

MÁS ALLÁ DE LA RECUPERACIÓN: DEPRESIÓN, DETERIORO COGNITIVO LEVE Y OTROS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS PRESENTADOS EN PACIENTES POST-COVID 19 EN MÉXICO.

Beyond recovery: Depression, Mild Cognitive Impairment and other neuropsychiatric disorders presented in post-COVID 19 patients in Mexico.

Além da recuperação: Depressão, comprometimento cognitivo leve e outros distúrbios neuropsiquiátricos apresentados em pacientes pós-COVID 19 no México.

RECIBIDO: 28 enero 2024

ACEPTADO: 15 agosto 2024

**Brian Madariaga^{1,6} Marlene Arbeu¹ David Eduardo Prestegui² Karen Guadalupe Rodríguez⁴
Sabatha Schraivesande^{4,6} Paul David Uribe^{5,6}**

1. Departamento de Neurología/Hospital Universitario de Puebla, Benemérita Universidad de Puebla.
2. Departamento de Neurología/Instituto Nacional de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
3. Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Universidad Nacional Autónoma de México.
4. Medicina de Rehabilitación Física, Universidad La Salle.
5. Departamento de Neurología, Centro Médico ABC, Universidad La Salle.
6. Alta especialidad en Enfermedades Neurodegenerativas, Universidad La Salle.

RESUMEN

La infección por COVID-19 se ha asociado con diversas complicaciones neurológicas, psiquiátricas a corto y largo plazo, pero no se han descrito los trastornos específicos que presentan los pacientes recuperados de COVID-19. Nuestro objetivo es describir los trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos específicos presentados por pacientes con antecedente de haberse recuperado de infección por COVID-19 en México. De 188 pacientes que acudieron a consulta de neurología en las primeras 6 semanas posteriores de haber padecido COVID 19 de abril-septiembre de 2022, se realizó una base de datos de 32 pacientes que acudieron por quejas cognitivas o afectivas; realizamos abordaje de su queja hasta llegar a un diagnóstico. Se encontró que la mayoría de los pacientes con queja afectiva fueron mujeres con una mediana <50 años, los pacientes con queja cognitiva la mayoría fue hombres con mediana >65 años. El trastorno afectivo más encontrado fue la depresión mayor, similar a lo descrito en la literatura y el trastorno cognitivo más común fue el Deterioro Cognitivo Leve, lo cual no se había descrito con anterioridad.

Palabras Clave: COVID 19, síndrome post-COVID, Trastornos neuropsiquiátricos, Deterioro cognitivo Leve, secuelas neuropsiquiátricas.

Keywords: COVID 19, post-COVID syndrome, Neuropsychiatric disorders, Minor Cognitive Disorder, neuropsychiatric sequelae.

Palavras-chave: COVID-19, síndrome pós-COVID, transtornos neuropsiquiátricos, Comprometimento Cognitivo Leve, sequelas neuropsiquiátricas.

Correspondencia: Brian Madariaga Cortés, Email: brianmad@gmail.com - Avenida 25 poniente 1301, Colonia Volcanes, CP 72420 Puebla, México, Teléfono: 222926 - Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Puebla. Avenida 25 poniente 1301, Colonia Volcanes, CP 72420 Puebla, México.



ABSTRACT

COVID-19 infection has been associated with various short- and long-term neurological, psychiatric complications, but the specific disorders presented by patients recovered from COVID-19 have not been described. Our objective is to describe the specific neurological and neuropsychiatric disorders presented by patients with a history of having recovered from COVID-19 infection in Mexico. Of 188 patients who attended the neurology clinic in the first 6 weeks after having suffered from COVID-19 from April to September 2022, a database of 32 patients who attended for cognitive or affective complaints was made; We approach your complaint until we reach a diagnosis. It was found that the majority of patients with affective complaints were women with a median <50 years, the majority of patients with cognitive complaints were men with a median >65 years. The most common affective disorder was major depression, similar to that described in the literature, and the most common cognitive disorder was Mild Cognitive Impairment, which had not been previously described.

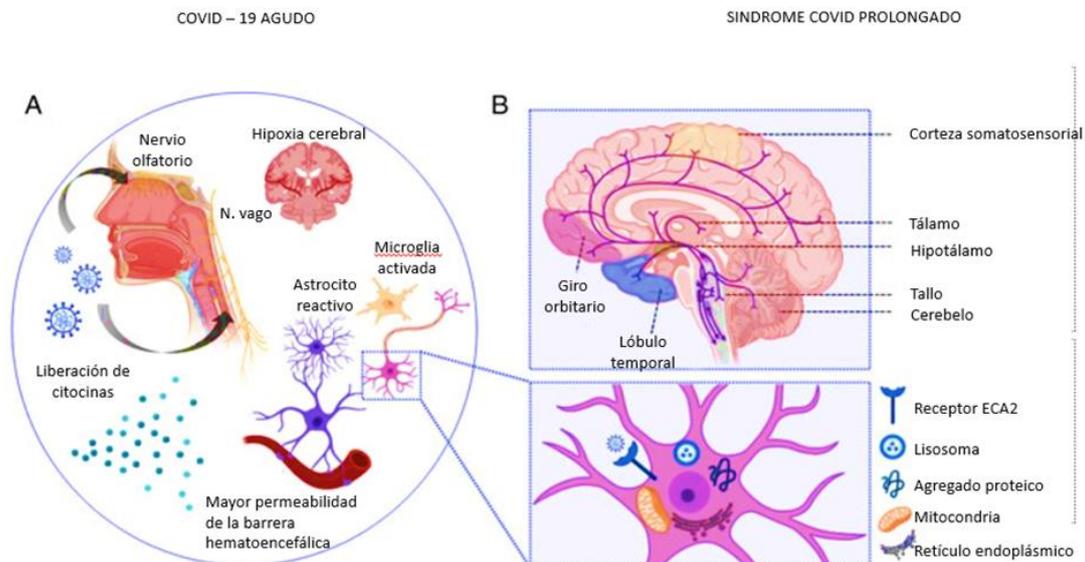
RESUMO

A infecção por COVID-19 tem sido associada a várias complicações neurológicas e psiquiátricas a curto e longo prazo, mas os distúrbios específicos apresentados pelos pacientes recuperados de COVID-19 ainda não foram descritos. Nosso objetivo é descrever os distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos específicos apresentados por pacientes com histórico de recuperação da infecção por COVID-19 no México. De 188 pacientes que procuraram atendimento neurológico nas primeiras 6 semanas após terem sofrido de COVID-19, entre abril e setembro de 2022, foi criada uma base de dados com 32 pacientes que procuraram atendimento por queixas cognitivas ou afetivas; realizamos a investigação dessas queixas até chegarmos a um diagnóstico. Observou-se que a maioria dos pacientes com queixas afetivas eram mulheres com uma mediana de idade <50 anos, enquanto a maioria dos pacientes com queixas cognitivas eram homens com uma mediana de idade >65 anos. O transtorno afetivo mais comum foi a depressão maior, similar ao descrito na literatura, e o distúrbio cognitivo mais frequente foi o Comprometimento Cognitivo Leve, o que não havia sido descrito anteriormente.

Entre los pacientes que han tenido enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), durante la fase aguda de la infección y posterior de la recuperación, han manifestado disfunción cognitiva transitoria o incluso duradera^{1,2,3}. Esto incluye a aquellos con enfermedad leve, informando fallas en la atención, el funcionamiento ejecutivo, el lenguaje, la velocidad de procesamiento y la memoria, síntomas que en conjunto se denominan “niebla mental”. Junto con una mayor incidencia de ansiedad, depresión, trastornos del sueño y fatiga, este síndrome de deterioro cognitivo contribuye sustancialmente a la morbilidad de las condiciones posteriores a COVID-19 (también denominadas “COVID -prolongado”)⁴.

Respecto a la fisiopatología subyacente de las complicaciones neuropsiquiátricas después de la infección aguda por COVID-19, hace tiempo que se reconoce el potencial neuroinvasivo de los coronavirus; sin embargo, la ruta precisa de entrada del SARS-COV-2 en el sistema nervioso permanece solo parcialmente aclarada⁵. Se ha sugerido por investigaciones en animales el transporte retrógrado de antígenos virales a lo largo de los axones tanto de las neuronas olfatorias⁶⁻⁹, como del nervio vago¹⁰, se ha demostrado que la proteína viral Spike (S) tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica en ratones¹¹. Además, el SARS-COV-2 tiene la capacidad de ingresar a las células huésped directamente al unir su proteína S a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2)¹², que se expresa abundantemente en células endoteliales, neuronas, células gliales, núcleos cerebrales, etc¹³. La fuerte afinidad de unión de la proteína Spike a ACE2¹⁴ y el uso potencial de CD147 como vía de entrada a las células¹⁵, conduce a un aumento de la respuesta inmunitaria, con macrófagos infectados que liberan cantidades significativas de Th-1 (IL-1 β , IL-6, interferón- γ , necrosis tumoral factor- α , CXCL10 y CCL2) y citocinas Th-2 (antagonista de los receptores de IL-4, IL-10 e IL-1)^{16,17}. En particular, la IL-6 es el principal contribuyente a la respuesta inflamatoria desregulada inducida por el virus¹⁸; como se puede ver en figura 1.

Figura 1



Mecanismos fisiopatológicos implicados en las secuelas neuropsiquiátricas agudas y 'COVID-prolongado'. (A) En la infección aguda el SARS-CoV-2 ingresa al SNC a través de transmisión hematogena o transporte retrógrado a lo largo de los axones del nervio olfatorio y vago. La afección del nervio vago conduce a una desregulación autonómica, alteración de la autorregulación cerebral y posterior hipoxia cerebral. La tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2 da como resultado un deterioro de la función de la barrera hematoencefálica y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Esto induce la transmigración de leucocitos infectados por virus al SNC, la activación de células microgliales y astrocitos, que a su vez desencadenan cascadas apoptóticas y desmielinizantes, respectivamente. A nivel neuronal (ilustrado en el recuadro ampliado), el receptor ACE2, ubicado en la superficie de las células neuronales, facilita principalmente la entrada de las células del SARS-CoV-2. Las respuestas inflamatorias intracelulares en el contexto de una infección aguda por SARS-CoV-2 inducen una disfunción del retículo endoplásmico, mitocondrial y lisosomal, mientras que el plegamiento incorrecto de proteínas y la acumulación intracelular de agregados de proteínas pueden inducir cascadas neurodegenerativas de larga duración. (B) En el síndrome 'COVID-prolongado', los déficits neuropsiquiátricos se han asociado principalmente con procesos inflamatorios, metabólicos y degenerativos en curso, que se han relacionado con áreas cerebrales 'ricas en ACE2', que se extienden desde la corteza somatosensorial hasta la circunvolución rectal/orbital, el lóbulo temporal, el tálamo y el hipotálamo y, además, a las regiones del tronco encefálico y el cerebelo. Las vías serotoninérgicas se representan en púrpura.

*Imagen modificada de Exp Ther Med. 2022 May; 23(5): 363.

Esos efectos directos de la infección aguda por COVID-19 contribuyen a la sintomatología observada en 'COVID prolongado'. Sin embargo, los mecanismos exactos de 'COVID prolongado' siguen estando mal delineados hasta la fecha. Se considera que los síndromes de ansiedad, la depresión y el deterioro cognitivo tienen un origen multifactorial, con factores somáticos, funcionales y psicosociales que contribuyen al cuadro clínico. Los factores estresantes psicológicos del aislamiento social y la infección con un nuevo virus potencialmente mortal, así como el miedo a infectar a otros o ser estigmatizados, juegan un papel clave. La activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales observada en pacientes con COVID-19, provoca la secreción de glucocorticoides y es también uno de los principales mecanismos neurobiológicos en la depresión ya que inhibe la neurogénesis, disminuye la proliferación y supervivencia de las células nerviosas en la circunvolución dentada del hipocampo¹⁹⁻²¹.

La tormenta de citocinas, como parte del estado hiperinflamatorio sistémico observado en la infección aguda por COVID-19, también juega un papel clave en las enfermedades persistentes, precipitadas por cambios en la perfusión cerebral, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, cambios en los astrocitos involucrados en la sinaptogénesis y el desequilibrio de los neurotransmisores²². Estas moléculas desregulan la neurogénesis, lo que hace que las neuronas, los oligodendrocitos y las células gliales pierdan su función fisiológica²³. Esta interrupción que ocurre de la plasticidad neuronal, la función sináptica, la mielinización y el mantenimiento de la barrera hematoencefálica puede afectar posteriormente la función cognitiva y puede conducir a una serie de síntomas neuropsiquiátricos a largo plazo de COVID-19²⁴. Cabe destacar que estudios han demostrado que el índice de inflamación inmunológica sistémica (IIS) se elevó a los 3 meses de seguimiento en pacientes que reportaron sintomatología de depresión y deterioro cognitivo²⁵. El IIS es un marcador objetivo de la inflamación sistémica y la respuesta inmunitaria del huésped, que implica a los neutrófilos, las plaquetas y los linfocitos, células implicadas en diversas vías inflamatorias. Los individuos que presentaron una marcada disminución en el IIS exhibieron una disminución en la severidad de la depresión, mientras que, por el contrario, los niveles elevados de IIS tuvieron un efecto negativo en el rendimiento neurocognitivo (memoria, fluidez verbal, velocidad de procesamiento de la información, coordinación psicomotora), ya que esta elevación refleja una inflamación sistémica prolongada²⁶.

Otro factor que también puede explicar las secuelas tardías de COVID-19 es la falla de la neuroglia reactiva para volver al estado fisiológico. La neuroglia se somete a una remodelación compleja en respuesta a una patología sistémica, un proceso conocido como gliosis, con el fin de eliminar patógenos, fortalecer las barreras cerebro-organismo y contribuir al potencial regenerativo del SNC²⁷. Esta respuesta reactiva, resulta en la formación de una cicatriz glial que aísla el área dañada, protegiendo el tejido nervioso sano adyacente. La resolución de la patología sistémica es lo que permite la restauración del estado homeostático de las células neurogliales. Los exámenes post-mortem de los cerebros de pacientes con COVID-19 han resaltado una homeostasis glial perturbada, con cambios significativos tanto en los astrocitos como en la microglía²⁸.

En cuanto a los trastornos afectivos posterior a la infección de COVID-19, Mazza *et al*, en 2020, al evaluar a 402 sobrevivientes de COVID-19 un mes después del tratamiento en el departamento de urgencias, utilizando instrumentos psicométricos autoevaluados, encontraron que el 56% puntuó en el rango patológico en al menos una dimensión clínica [incluye depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y sintomatología obsesivo-compulsiva] en este estudio la gravedad de la inflamación sistémica inicial predijo la gravedad de la psicopatología depresiva y de los trastornos neurocognitivos a los 3 meses de seguimiento.

Con respecto a los antecedentes en nuestro país se realizó un estudio en 1235 pacientes hospitalizados que se encontraban en un hospital de tercer nivel de atención, se encontró que los pacientes con una mayor gravedad de la infección por SARS COV2 al ingreso hospitalario presentaron sintomatología neurológica, el 41.7% presentó cefalea, el 38.5% mialgias, el 9.9% miopatía, el 8% disgueusia, el 7% anosmia y el 1.2% mareos y 1.7% alteración del estado mental, 13.1% delirium, 0.8% ictus, 0.8% convulsiones, 0.2% encefalitis, pero en este estudio no se describieron alteraciones afectivas ni cognitivas propiamente.²⁹ Por lo anterior, fue de nuestro interés realizar un estudio que describiera cuales eran las alteraciones cognitivas, neurológicas y neuropsicológicas en los pacientes de nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos un estudio transversal analítico, de 188 pacientes que acudieron a consulta de neurología en las primeras 6 semanas posteriores de haber padecido infección por COVID-19 en un periodo de abril-septiembre de 2022 en México, se tomaron 32 pacientes que manifestaron quejas cognitivas o afectivas, se creó una base de datos de estos pacientes, donde se incluyó los antecedentes patológicos con los que contaban, se tomaron en cuenta los antecedentes afectivos (diagnóstico de ansiedad, depresión u otro trastorno psiquiátrico previos a la infección por COVID-19). Se dio seguimiento a estos pacientes durante 6 meses para evaluar el tiempo de duración de la sintomatología cognitiva o afectiva; definimos como evolución aguda a la menor de 6 semanas y crónica a la mayor o igual de 6 semanas. A todos los pacientes se les realizó pruebas de tamizajes afectivas y cognitivas (Mini-examen del estado mental de Folstein, Escala de Ansiedad de Hamilton, Inventario de Depresión de Beck II), se solicitó estudio de imagen cerebral en busca de lesiones estructurales, se solicitaron pruebas de laboratorio en busca de causas metabólicas de síntomas cognitivos y afectivos (niveles de vitamina B12, vitamina D, perfil tiroideo, pruebas de funcionamiento hepático, electrolitos séricos, Hemoglobina glucosilada, biometría hemática, pruebas de función renal, anticuerpos anti tiroideos), todos los pacientes que se incluyeron en el estudio contaban con anticuerpos positivos para COVID-19.

Con la evaluación clínica, los antecedentes, los estudios de imagen, valoración neuropsicológica y laboratorios se buscaron las causas subyacentes de la sintomatología afectiva y/o cognitiva que presentaron los pacientes, se utilizaron los criterios del DSM-V para diagnóstico de Ansiedad Generalizada, Depresión Mayor, Trastorno de la Personalidad, Psicosis, Deterioro Cognitivo Leve, Psicosis y deterioro Cognitivo de Origen Vascular; se tomaron en cuenta los criterios de diagnóstico del Consenso Internacional de criterios para demencia fronto-temporal variante conductual, se tomaron los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos, Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares y de la Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados para demencia por enfermedad de Alzheimer. A los pacientes que presentaron alteraciones cognitivas en las pruebas de tamizaje sin cumplir criterios clínicos para algún trastorno cognitivo o afectivo y que en menos de 6 semanas tuvieron una recuperación en las pruebas de tamizaje del estado cognitivo, se definió como falla cognitiva asociada a COVID-19.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 32 individuos adultos con mediana de edad de 55 años (edad mínima 20 años y máxima 85 años), de los cuales el 46.9% acudieron a consulta por sintomatología de índole afectiva y 53.1% con queja cognitiva.

Con respecto a la duración de los síntomas, se categorizó en agudo aquellos pacientes con una duración de < de 6 semanas y crónicos > 6 semanas, 34.4% de los pacientes presentaron una evolución aguda mientras el 53.1% presentaron una evolución crónica. Entre los antecedentes de enfermedades conocidas previas, se clasificó por enfermedades de índole Neurológica (28.1%), no neurológica (15.6%) y ninguna (53.6%), Se realizaron la evaluación de HAM-A, BDI-II, Folstein y se representaron en medianas siendo 21, 21 y 20 respectivamente.

Tabla 1:
 Características generales

Variable	N= 32
Sexo	H: 17 (45.5%)
Edad	55 (20-85)
Motivo de consulta	Afectivos: 15 (46.9%) Cognitivos: 17 (53.1%)
Duración de síntomas	Agudo: 11 (34.4%) Crónico 21 (65.6%)
Antecedentes	Neurológicos: 9 (28.1%) No neurológicos: 5 (15.6%) Ninguno: 18 (56.3%)
Diagnósticos	Depresión: 10 (29.4%) TDP: 2 (5.9%) TDA: 3 (8.8%) DCL: 5 (14.7%) FCACOV19: 3 (8.8%) DFT: 1 (2.9%) PSICOSIS: 2 (5.9%) EA: 3 (8.8%) OTRO: 3 (8.8%)
HAM-A	21 (18 – 25)
BDI-II	20 (17 – 25)
Folstein	20 (17-25)

Los valores cuantitativos son representados en medianas y rango intercuantil 25 y 75. Y las cualitativas en porcentajes. H: Hombre, M: Mujer, TDP: Trastorno de personalidad, TDA: Trastorno de ansiedad, DCL: Deterioro cognitivo leve, DFT: Demencia frontotemporal, EA: Enfermedad de Alzheimer, FCACOV19: Falla cognitiva asociada a COVID19

También se realizó un análisis por subgrupos de acuerdo con la temporalidad, aguda y crónica, los pacientes en agudo correspondieron al 34.3% y los crónicos 65.6%, en el grupo agudo 63.6% correspondieron a hombres y 36.4% mujeres, en el grupo crónicos 47.6% fueron hombres y 52.4% mujeres, la mediana de edad en el grupo agudo fue de 43 años y en el crónico 65 años. En el grupo agudo el motivo de consulta predominante fueron los síntomas cognitivos con un 62.7% y en el grupo crónico los síntomas afectivos con un 57.1%. En los antecedentes crónicos conocidos, en el grupo de agudo 63.6% vs 52.4% no contaban con algún antecedente, en el grupo agudo vs crónico. Los puntajes de evaluación de escalas en los grupos agudos vs crónico fueron HAM-A: 22 vs 21, BDI – II 25 vs 19 y Folstein 19 vs 22. Sin existir diferencias entre grupos como se puede observar en la Tabla 2

Tabla 2:
División por temporalidad

Variable	Agudo = 11 (34.3%)	Crónico= 21 (65.6%)	$\chi^2 - P$
Sexo	H: 7 (63.6%) M: 4 (36.4%)	H: 10 (47.6%) M: 11 (52.4%)	0.38
Edad	43 (35-63)	65 (46 – 80)	0.63
Motivo de consulta	Afectivos: 3 (27.3%) Cognitivos: 8 (62.7%)	Afectivos: 12 (57.1%) Cognitivos: 9 (42.9%)	0.108
Antecedentes	Neurológicos: 3 (27.3%) No neurológicos: 1 (9.1%) Ninguno: 7 (63.6%)	Neurológicos: 6 (28.6%) No neurológicos: 4 (19%) Ninguno: 11 (52.4%)	0.73
Diagnóstico	Depresión: 1 (9.1%) TDA: 2 (18.2%) DCL: 1 (9.1%) FCACOV19: 3 (27.3%) Psicosis: 2 (18.2%) Otros: 2 (18.2%)	Depresión: 9 (42.9%) TDP: 2 (9.5%) TDA: 1 (4.8%) DCL: 4 (19%) DFT: 1 (4.8%) EA: 3 (14.3) Otros: 1 (4.8%)	< 0.01
HAM-A	22 (18-28)	21 (18-24)	0.51
BDI-II	25 (17-31)	19 (17-23)	0.57
Folstein	19 (18-25)	22 (16-30)	0.42

Los valores cuantitativos son representados en medianas y rango intercuantil 25 y 75. Y las cualitativas en porcentajes. H: Hombre, M: Mujer, TDP: Trastorno de personalidad, TDA: Trastorno de ansiedad, DCL: Deterioro cognitivo leve, DFT: Demencia frontotemporal, EA: Enfermedad de Alzheimer, FCACOV19: Falla cognitiva asociada a COVID19.

Posteriormente se dividió a los pacientes respecto al motivo de consulta, entre queja afectiva (46.8%) vs queja cognitiva (53.1%), en el grupo Afectivo el 60% correspondieron a mujeres vs 35.3% en el grupo cognitivo, la mediana de edad fue de 49 vs 68 años respectivamente en cada grupo, de los antecedentes previos en el grupo con queja afectiva, 46.7% no contaban con enfermedades previas, así como en el grupo de queja cognitiva 64.7% no contaba con antecedentes previos. Llama la atención que los pacientes con queja afectiva cursaron con una temporalidad crónica en el 80% de los casos vs 52.9% de los pacientes con queja cognitiva. En cuanto a los diagnósticos encontrados existe una diferencia significativa; en el grupo de pacientes que acudió por queja afectiva se encontró que el 66.7% cumplió criterios para depresión mayor, el 20% presentó trastorno de ansiedad, mientras el 13.3% presentó trastorno de la personalidad; en el grupo de pacientes que acudió por presentar queja cognitiva el 29.4% cumplió criterios para deterioro cognitivo menor, el 17.3% cumplió criterios para probable demencia de Alzheimer, 17.3% se definieron como falla cognitiva asociada a COVID-19, este grupo presentó una recuperación de la sintomatología cognitiva posterior de la 6 semanas de la infección aguda por COVID-19, 5.9% presentó criterios para probable Demencia Frontotemporal variante de comportamiento, 5.9% presentó diagnóstico de ictus agudo, 5.9% se encontró con deterioro cognitivo de origen vascular y 5.9% intoxicación por Canabinoides. Las evaluaciones de HAM-A, BDI-II y Folstein correspondieron a 20 vs 23, 19 vs 21 y 25 vs 19 respectivamente. Sin encontrar diferencias entre grupos como se puede observar en la tabla 3.

Tabla 3.

División por motivo de consulta

Variable	Afectivos = 15 (46.8%)	Cognitivos = 17 (53.1%)	X ² · P
Sexo	H: 6 (40%) M: 9 (60%)	H: 11 (64.7%) M: 6 (35.3%)	0.16
Edad	49 (35-65)	68 (42 – 81)	0.40
Antecedentes	Neurológicos: 4 (26.7%) No neurológicos: 4 (26.7%) Ninguno: 7 (46.7%)	Neurológicos: 5 (29.4%) No neurológicos: 1 (5.9%) Ninguno: 11 (64.7%)	0.26
Temporalidad	Agudos: 3 (20%) Crónicos: 12 (80%)	Agudos: 8 (47.1%) Crónico: 9 (52.9%)	0.10
Diagnóstico	Depresión: 10 (66.7%) TDP: 2 (13.3%) TDA: 3 (20%)	DCL: 5 (29.4%) FCACOV19: 3 (17.6%) DFT: 1 (5.9%) EA: 3 (17.6%) Psicosis: 2 (11.8%) Otros: 3 (17.6%)	< 0.01
HAM-A	20 (18 – 22)	23 (18 – 27)	0.58
BDI-II	19 (17 – 25)	21 (17 – 27)	0.20
Folstein	25 (19 – 31)	19 (16 – 21)	0.54

Los valores cuantitativos son representados en medianas y rango intercuantil 25 y 75. Y las cualitativas en porcentajes. H: Hombre, M: Mujer, TDP: Trastorno de personalidad, TDA: Trastorno de ansiedad, DCL: Deterioro cognitivo leve, DFT: Demencia frontotemporal, EA: Enfermedad de Alzheimer, FCACOV19: Falla cognitiva asociada a COVID19.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los síntomas psiquiátricos informados con mayor frecuencia en el contexto de COVID prolongado son la depresión y la ansiedad^{29,30}. Los síntomas persistentes de depresión y ansiedad se asocian con un aumento de la morbilidad, a su vez, con repercusiones graves en la calidad de vida de los pacientes. Por esa razón, las manifestaciones psiquiátricas de 'COVID prolongada' plantean un desafío sanitario significativo con importantes implicaciones sociales^{31,32}.

En nuestro estudio encontramos que 46.9% de los pacientes se presentaron con queja afectiva: el 60% de éstos casos fueron mujeres, con una edad media de 49 años. El 80% de los pacientes con queja afectiva se presentó con una evolución mayor a las 6 semanas. Al igual que en la mayoría de los estudios nosotros encontramos que un 66.7% de los pacientes cumplieron criterios para trastorno de depresión mayor, el 20% trastorno de ansiedad mayor y un 13.3% con trastorno de personalidad. Nuestros hallazgos son similares a los encontrados en un estudio observacional multicéntrico que incluyó a 1142 sobrevivientes de COVID-19, el cual informó que aproximadamente 7 meses después del alta hospitalaria, el 16.2 % de los pacientes presentó síntomas de ansiedad autoevaluados, mientras que el 19.7 % presentó síntomas depresivos. El sexo femenino, el número de días de hospitalización, el número de comorbilidades médicas preexistentes y el número de síntomas persistentes al ingreso hospitalario se asociaron significativamente con síntomas depresivos, mientras que solo el número de síntomas al ingreso hospitalario se asoció con ansiedad³³. En nuestros pacientes, solo se encontró que el 26.7% tenían algún antecedente neurológico antes de la infección por SARS COV2, el 26.7% un antecedente de comorbilidad no neurológica y un 46.7 % no tenían ningún antecedente; en cuanto al predominio de trastornos psiquiátricos en mujeres coincide con el estudio antes descrito.

Los deterioros/déficits cognitivos informados después de la resolución de los síntomas agudos de COVID-19 pueden incluir dificultades en la concentración, la memoria, la atención, el lenguaje, la función ejecutiva, la codificación, la fluidez verbal y la

función visoespacial, entre otras^{35,36,37}. Una revisión sistemática y un metanálisis sobre las presentaciones psiquiátricas y neuropsiquiátricas asociadas con infecciones graves por coronavirus, como el SARS o el MERS, demostraron que durante la enfermedad aguda, los problemas cognitivos comunes entre los pacientes hospitalizados incluían confusión (prevalencia de 27.9 %), problemas de concentración o atención (prevalencia de 38.2 %) y problemas de memoria (prevalencia de 34.1%). Y durante la etapa posterior a la infección también se encontró deterioro de la atención (prevalencia, 19.9 %) y deterioro de la memoria (prevalencia 18.9%)³⁸. Un metanálisis reciente reveló que ~22 % de las personas experimentaron fatiga ≥ 12 semanas después del diagnóstico de COVID-19³⁹. La gravedad de la enfermedad se ha asociado con deficiencias cognitivas, como deficiencias relacionadas con la memoria (es decir, quejas de memoria, confusión, alteraciones visuales⁴⁰, deficiencias de memoria⁴¹, hipomnesia⁴²). Hay estudios que no logran sustentar tal conexión, un ejemplo es el realizado por Méndez *et al*, quienes encontraron que los pacientes ingresados en el hospital en comparación con los egresados del servicio de urgencias no difirieron en cuanto a las pruebas de deterioro cognitivo autoinformadas⁴³.

En nuestro estudio encontramos que el 53.1% (17 pacientes) de los pacientes incluidos se presentaron por queja cognitiva, de estos el 64.7% fueron hombres con una edad media de 68 años, a diferencia de lo que en la mayoría de los estudios no describimos las características de los déficits cognitivos, sino que realizamos el abordaje de la queja cognitiva encontrando que el 29.4% cumplió criterios para deterioro cognitivo mayor de tipo multidominio, 17.6 % cumplió criterios para probable demencia por enfermedad de Alzheimer y un 17.6% se presentó con deterioro cognitivo con una evolución menor de 6 semanas con posterior recuperación, lo cual solo se pudo atribuir a la infección por COVID-19, por ello se definió para fines de este estudio como falla cognitiva asociada a COVID-19; un 17.6% tuvo otras causas de déficit cognitivo el cual estuvo asociado a enfermedad cerebral vascular isquémica en uno de los casos, 1 caso de intoxicación por Canabinoides, 1 caso de deterioro cognitivo mayor de origen vascular; se presentaron 2 casos de deterioro cognitivo asociado a psicosis.

Un estudio de revisión que realizó un análisis de múltiples estudios de deterioro cognitivo y neuropsiquiátricos asociados a COVID 19, encontró que casi todos los estudios no tenían evaluaciones cognitivas previas de los pacientes. Además, no hubo información disponible sobre el subtipo de deterioro cognitivo (DCL, EA, otras enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo) en casi todos los estudios. Ningún estudio incluido en esta revisión utilizó una evaluación neuropsicológica cognitiva completa, el método de evaluación estándar de oro.⁴⁴ En cambio, en el presente estudio realizamos en todos los pacientes una valoración y perfilamiento neuropsicológico y describimos el tipo de deterioro cognitivo que se presentó por lo cual nuestro estudio tiene esta fortaleza. En cuanto al tiempo de seguimiento de nuestros pacientes fue de 6 meses, pero en la actualidad ya existen estudios donde se dio seguimiento por mayor tiempo como le es el estudio de Whalgren *et al* donde se encontró que los síntomas cognitivos, sensoriomotora y de fatiga fueron los síntomas persistentes más comunes a los 24 meses, no se evidenció una diferencia clara entre las personas tratadas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y las que no fueron tratadas en la UCI y proximadamente la mitad de los pacientes que estaban de baja por enfermedad relacionada con a COVID a los 4 meses después de la infección, seguían de baja por enfermedad relacionada a COVID a los 24 meses⁴⁵.

Encontramos que una de las debilidades de nuestro estudio es tener una muestra pequeña, no tener un grupo de control, por lo cual nuestro estudio puede ser un precedente para realizar otros estudios, se valorará en un futuro la realización de un estudio con una muestra mayor, de tipo longitudinal, que se evalúe durante mayor tiempo, para confirmar los hallazgos del presente estudio e investigar la relación a lo largo del tiempo.

REFERENCIAS

- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- Lamontagne, S. J., Winters, M. F., Pizzagalli, D. A., & Olmstead, M. C. (2021). Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment. *Brain, behavior, & immunity - health*, 17, 100347. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100347>
- Shanbehzadeh, S., Tavahomi, M., Zanjari, N., Ebrahimi-Takamjani, I., & Amiri-Arimi, S. (2021). Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *Journal of psychosomatic research*, 147, 110525. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110525>
- Venkataramani, V., & Winkler, F. (2022). Cognitive Deficits in Long Covid-19. *The New England journal of medicine*, 387(19), 1813–1815. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2210069>
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgooin, A., Lajoie, L., Dubé, M., & Talbot, P. J. (2019). Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. *Viruses*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
- Li, C. W., Syue, L. S., Tsai, Y. S., Li, M. C., Lo, C. L., Tsai, C. S., Chen, P. L., Ko, W. C., & Lee, N. Y. (2021). Anosmia and olfactory tract neuropathy in a case of COVID-19. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 54(1), 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.017>
- Lin, E., Lantos, J. E., Strauss, S. B., Phillips, C. D., Campion, T. R., Jr, Navi, B. B., Parikh, N. S., Merkler, A. E., Mir, S., Zhang, C., Kamel, H., Cusick, M., Goyal, P., & Gupta, A. (2020). Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 41(11), 2001–2008. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6793>
- Lu, S., Wei, N., Jiang, J., Wu, L., Sheng, J., Zhou, J., Fang, Q., Chen, Y., Zheng, S., Chen, F., Liang, T., & Hu, S. (2020). First report of manic-like symptoms in a COVID-19 patient with no previous history of a psychiatric disorder. *Journal of affective disorders*, 277, 337–340. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.031>
- Najjar, S., Najjar, A., Chong, D. J., Pramanik, B. K., Kirsch, C., Kuzniacky, R. I., Pacia, S. V., & Azhar, S. (2020). Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>
- Muus C, Luecken MD, Eraslan G, et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254>.
- Rhea, E. M., Logsdon, A. F., Hansen, K. M., Williams, L. M., Reed, M. J., Baumann, K. K., Holden, S. J., Raber, J., Banks, W. A., & Erickson, M. A. (2021). The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nature neuroscience*, 24(3), 368–378. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>
- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J., Raizada, M. K., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research*, 126(10), 1456–1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
- Inoue, Y., Tanaka, N., Tanaka, Y., Inoue, S., Morita, K., Zhuang, M., Hattori, T., & Sugamura, K. (2007). Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *Journal of virology*, 81(16), 8722–8729. <https://doi.org/10.1128/JVI.00253-07>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Wang, K., Chen, W., Zhang, Z., Deng, Y., Lian, J. Q., Du, P., Wei, D., Zhang, Y., Sun, X. X., Gong, L., Yang, X., He, L., Zhang, L., Yang, Z., Geng, J. J., Chen, R., Zhang, H., Wang, B., Zhu, Y. M., Nan, G., ... Chen, Z. N. (2020). CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 283. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>
- Dantzer R. (2018). Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiological reviews*, 98(1), 477–504. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Ye, Q., Fu, J. F., Mao, J. H., & Shang, S. Q. (2016). Haze is a risk factor contributing to the rapid spread of respiratory syncytial virus in children. *Environmental science and pollution research international*, 23(20), 20178–20185. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7228-6>
- Smith, S. M., & Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(4), 383–395. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>
- de Pablos, R. M., Herrera, A. J., Espinosa-Oliva, A. M., Sarmiento, M., Muñoz, M. F., Machado, A., & Venero, J. L. (2014). Chronic stress enhances microglia activation and exacerbates death of nigral dopaminergic neurons under conditions of inflammation. *Journal of neuroinflammation*, 11, 34. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-34>
- Schoenfeld, T. J., & Gould, E. (2012). Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Experimental neurology*, 233(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.01.008>
- Futtrup, J., Margolinsky, R., Benros, M. E., Moos, T., Routhé, L. J., Rungby, J., & Krogh, J. (2020). Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in case-control studies. *Brain, behavior, & immunity - health*, 6, 100102. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100102>
- Tremblay, M. E., Madore, C., Bordeleau, M., Tian, L., & Verkhratsky, A. (2020). Neuropathobiology of COVID-19: The Role for Glia. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 592214. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.592214>
- Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Lyu, H., Shi, C., & Hu, S. (2020). The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *Journal of psychiatric research*, 129, 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.06.022>
- Mazza, M. G., Lucchi, S., Tringali, A. G. M., Rossetti, A., Botti, E. R., & Clerici, M. (2018). Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 84(Pt A), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>

26. Mazza, M. G., Palladini, M., De Lorenzo, R., Magnaghi, C., Poletti, S., Furlan, R., Ciceri, F., COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Rovere-Querini, P., & Benedetti, F. (2021). Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain, behavior, and immunity*, *94*, 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>
27. Savage, J. C., Carrier, M., & Tremblay, M. È. (2019). Morphology of Microglia Across Contexts of Health and Disease. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, *2034*, 13–26. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9658-2_2
28. Escartin, C., Galea, E., Lakatos, A., O'Callaghan, J. P., Petzold, G. C., Serrano-Pozo, A., Steinhäuser, C., Volterra, A., Carmignoto, G., Agarwal, A., Allen, N. J., Araque, A., Barbeito, L., Barzilai, A., Bergles, D. E., Bonvento, G., Butt, A. M., Chen, W. T., Cohen-Salmon, M., Cunningham, C., ... Verkhratsky, A. (2021). Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature neuroscience*, *24*(3), 312–325. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00783-4>
29. Flores-Silva, F. D., García-Grimshaw, M., Valdés-Ferrer, S. I., Viguera-Hernández, A. P., Domínguez-Moreno, R., Tristán-Samaniego, D. P., Michel-Chávez, A., González-Duarte, A., Vega-Boada, F. A., Reyes-Melo, I., Jiménez-Ruiz, A., Chávez-Martínez, O. A., Rebolledo-García, D., Marché-Fernández, O. A., Sánchez-Torres, S., García-Ramos, G., Cantú-Brito, C., & Chiquete, E. (2021). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS one*, *16*(4), e0247433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247433>
30. Schou, T. M., Joca, S., Wegener, G., & Bay-Richter, C. (2021). Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review. *Brain, behavior, and immunity*, *97*, 328–348. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>
31. Young, A. S., Klap, R., Shoai, R., & Wells, K. B. (2008). Persistent depression and anxiety in the United States: prevalence and quality of care. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, *59*(12), 1391–1398. <https://doi.org/10.1176/ps.2008.59.12.1391>
32. Renaud-Charest, O., Lui, L. M. W., Eskander, S., Ceban, F., Ho, R., Di Vincenzo, J. D., Rosenblat, J. D., Lee, Y., Subramaniapillai, M., & McIntyre, R. S. (2021). Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *Journal of psychiatric research*, *144*, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.054>
33. Fernández-de-Las-Peñas, C., Rodríguez-Jiménez, J., Palacios-Ceña, M., de-la-Llave-Rincón, A. I., Fuensalida-Novo, S., Florencio, L. L., Ambite-Quesada, S., Ortega-Santiago, R., Arias-Buría, J. L., Liew, B. X. W., Hernández-Barrera, V., & Cigarán-Méndez, M. (2022). Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Previously Hospitalized COVID-19 Patients. *International journal of environmental research and public health*, *19*(15), 9273. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159273>
34. Al-Aly, Z., Xie, Y., & Bowe, B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, *594*(7862), 259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
35. Kumar, S., Veldhuis, A., & Malhotra, T. (2021). Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Frontiers in psychology*, *12*, 577529. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.577529>
36. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sghawat, 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., Seres, D. S., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, *27*(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
37. Peghin, M., Palese, A., Venturini, M., De Martino, M., Gerussi, V., Graziano, E., Bontempo, G., Marrella, F., Tommasini, A., Fabris, M., Curcio, F., Isola, M., & Tascini, C. (2021). Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *27*(10), 1507–1513. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033>
38. Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). 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*, *7*(7), 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
39. 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>
40. 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 : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *42*(12), 4903–4907. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4>
41. Fritsche, L. G., Jin, W., Admon, A. J., & Mukherjee, B. (2022). Characterizing and Predicting Post-Acute Sequelae of SARS CoV-2 infection (PASC) in a Large Academic Medical Center in the US. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2022.10.21.22281356. <https://doi.org/10.1101/2022.10.21.22281356>
42. Shang, Y. F., Liu, T., Yu, J. N., Xu, X. R., Zahid, K. R., Wei, Y. C., Wang, X. H., & Zhou, F. L. (2021). Half-year follow-up of patients recovering from severe COVID-19: Analysis of symptoms and their risk factors. *Journal of internal medicine*, *290*(2), 444–450. <https://doi.org/10.1111/joim.13284>
43. Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., Estrada, I., Latorre, A., González-Jiménez, P., Feded, L., Bouzas, L., Yépez, K., Ferrando, A., Hervás, D., Zaldívar, E., Reyes, S., Berk, M., & Menéndez, R. (2021). Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *Journal of internal medicine*, *290*(3), 621–631. <https://doi.org/10.1111/joim.13262>
44. Tavares-Júnior, J. W. L., de Souza, A. C. C., Borges, J. W. P., Oliveira, D. N., Siqueira-Neto, J. I., Sobreira-Neto, M. A., & Braga-Neto, P. (2022). COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *152*, 77–97. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.006>
45. Wahlgren, C., Forsberg, G., Divanoglou, A., Östholm Balkhed, Å., Niward, K., Berg, S., & Levi, R. (2023). Two-year follow-up of patients with post-COVID-19 condition in Sweden: a prospective cohort study. *The Lancet regional health. Europe*, *28*, 100595. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100595>