

## Problemas de memoria autoinformados 8 meses después de la infección por COVID-19

Arne Sjøraas, PhD; Ragnhild Bø, PhD; Karl Trygve Kalleberg, PhD; Nathalie C. Støer, PhD; Merete Ellingjord-Dale, PhD; Nils Inge Landrø, PhD.

Department of Microbiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway (Sjøraas, Ellingjord-Dale); Department of Psychology, University of Oslo, Oslo, Norway (Bø); Age Labs AS, Oslo, Norway (Kalleberg); Cancer Registry of Norway, Oslo, Norway (Støer); Department of Psychology, University of Oslo, Oslo, Norway (Landrø).

JAMA, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18717, 29 de junio, 2021.

---

### Introducción

---

El COVID-19 es una enfermedad de las vías respiratorias que también afecta al sistema nervioso. Por tanto, los síntomas neurológicos y neurocognitivos pueden ser parte del síndrome de secuelas posteriores a la infección por SARS-CoV-2 (PASC, *postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection*). Se ha encontrado que el PASC afecta a una alta proporción de personas que tuvieron casos leves de COVID-19, y existe una necesidad urgente de una descripción detallada del PASC en los pacientes no hospitalizados.<sup>2,3</sup> Este estudio de cohorte examina los problemas de memoria autoinformados, 8 meses después de la infección por COVID-19.

### Métodos

Este estudio de cohorte fue aprobado por el Comité Regional de Ética en Investigación de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los participantes elegibles proporcionaron su consentimiento informado al firmar un formulario de consentimiento electrónico y completar un cuestionario de referencia en línea y cuestionarios de seguimiento. Este estudio siguió STROBE.

Seguimos una cohorte de 13.001 adultos que fueron invitados después de (1) tener su muestra de análisis clínico para el SARS-CoV-2 en 4 grandes laboratorios acreditados en Noruega o (2) ser seleccionados al azar de la población noruega (no testeados). Todos los adultos que se sometieron a la prueba de COVID entre el 1 febrero y el 15 de abril de 2020 (**Figura electrónica** en el Suplemento). Casi todas las pruebas en Noruega durante ese tiempo fueron en pacientes sintomáticos y de forma gratuita.<sup>4</sup>

Recopilamos datos demográficos, de afecciones médicas subyacentes, síntomas, de la calidad de vida relacionados con la salud de la Encuesta de salud de 36 elementos de RAND (*RAND 36-Item Health Survey*), de problemas de memoria y de factores de confusión conocidos para problemas de memoria (**eAppendix** en el Suplemento). Los datos de los participantes que fueron hospitalizados no se informan en este estudio.

El resultado principal fueron los problemas de memoria autoinformados 8 meses después de la infección, y la exposición fue el estado de SARS-CoV-2 (es decir, positivo, negativo o no probado). Para determinar si las diferencias en el resultado entre los grupos de exposición se mantuvieron después de ajustar por los factores de confusión, aplicamos un modelo de

regresión logística múltiple que incluía edad, género y factores de confusión conocidos para problemas de memoria (los elementos de RAND-36 para limitaciones de salud física, dolor, sensación de energía y estado anímico). Se utilizó SPSS versión 27 (IBM) y R versión 4.0.3 (R Project for Statistical Computing) para los cálculos estadísticos. Las pruebas estadísticas fueron de 2 colas y el nivel de significancia se estableció en  $P < 0,05$ . Los análisis de datos se realizaron el 10 y el 13 de mayo del 2021.

## Resultados

---

Enviamos hasta 3 invitaciones electrónicas a 53.168 invitados y, después de las exclusiones, 13.001 (24%) participantes completaron el cuestionario de referencia y fueron seguidos durante 8 meses (**Tabla**).

La edad media (DE) fue de 47 (14,3) años y 8642 (66%) eran mujeres.

En el seguimiento, una media (DE) de 257 (32) días después del valor inicial, 9.705 de 13.001 participantes (75%) respondieron, y 72 de 651 de los participantes (11%) en el grupo positivo al SARS-CoV-2, informaron problemas de memoria. En contraste, 254 de 5.712 participantes (4%) en el grupo SARS-CoV-2-negativo, y 80 de 3342 participantes (2%) en el grupo de individuos no testeados seleccionados al azar, informaron problemas de memoria (**Figura**).

En el modelo de regresión logística múltiple, la positividad de SARS-CoV-2 al inicio (basal) estuvo fuertemente asociada con la notificación de problemas de memoria a los 8 meses de seguimiento (odds ratio, razón de probabilidades [OR], 4,66; IC del 95%, 3.25-6.66) en comparación con el grupo seleccionado al azar no probado.

En el seguimiento, 267 de 649 participantes (41%) en el grupo con SARS-CoV-2 positivo informó un empeoramiento significativo de la salud en comparación con 1 año anterior, y 81 de 651 participantes (12%) en el grupo de SARS-CoV-2-positivo también informaron problemas para concentrarse. Además, 59 de 267 participantes (82%) en el grupo de SARS-CoV-2-positivo que reportaron problemas de memoria, también reportaron un empeoramiento de la salud. Sentirse deprimido, tener menos energía o dolor fueron reportados de manera relativamente equitativa por los diferentes grupos (**Tabla**).

**Table. Study Population and Results**

Characteristic	No. (%)		
	SARS-CoV-2-positive	SARS-CoV-2-negative	Randomly selected untested
<b>Inclusion of participants</b>			
Invited	2155	31 013	20 000
Sex			
Female	1056 (49)	21089 (68)	9600 (48)
Male	1099 (51)	9924 (32)	10 400 (52)
Age, mean (SD), y	49.6 (17.4)	45.9 (16.6)	45.7 (16.6)
Consenting to participate	853 (40)	8095 (26)	4393 (22)
Excluded from analysis <sup>a</sup>	59 (2.7)	117 (0.4)	164 (0.8)
Included for analysis	794 (37)	7978 (25.7)	4229 (21.1)
Sex			
Female	439 (55)	5962 (75)	2241 (53)
Male	355 (45)	2016 (25)	1988 (47)
Age mean (SD), y	47.3 (13.9)	44.8 (13.2)	51.3 (15.3)
Days from SARS-CoV-2 test to baseline, mean (SD)	15.4 (9.4)	16.3 (9.2)	NA

**Table. Study Population and Results (continued)**

Characteristic	No. (%)		
	SARS-CoV-2-positive	SARS-CoV-2-negative	Randomly selected untested
<b>Self-reported symptoms the last 3 wk before completing the baseline questionnaire</b>			
Fever	520 (66)	2204 (28)	100 (2)
Dyspnea	318 (40)	2277 (29)	219 (5)
Cough	557 (70)	4283 (54)	430 (10)
Fatigue	645 (81)	3544 (44)	458 (11)
Changed sense of smell or taste	546 (69)	767 (10)	56 (1)
Asymptomatic	20 (3)	670 (8)	2461 (58)
<b>8-mo follow-up questionnaire</b>			
Participated at 8-mo follow-up	651 (82)	5712 (72)	3342 (79)
Sex			
Female	369 (57)	4327 (76)	1768 (53)
Male	282 (43)	1385 (24)	1574 (47)
Age (at baseline), mean (SD)	48.6 (13.6)	46.3 (13.0)	52.9 (14.5)
Days from SARS-CoV-2 test to 8-mo follow-up, mean (SD)	258 (33.9)	256 (31.9)	NA
<b>Self-reported symptoms the last 3 wk before completing 8-mo follow-up questionnaire</b>			
Memory problems past 3 wk	72 (11)	245 (4)	80 (2)
Problems concentrating past 3 wk	81 (12)	409 (7)	135 (4)
<b>Health-related quality of life and confounders for memory problems at the 8-mo follow-up questionnaire<sup>b</sup></b>			
Physical health has limited work or other activities past 4 wk	130 (20)	1234 (22)	546 (16)
Pain has limited activities mildly or worse past 4 wk	84 (13)	1025 (18)	534 (16)
Not felt energetic some of the time or more past 4 wk	338 (52)	3188 (56)	1331 (40)
Felt downhearted and blue some of the time or more past 4 wk	68 (11)	632 (11)	263 (8)
Worsening in self-reported health past 1 y <sup>c</sup>	267 (41)	1198 (21)	394 (12)

Abbreviations: NA, not applicable; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction.

<sup>a</sup> The following groups were excluded: randomly selected participants who reported to be tested at baseline, participants who reported to be hospitalized for SARS-CoV-2 and SARS-CoV-2-negative, or participants who were untested at baseline who reported a positive SARS-CoV-2 real-time RT-PCR test result at any time.

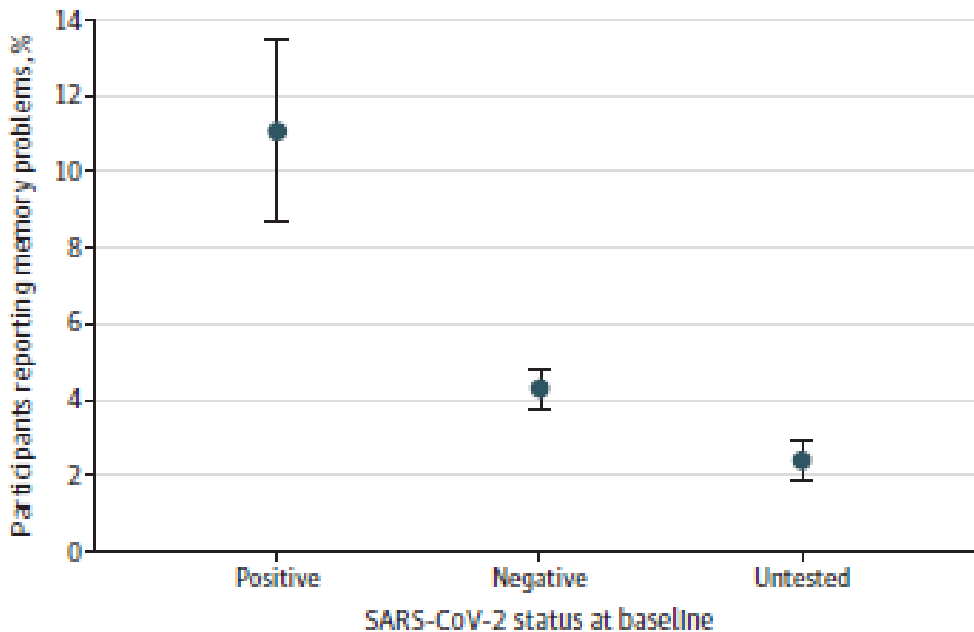
<sup>b</sup> These are items from the RAND-36 questionnaire and were dichotomized as indicated in the Methods for brevity.

<sup>c</sup> The published mean value in the Norwegian population for this dichotomized variable is 12.3%.

---

**Figure. Proportion of Participants Reporting Memory Problems 8 Months After Baseline**

---



---

Error bars indicate SD.

## Discusión

---

Examinamos la prevalencia de los problemas de memoria autoinformados en un gran grupo de pacientes con COVID-19 que no fueron hospitalizados, y que tenían una enfermedad relativamente leve.

Ocho meses después de la prueba de SARS-CoV-2 positiva, la prevalencia de los problemas de memoria en este grupo fue mayor que en el grupo control con una prueba negativa o en la población de control no probada.

La mayoría de los participantes positivos para SARS-CoV-2 con problemas de memoria también informaron un empeoramiento de su salud en comparación con el año anterior.

Nuestros hallazgos sugieren que el SARS-CoV-2 puede impactar negativamente la memoria incluso 8 meses después de haber tenido un caso leve de la enfermedad, y esto puede ser asociado con un empeoramiento de la salud y el PASC.

Los hallazgos son un fuerte impulso para reconsiderar la noción de que el COVID-19 puede ser una enfermedad leve. También cuestiona si las estrategias de tratamiento domiciliario actual son óptimas para el resultado a largo plazo. Nuestros resultados sugieren que los problemas de memoria pueden ser una parte del PASC, pero las conclusiones más firmes deben esperar un período de seguimiento más largo.

Este estudio tuvo limitaciones. Aunque hicimos una regresión logística múltiple que se ajustó para varios posibles factores de confusión, es posible que todavía haya habido un factor de confusión residual o no medido.

Una limitación adicional del estudio es que el conocimiento del estado y los síntomas de COVID-19 al inicio del estudio podría haber llevado al sesgo de participación o al sesgo de respuesta durante el seguimiento.

La baja tasa de respuesta general del 24% puede limitar la generalización de nuestros hallazgos. Una fortaleza del estudio es la inclusión de 2 grupos de comparación importantes.

La falta de pruebas de memoria objetivas limita las conclusiones sólidas. Sin embargo, se ha demostrado que las preocupaciones sobre la memoria subjetiva reflejan problemas objetivos y cambios observables en las funciones de la vida diaria, incluso cuando se controlan los factores asociados, como la depresión.<sup>5</sup>

Los problemas de la memoria autoinformados también son un factor de riesgo de deterioro cognitivo leve posterior o demencia. Sin embargo, se necesita realizar en estudios futuros un examen detallado de qué tipo de problemas de memoria son específicos de IPASC, como la memoria de trabajo frente a la memoria a largo plazo.

## Referencias

---

1. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020;297(1):E232-E235. doi:[10.1148/radiol.2020201697](https://doi.org/10.1148/radiol.2020201697)
2. Norton A, Olliaro P, Sigfrid L, et al; ISARIC and GloPID-R Long COVID Forum Working Group. Long COVID: tackling a multifaceted condition requires a multidisciplinary approach. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):601-602. doi:[10.1016/S1473-3099\(21\)00043-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00043-8)
3. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCOVID cohort study. *medRxiv*. 2021:2021.2002.2017.21251895. doi:[10.1101/2021.02.17.21251895](https://doi.org/10.1101/2021.02.17.21251895)
4. Kjetland EF, Kalleberg KT, Sjøraas CL, et al. Risk factors for community transmission of SARS-CoV-2: a cross-sectional study in 116,678 people. *medRxiv*. 2020:2020.2012.2023.20248514. doi:[10.1101/2020.12.23.20248514](https://doi.org/10.1101/2020.12.23.20248514)
5. Landrø NI, Fors EA, Våpenstad LL, Holthe Ø, Stiles TC, Borchgrevink PC. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population: is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain*. 2013;154(7):972-977. doi:[10.1016/j.pain.2013.01.013](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.01.013)
6. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, Leng L, Zhu W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):11-24. doi:[10.1016/j.jalz.2009.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.002)

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))