cronbach e intervalo de confianza, para el instrumento TICS-m

➔ Fiabilidad

[ConjuntoDatos3]

Escala: ALL VARIABLES

Resumen de procesamiento de casos

Casos	N		%	
	Válido			
Válido	128		100.0	
Excluido ^a	0		.0	
Total	128		100.0	

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	Alfa de Cronbach basada en elementos estandarizados	N de elementos
.769	.751	12

Coefficiente de correlación intraclase

	Correlación intraclase ^b	Intervalo de confianza al 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	.217 ^a	.166	.281	4.328	127	1397	.000
Medidas promedio	.769 ^c	.705	.824	4.328	127	1397	.000

Modelo de dos factores de efectos mixtos donde los efectos de personas son aleatorios y los efectos de medidas son fijos.

- El estimador es el mismo, esté presente o no el efecto de interacción.
- Coefficientes de correlaciones entre clases del tipo C que utilizan una definición de coherencia. La varianza de medida intermedia se excluye de la varianza del denominador.
- Esta estimación se calcula suponiendo que el efecto de interacción está ausente, porque de lo contrario no se puede estimar.

Anexo 05: Valor del coeficiente alfa de Cronbach e intervalo de confianza, para el instrumento ISI

➔ **Fiabilidad**

[ConjuntoDatos4]

Escala: ALL VARIABLES

Resumen de procesamiento de casos

		N	%
Casos	Válido	128	100.0
	Excluido ^a	0	.0
	Total	128	100.0

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	Alfa de Cronbach basada en elementos estandarizados	N de elementos
.858	.859	7

Coefficiente de correlación intraclass

	Correlación intraclass ^b	Intervalo de confianza al 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	.464 ^a	.390	.543	7.049	127	762	.000
Medidas promedio	.858 ^c	.817	.893	7.049	127	762	.000

Modelo de dos factores de efectos mixtos donde los efectos de personas son aleatorios y los efectos de medidas son fijos.

- a. El estimador es el mismo, esté presente o no el efecto de interacción.
- b. Coeficientes de correlaciones entre clases del tipo C que utilizan una definición de coherencia. La varianza de medida intermedia se excluye de la varianza del denominador.
- c. Esta estimación se calcula suponiendo que el efecto de interacción está ausente, porque de lo contrario no se puede estimar.