

Rendimiento cognitivo en pacientes convalecientes de COVID-19

Cognitive performance in convalescent COVID-19 patients

Raúl Martínez Triana^{1*}, <https://orcid.org/0000-0002-2465-9286>

Claudia Cartaya Martínez¹, <https://orcid.org/0000-0003-3759-5039>

Teresita Machado Almeida¹, <https://orcid.org/0000-0001-5051-7567>

Miguel Ángel Álvarez González², <https://orcid.org/0000-0001-8718-8509>

Tatiana Zaldívar Vaillant,³

Yaima Rosabal Barreto,³ <https://orcid.org/0000-0002-4580-7209>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

²Universidad de La Habana (ISDI), Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba.

³ Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La hipoxia producida por enfermedades pulmonares ha sido asociada con disminución del rendimiento cognitivo desde hace décadas. La neumonía COVID-19, resultado de la infección por el virus SARS-CoV-2 se ha convertido en pandemia hace solo unos meses y es pobre aún el conocimiento existente sobre su posible impacto en procesos cognitivos.

Objetivo: Evaluar el rendimiento cognitivo en pacientes recuperados de la COVID-19.

Método: Se evaluaron 42 personas convalecientes de COVID-19 utilizando la prueba para la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) y se compararon con los resultados de 100 sujetos sanos. Se controlaron variables socio-demográficas y se obtuvieron variables clínicas de los pacientes para estudiar la posible influencia sobre el rendimiento cognitivo.

Resultados: Se encontró un rendimiento inferior de los pacientes en las variables: memoria de trabajo ($p=0,005$), atención ($p=0,026$), abstracción ($p=0,021$), memoria diferida ($p=0,001$) y en la puntuación total del MoCA ($p=0,007$). Se halló correlación significativa entre el resultado obtenido en el MoCA y la edad ($r=-0,520$, $p=0,001$), el nivel educacional ($r=0,551$, $p=0,000$), la capacidad vital forzada (FVC) [$r=0,667$, $p=0,000$], el volumen respiratorio forzado (FEV_1) [$r=0,573$ ($p=0,001$)] y la prueba de caminata de 6 minutos (6MWD) [$r=0,563$, $p=0,002$]. Resultaron variables predictoras del rendimiento cognitivo la FVC, 6MWD y la escolaridad.

Conclusiones: El rendimiento cognitivo puede verse afectado por la COVID-19, particularmente aspectos relacionados con la memoria, la atención y la abstracción. Dado la determinación multifactorial del rendimiento cognitivo se hace necesario ampliar las variables psicológicas, clínicas y de laboratorio a tener en cuenta en próximos estudios.

Palabras clave: rendimiento cognitivo, hipoxia, COVID-19

ABSTRACT

Introduction: Hypoxia caused by pulmonary diseases has been associated with decreased cognitive performance for decades. COVID-19 pneumonia, a result of infection by the SARS-CoV-2 virus, became a pandemic only a few months ago and the existing knowledge about its possible impact on cognitive processes is still poor.

Objective: To evaluate the cognitive performance in patients recovered from COVID-19.

Method: 42 people convalescent from COVID-19 were evaluated using the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) and compared with the results of 100 healthy subjects. Socio-demographic variables were controlled and clinical variables were obtained from the patients to study the possible influence on cognitive performance in them.

Results: Lower performance was found in patients in the variables: working memory ($p = 0.005$), attention ($p = 0.026$), abstraction ($p = 0.021$), delayed memory ($p = 0.001$) and in the total score of the MoCA ($p = 0.007$). A significant correlation was found between the result obtained in Moca and age ($r = -0.520$, p

= 0.001), educational level ($r = 0.551$, $p = 0.000$), forced vital capacity (FVC) [$r = 0.667$, $p = 0.000$], forced respiratory volume (FEV1) [$r = 0.573$ ($p = 0.001$)] and the 6-minute walk test (6MWD) [$r = 0.563$, $p = 0.002$]. Predictor variables of cognitive performance were found FVC, 6MWD and schooling.

Conclusions: Cognitive performance can be affected by COVID-19, particularly aspects related to memory, attention and abstraction. Given the multifactorial determination of cognitive performance, it is necessary to expand the psychological, clinical and laboratory variables to be taken into account in future studies.

Keywords: cognitive performance, hypoxia, COVID -19

Recibido: 08/10/2020

Aceptado: 04/12/2020

Introducción

Una infección por el coronavirus SARS-CoV-2 fue reportada en diciembre del 2019 en China y a la enfermedad resultante de esta infección se le llamó COVID-19. En enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud, emitió una alerta internacional dada la alta contagiosidad y expansión del virus a diferentes países y poco tiempo después fue reconocida como pandemia.⁽¹⁾ Este síndrome respiratorio lleva a algunos pacientes a la condición médica de críticos o graves, por lo que requieren atención en unidades de cuidados intensivos.⁽²⁾ El distrés respiratorio agudo (ARDS) se ha reportado como una de las mayores complicaciones y causas de muerte de esta enfermedad, junto con una coagulación intravascular diseminada presente en más del 70 % de los fallecidos.⁽³⁾ En Cuba se han reportado más de 5 000 casos contagiados y más de 100 fallecidos pasados los 6 primeros meses.

La afectación cognitiva posterior al ARDS, en general, ha sido reportada desde hace ya algunos años por diferentes autores, y la hipoxia se ha considerado entre las causas de mayor relevancia.⁽⁴⁾ El mecanismo por el cual se desarrolla el déficit

cognitivo con frecuencia se considera multifactorial, incluso, algunos autores no le encuentran relación con la gravedad de la enfermedad ni con la edad. ⁽⁵⁾

La influencia de la hipoxia sobre la cognición se ha reportado también en enfermedades de menor compromiso vital. Existen reportes de atrofia del hipocampo como resultado de hipoxia ^(6,7) en pacientes con asma ⁽⁸⁾ y apnea obstructiva del sueño.⁽⁹⁾ En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha considerado que la hipoxia influye sobre la atención, la velocidad de procesamiento y en las funciones ejecutivas, aún con una hipoxemia leve. ⁽¹⁰⁾

Dado el tiempo relativamente breve de existencia de la COVID-19, el conocimiento que de ella se tiene es aún incompleto, particularmente en lo referente a secuelas y afectaciones a largo plazo. No se tiene información, al momento de este estudio, de la existencia de reportes acerca de la posible influencia del padecimiento de la infección por el SARS-CoV-2 sobre la capacidad cognitiva en pacientes recuperados.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el rendimiento cognitivo en un grupo de pacientes cubanos recuperados de la COVID-19.

Métodos

Se evaluó el rendimiento cognitivo en 42 pacientes convalecientes de COVID-19 con edades entre 18 y 75 años, que habían estado hospitalizados hasta su restablecimiento. La presencia de la enfermedad fue comprobada por la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Los resultados de estos pacientes en la evaluación cognitiva fueron comparados con los obtenidos por un grupo de 100 sujetos presuntamente sanos, quienes fueron seleccionados, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: tener más de 30 años y que refirieran no haber padecido en el último mes ninguna enfermedad relevante. De todos los evaluados se obtuvo el consentimiento informado para su participación en el estudio.

Medida de rendimiento cognitivo

Se utilizó la prueba de *Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA*, por sus siglas en inglés), que es un instrumento sencillo y eficiente para la detección y diagnóstico

del deterioro cognitivo medio (DCM). Se ha comprobado que los diferentes dominios que incluye esta prueba poseen muy buenas propiedades psicométricas, por lo que se ha convertido en un instrumento ampliamente utilizado para el pesquiasaje de esta afección.^(11, 12) Su tiempo de aplicación está entre los 10 y 15 minutos y es una prueba de 30 puntos para evaluar el rendimiento en algunos dominios cognitivos. La habilidad viso espacial es evaluada utilizando el dibujo de la esfera de un reloj (3 puntos) y la copia de una imagen tridimensional de un cubo (1 punto). Diferentes aspectos de las funciones ejecutivas son examinados utilizando una prueba de trazado alterno de letras y números (1 punto), una tarea de fluidez fonética (1 punto) y otra de dos ítems de abstracción verbal (2 puntos). El lenguaje es evaluado por la capacidad para denominar tres animales familiares presentados en imágenes (3 puntos) y la repetición de dos oraciones de sintaxis compleja (2 puntos). La memoria a corto plazo es evaluada por la capacidad para el aprendizaje de 5 nombres y de recordarlos posteriormente, pasado alrededor de 5 minutos (5 puntos). La atención, la concentración y la memoria de trabajo son evaluadas a través de la detección de letras diana mediante toque manual (1 punto), la repetición de dígitos hacia adelante y hacia atrás (1 punto cada uno) y una tarea de sustracción seriada (3 puntos). Al final de la prueba se evalúa la orientación temporal y espacial (6 puntos).⁽¹²⁾

Variables clínicas

Fueron controladas variables sociodemográficas recogidas en el momento de la evaluación de todos los sujetos (pacientes y sujetos sanos). Por revisión de las Historias Clínicas de los pacientes, se obtuvieron variables clínicas asociadas a un posible daño por la COVID-19; capacidad vital forzada (FVC), volumen respiratorio forzado (FEV₁), prueba de caminata de 6 minutos (6MWD), evolución clínica, valoración del daño pulmonar mediante resultados de pruebas imagenológicas y estado funcional respiratorio. También se controlaron las variables: tiempo que duró el ingreso hospitalario y el transcurrido entre el diagnóstico de COVID-19 y la evaluación cognitiva.

Procesamiento estadístico

Todos los datos fueron analizados usando el procesador estadístico *IBM SPSS Statistics 25*. Las variables continuas fueron presentadas como media y desviación típica, las no continuas en rangos y en por ciento las categóricas. Para la comparación de las variables fueron utilizadas la prueba t-Student, la de Mann-Whitney o Kruskal Wallis

Con el objetivo de conocer el grado de implicación de las variables sobre el resultado obtenido por los pacientes en la evaluación cognitiva se utilizó el índice de correlación de Pearson y se construyó, además, un modelo de regresión múltiple por el método de paso a paso, con la puntuación total alcanzada en la prueba MoCA como variable dependiente. El nivel de significación asumido en todo el procesamiento de los datos fue de $p < 0.05$.

Resultados

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos por los pacientes y los sujetos sanos en las puntuaciones del MoCA. Se observó un rendimiento inferior de los pacientes en las variables serie de dígitos, atención, abstracción, memoria diferida y puntuación total de la prueba MoCA (tabla 1).

Tabla 1. Variables demográficas y del MoCA de los pacientes y sujetos sanos

Variabes	Pacientes (n=42)	Sanos (n=100)	p
Edad	54,55* (12,520)**	50,45* (12,582)**	0,734
Sexo	22 ^a (20) ^b	56 ^a (44) ^b	0,692
Escolaridad	14,33* (3,026)**	13,99* (2,951)**	0,532
Visoespacial/ejecutivo	4,23* (0,947)**	4,25* (0,989)**	0,891
Denominación	2,95* (0,498)**	2,90* (0,302)**	0,455
Serie de dígitos	1,41* (0,631)**	1,74* (0,543)**	0,005
Atención sostenida	0,88* (0,331)**	0,90* (0,302)**	0,704
Serie de sustracciones	2,22* (1,013)**	2,43* (0,844)**	0,207
Atención	4,51* (1,381)**	5,07* (1,166)**	0,026
- Repetición de frases	1,76* (0,489)**	1,64* (0,560)**	0,249

- Búsqueda de palabras	0,78* (0,419)**	0,81* (0,419)**	0,705
- Lenguaje	2,54* (0,636)**	2,45* (0,796)**	0,537
- Abstracción	1,41* (0,706)**	1,71* (0,574)**	0,021
- Memoria diferida	1,78* (1,388)**	2,78* (1,567)**	0,001
- Orientación	5,98* (0,156)**	5,96* (0,243)**	0,704
- Total MoCA	23,43* (3,054)**	25,12* (3,367)**	0,007

Nota: ^amujeres, ^bhombres, *Media, **Desviación estándar

Se encontraron correlaciones significativas entre la puntuación total del MoCA y algunas variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes. Los resultados sugieren una relación entre el rendimiento cognitivo de estos pacientes y las variables: edad, nivel educacional, FVC, FEV₁ y 6MWD (tabla 2).

La hospitalización de estos pacientes estuvo entre los 12 y los 34 días y el tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico de COVID-19 y el momento de este estudio fue de 45 días, pero estas variables no se mostraron relacionadas con el rendimiento cognitivo (tabla 2).

Tabla 2. Correlación entre variables y resultado de la evaluación cognitiva

Variables	Puntuación total del MoCA	
	r=	p=
Edad	-0,520	0,001
Nivel educacional	0,551	0,000
Capacidad vital forzada(FVC)	0,667	0,000
Volumen respiratorio forzado(FEV ₁)	0,573	0,001
Prueba de caminata de 6 min (6MWD)	0,563	0,002
Tiempo de hospitalización	0,36	0,834
Tiempo entre COVID-19 y evaluación	-0,199	0,283

Se construyó un modelo de regresión múltiple con la puntuación total alcanzada en la prueba MoCA como variable dependiente, en el cual resultaron las variables

FVC, nivel escolar y 6MWD como variables con mayor capacidad predictora del rendimiento cognitivo de los pacientes (tabla 3).

Tabla 3. Regresión múltiple. Variables predictoras del rendimiento cognitivo

Variables predictoras	Constante (B)	p
Capacidad vital forzada(FVC)	0,257	0,099
Prueba de caminata de 6 min (6MWD)	0,502	0,001
Escolaridad	0,400	0,004

Las variables evolución clínica, valoración del daño pulmonar por pruebas imagenológicas y estado funcional respiratorio, no determinaron agrupaciones de los datos obtenidos en la evaluación cognitiva (tabla 4).

Tabla 4. Comparación del rendimiento cognitivo según variables clínicas (n=42)

Variables	Expresión de la variable		t	p
Evolución clínica	De cuidado	Critica o grave	1,120	0,271
	23,64* (3,280)**	22,64* (2,405) **		
Valoración del daño pulmonar por pruebas imagenológicas ^a	Normal	Anormal	0,385	0,789
	23,72* (3,177) **	24,00* (2,726) **		
Estado funcional respiratorio ^a	Presencia de síntomas	No refiere síntomas	-0,609	0,540
	23,33* (2,679) **	24,10* (3,446) **		

Nota: ^a Valoración realizada por neumólogos al momento del estudio, *Media, **Desviación estándar

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren una disminución del rendimiento cognitivo en personas convalecientes de la COVID-19, lo que concuerda con lo afirmado en muchas investigaciones previas sobre la influencia de afecciones respiratorias sobre la cognición ⁽⁴⁾ particularmente en la memoria, la atención y la abstracción ⁽¹³⁾ que, incluso, pueden llegar a ser mantenidas en el tiempo.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, aunque las diferencias encontradas entre el rendimiento cognitivo de los pacientes y de los sujetos sanos resultaron estadísticamente significativas, estas

son menores que las halladas previamente por otros estudios, que emplean el mismo instrumento de medición, en otras enfermedades respiratorias.⁽¹⁵⁾

Existe un delicado equilibrio entre el sistema nervioso central y el sistema respiratorio donde, incluso cambios ligeros en uno pueden tener impacto importante en el otro. La insuficiencia respiratoria, ya sea aguda o crónica puede provocar numerosos signos y síntomas neurológicos y neuropsicológicos como consecuencia de la hipoxia.⁽¹⁶⁾

En décadas recientes, algunos estudios demostraron la afectación cognitiva causada por hipoxia leve o moderada en pacientes con EPOC,⁽¹⁷⁾ con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS),^(18,19) en sujetos expuestos a hipoxia inducida artificialmente^(20,21) y en escaladores de montañas.^(22,23)

Uno de los procesos en que se hace más evidente su disminución a lo largo de la vida es la memoria y su conservación depende de dos factores: evitar enfermedades cerebrales asociadas a la edad y el uso de mecanismos cognitivos compensatorios. Estas vías dependen de factores genéticos, epigenéticos y estilos de vida.⁽²⁴⁾

En este trabajo, se observó en los pacientes una disminución de la capacidad de *recordar* un estímulo dado varios minutos antes, pero no presentan dificultad para el *reconocimiento* de figuras. Este resultado pudiera sugerir la existencia de algún tipo de afectación en el hipocampo. En el campo de los estudios sobre la memoria explícita y el efecto de los estados de hipoxia sobre ella, se ha comprobado que el *recuerdo* depende más del efecto que los estados de hipoxia pueden tener sobre los lóbulos frontales y el hipocampo, a diferencia del *reconocimiento*, que se plantea que depende más del efecto de la hipoxia sobre otras regiones cerebrales.⁽²⁵⁾

La literatura sugiere que el hipocampo es particularmente sensible a la hipoxia. Estudios histológicos sugieren que precisamente el hipocampo es especialmente sensible a la hipoxia celular.⁽²⁶⁾ Estudios a través de resonancia magnética de alta resolución en pacientes hipóxicos revelaron la presencia de atrofia hipocampal bilateral grave. En casos de pacientes hipóxicos en los que los déficits cognitivos se restringen principalmente a la memoria, la neuroimagen volumétrica y el análisis neuropatológico *post-mortem* han indicado que el hipocampo es la región primaria influenciada por la hipoxia y esta es la causa más probable de las alteraciones de la memoria.⁽²⁷⁾

Los resultados obtenidos en la evaluación del proceso de la atención mostraron un déficit en los pacientes estudiados, aspecto frecuentemente reportado por investigadores anteriores en estudios relacionados con estados de hipoxia en disfunciones respiratorias, principalmente EPOC moderada y grave.^(28- 30) También, la disminución significativa encontrada en los ítems relativos al pensamiento abstracto en este estudio, es coherente con resultados que sobre este dominio reportan de investigaciones realizadas en pacientes con EPOC moderada.⁽³¹⁾

Es de interés particular en este trabajo la relación encontrada entre la evaluación cognitiva y las variables nivel escolar, FVC, 6MWD, FEV₁, edad; donde las tres primeras resultaron las mejores predictoras del rendimiento cognitivo en la prueba del MoCA.

Diferenciar la disminución del rendimiento cognitivo sano del que resulta producido por enfermedades que afecten el sistema nervioso puede resultar problemático. Aunque el envejecimiento normal se asocia con la disminución de ciertas habilidades, no se conoce con exactitud la frontera entre el decrecimiento cognitivo patológico y el normal.⁽³²⁾

La edad en este trabajo resultó una variable, que como era de esperar, se mostró relacionada con el rendimiento cognitivo. Sin embargo, resultó superada por la escolaridad en cuanto a su capacidad predictora en el análisis multivariado realizado. La variable edad en los estudios relativos al rendimiento cognitivo debe manejarse con cautela. La variabilidad inter individual es un aspecto a tener en cuenta. Por otra parte, los estudios transversales pueden estar contaminados por un efecto generacional que incluye el incremento del coeficiente intelectual (CI), conocido como el efecto Flynn, que muestra cómo cada vez las generaciones más nuevas alcanzan un CI más elevado que las predecesoras.^(33, 34)

La relevancia que adquiere el nivel educacional en este estudio resulta de interés y afirma criterios mostrados en investigaciones previas sobre el tema de la cognición. Es conocido que la diferencia interindividual en el rendimiento, puede estar relacionada en los adultos mayores con la llamada reserva cognitiva, que se manifiesta como un rasgo que se hace evidente en los diferentes dominios cognitivos y que se relaciona con el nivel educacional.⁽³⁵⁾ Un ejemplo de cómo la capacidad aumentada está asociada con una medida representativa de la reserva

cognitiva es el conocido efecto que tiene la educación sobre la densidad sináptica, (36,37) lo que sin dudas constituye un efecto protector ante el deterioro.

Similar a lo hallado en este trabajo, se ha reportado en estudios en personas con enfermedades respiratorias, que la FEV₁ y la FVC resultan parámetros que se muestran relacionados con el resultado de la evaluación cognitiva, utilizando el mismo cuestionario de evaluación (MoCA).^(15, 38)

La variable 6MWD, que también resultó incluida en el modelo multivariado hallado como predictora del rendimiento cognitivo en este grupo de pacientes, ha sido también considerada en otros estudios sobre cognición. Ha sido reportado que la velocidad de la marcha puede predecir los procesos de atención⁽³⁹⁾ e incluso el desempeño cognitivo general⁽⁴⁰⁾ en adultos mayores.

En el presente trabajo no se encontró relación entre el rendimiento cognitivo y las variables evolución clínica (según fue clasificado el paciente durante su ingreso en: *de cuidado o grave/critico*), valoración del daño pulmonar por pruebas imagenológicas y estado funcional respiratorio (referido por el paciente). Al valorar este resultado debe tenerse en cuenta, que en estudios previos sobre la cognición en pacientes con EPOC se ha reportado inesperadamente ausencia de relación entre el rendimiento cognitivo y el empeoramiento de la calidad de vida del paciente,⁽³¹⁾ además contemplar el hecho del beneficio que representa la terapia de apoyo con oxígeno de forma prolongada⁽⁴¹⁾ utilizada frecuentemente en la atención de estos pacientes con COVID-19 en nuestro país.

Aunque la incidencia real de las complicaciones neurológicas y su tipo y gravedad son aún inciertos, desde el inicio de la COVID-19 ya se han reportado resultados de afectaciones neurológicas para los pacientes que padecen la enfermedad y que pudieran tener incidencia en el rendimiento cognitivo. La hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 descansa sobre las siguientes evidencias: posibilidad biológica de la afectación del sistema nervioso central observada en otros virus respiratorios; evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies, existencia de complicaciones neurológicas por otros coronavirus y pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas;⁽⁴²⁾ todo lo cual debe explorarse aún en este camino investigativo sobre la COVID-19, que apenas comienza.

Los resultados del presente estudio muestran una disminución del rendimiento cognitivo en personas convalecientes de la COVID-19, específicamente en la capacidad de memoria, atención y pensamiento abstracto. Sin embargo, se requieren estudios con técnicas neuropsicológicas más abarcadoras que puedan precisar los resultados que de forma exploratoria son presentados en el presente trabajo.

Debido a que la afectación cognitiva es multifactorial es importante tener en cuenta que la respuesta cognitiva pudiera estar influenciada por otros factores que no han sido evaluados en este estudio y que afectan indudablemente a estos pacientes. Tal es el caso del impacto emocional que produce la enfermedad en ellos, que se hace necesario sean evaluados en próximos estudios junto con otras variables psicológicas como pueden ser las características de la personalidad u otras que condicionan el enfrentamiento a la enfermedad.

Debe contemplarse también que debido al breve tiempo de existencia de la COVID-19, el conocimiento que se tiene sobre las posibles secuelas y afectaciones que pueda dejar la enfermedad en los pacientes recuperados es aún incompleto, fundamentalmente, aquellas afecciones que puedan aparecer a largo plazo. Se hace necesaria la evaluación periódica en el tiempo para conocer mejor las secuelas producidas por la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Simpson R, Robinson L. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99:470-4.
<https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001443>.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 20;382(8):727-33.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
3. Beeching N, Fletcher T, Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practices.* 2020. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>. (Acceso 03/03/2020)
4. Sasannejad C, Wesley E, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care.* 2019; 23:352.

5. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4):340-7.
6. Gao H, Hanb Z, Huang S, Bai R, Gea X, Chena F, Lei P. Intermittent hypoxia caused cognitive dysfunction relate to miRNAs dysregulation in hippocampus. *Behavioural Brain Res.* 2017; 335: 80-7.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.06.025>
7. Hypoxia Induces Chronic Low-Grade Neuroinflammation in the Dorsal Hippocampus of Mice. *Sleep.* 2015; 38(10):1537-46.
<https://doi.org/10.5665/sleep.5042>
8. Irani F, Barbone JM, Beausoleil J, Gerald L. Is asthma associated with cognitive impairments? A meta-analytic review. *J Clin Exper Neuropsychol.* 2017;39(10):965-78. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1288802>
9. Elizabeth K, Stranks, Simon F, Crowe. The Cognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2016;31(2):186-93. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv087>
10. Kakker K, Padala KP, Kodali M, Padala PR. Association of chronic obstructive pulmonary disease with mild cognitive impairment and dementia. *Curr Opin Pulm Med.* 2018; 24(2): 173-8.
<https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000458>
11. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Kenneth MA, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1982; 142:1470-6.
12. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry.* 2007; 52(5):329-32.
13. Nasreddine ZS, Phillips NA, Be´dirian V, Charbonneau S, Whitehead V, The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Ger Soc.* 2005; 53(4):695-9.
14. Matthew FM, Lorraine BW. The long-lasting effects of the acute respiratory distress syndrome, *Exp Rev Resp Med.* 2020; 14(6):577-86.
<https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1743182>
15. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-LOHR V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe

- acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(1):50-6.
16. Crişan AF, Oancea C, Timar B, Fira-Mladinescu O, Crişan A, et al. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2014;9(7):e102468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102468>.
17. Roncero C, Campuzano AI, Quintano JA, Molina J, Pérez J, Miravittles M. Cognitive status among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11:543-551. <https://doi.org/10.2147/COPD.S100850>
18. Vaessen Tim JA, Overeem S, Sitskoorn MM. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. 2015; 19:51-58. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.03.008>
19. Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, Kaminska M, Carrier J. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jan;199(2):142-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0204PP>
20. Sforza E, Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach. *Hypoxia (Auckl).* 2016; 4:99-108. <https://doi.org/10.2147/HP.S103091>
21. Turner CE, Barker-Collo SL, Connell CJW, Gant N. Acute hypoxic gas breathing severely impairs cognition and task learning in humans. *Physiol Behavior.* 2015; 142:104-10. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.02.006>
22. Limmer M, Platen P. The influence of hypoxia and prolonged exercise on attentional performance at high and extreme altitudes: A pilot study. *PLoS One.* 2018 Oct;13(10):e0205285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205285>.
23. Ando S, Komiyama T, Sudo M, Higaki Y, Ishida K, Costello JT, et al. The interactive effects of acute exercise and hypoxia on cognitive performance: A narrative review. *Scand J Med Sci Sports.* 2020;30(3): 384-98. <https://doi.org/10.1111/sms.13573>
24. Virués-Ortega J, Buéla-Casal G, Garrido E, Alcázar B. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol Rev.* 2004; 14:197-224.
25. Nyberg L, Pudas S. Successful memory aging. *Ann Rev Psychol.* 2019; 70:219-43.

26. Jain K, Prasad D, Singh SB, Kohli E. Hypobaric Hypoxia Imbalances Mitochondrial Dynamics in Rat Brain Hippocampus. *Neurol Res Int.* 2015; 2015:742059. <https://doi.org/10.1155/2015/742059>.
27. Virués-Ortega J, Garrido E, Javierre C, Rivero P D. Funcionamiento neuropsicológico bajo condiciones de hipoxia aguda y crónica asociada a la altitud. *Arch Biol Andina.* 2008; 14(1):40-50.
28. Yonelinas A P, Kroll N E A, Quamme JR, Lazzara MM, Sauvé M J, Widaman K F *et al.* Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nature neurosci.* 2002; 5:1236-41.
29. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148:418-24.
30. Stuss DT, Peterkin I, Guzman DA, Guzman C, Troyer AK. Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *J ClinExpNeuropsychol.* 1999; 19:515-24.
31. Liesker JJ, Postma DS, Beukema RJ, ten Hacken NH, van der Molen T, Riemersma RA, *et al.* Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med.* 2004; 98:351-6.
32. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1982; 142:1470-6.
33. Garcia L, Balmaseda R, Cruz T, Manzanero A, Alvarez MA Patrón de cambio de la memoria visual y sus factores predictores en el envejecimiento sano. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* 2020; 10:1-14.
34. Ronnlund M, Nilsson LG. Flynn effects on sub-factors of episodic and semantic memory: parallel gains over time and the same set of determining factors. *Neuropsychologia* 47. 2009; 2174-80.
35. Bratsberg B, Rogeberg O. Flynn effect and its reversal are both environmentally caused. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(26):6674-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.171879>
36. Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik F, Duarte A, Grady C, *et al.* Cognitive neuroscience of healthy aging: Maintenance, reserve, and compensation *Nat Rev*

- Neurosci. 2018 Nov; 19(11): 701- 10. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>.
37. Piras F, Cherubini A, Caltagirone C & Spalletta G. Education mediates microstructural changes in bilateral hippocampus. Hum Brain Mapp. 2011; 32(2):282-9. <https://doi.org/10.1002/hbm.21018>.
38. Incalzi RA, Chiappini F, Fuso L, Torrice MP, Gemma A, Pistelli R. Predicting cognitive decline in patients with COPD. Respir Med. 1998; 92:527-33.
39. Peel NM, Alapatt LJ, Jones LV, Hubbard RE. The Association Between Gait Speed and Cognitive Status in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-analysis. J Gerontol. 2019;74(6):943-8. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly140>
40. Xui S, Holloway-Kew K, Hyde N, Williams L, Leach S, Pasco J. Muscle strength and gait speed rather than lean mass are better indicators for poor cognitive function in older men. Sci Rep 2020 10; 10367. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67251-8>.
41. Hjalmsen A, Waterloo K, Dahl A, Jorde R, Viitanen M. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Neurol. 1999;42:27-35.
42. Carod-Artal F J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol. 2020; 70:311-22. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés con esta publicación.

Contribución de autoría

Conceptualización: *Raúl Martínez Triana*

Curación de datos: *Claudia Cartaya Martínez, Teresita Machado Almeida, Tatiana Zaldívar Vaillant, Yaima Rosabal Barreto*

Análisis formal: *Raúl Martínez Triana*

Investigación: *Raúl Martínez Triana, Claudia Cartaya Martínez*

Metodología: *Raúl Martínez Triana, Miguel Ángel Álvarez González*

Administración del proyecto: *Raúl Martínez Triana*

Supervisión: *Raúl Martínez Triana*

Redacción - borrador original: *Raúl Martínez Triana, Claudia Cartaya Martínez*

Redacción - revisión y edición: *Raúl Martínez Triana, Miguel Ángel Álvarez González*