

Síntomas cognitivos en la COVID-19 persistente: un análisis neuropsicológico

Trabajo Final de Máster de Neuropsicología

Autor/a: María del Carmen Pérez Sánchez

Tutor: Dr. Álvaro Javier Cruz Gómez

Co-Tutora: Dr. María González Nosti

Enero 2022

Agradecimientos

La realización de este trabajo no habría sido posible sin la colaboración y la absoluta disponibilidad de la plataforma Long Covid ACTS, así como la participación de todas las personas afectadas de COVID-19 persistente que se prestaron a ser evaluadas neuropsicológicamente para su estudio. A pesar del esfuerzo que suponen las evaluaciones, todos los participantes demostraron una actitud agradecida y colaboradora y por ello me gustaría darles las gracias.

El procedimiento de investigación de este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias, código CEImPA 2021.487.

Los datos contenidos en este trabajo son propiedad intelectual de Elena Herrera Gómez y María González Nosti y forman parte del proyecto de investigación titulado "Caracterización de las alteraciones cognitivas en el COVID-Persistente (LongCog)" Ref: PID2021-128219OB-I00. Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada - (CC BY-NC-ND, versión 3.0 SE)

Resumen

Recientes evidencias han puesto de manifiesto como el nuevo coronavirus, que causa la enfermedad COVID-19, puede afectar al sistema nervioso central y provocar alteraciones cognitivas de naturaleza y gravedad variable en las personas que lo padecen. Más específicamente, en los últimos meses, se ha definido el subtipo de COVID-19 persistente para referirse a aquellas personas que han superado la infección aguda de la enfermedad, pero manifiestan síntomas variados e inespecíficos que persisten meses después de la recuperación. El objetivo de este trabajo fue estudiar los síntomas cognitivos de personas con COVID-19 persistente, utilizando diferentes tests neuropsicológicos. Participaron 33 adultos españoles, de entre 35 y 63 años, que habían padecido COVID-19 y mostraban síntomas que persistían en el momento de la evaluación. Las puntuaciones obtenidas en los diferentes tests neuropsicológicos, fueron comparadas con los baremos del proyecto NEURONORMA y en su defecto, con los baremos de los tests específicos. Las principales afectaciones se encontraron a nivel del lenguaje, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas, especialmente en la capacidad de inhibición y de razonamiento. Se encontró una relación inversa entre la gravedad de la enfermedad y las puntuaciones en la prueba de aprendizaje verbal, así como diferencias significativas en el rendimiento de pruebas entre pacientes con patologías previas como hipotiroidismo o HTA. Más allá de los déficits cognitivos asociados a la fase aguda del COVID-19, estos resultados ponen de manifiesto la alta prevalencia de alteraciones cognitivas persistentes en pacientes que han resuelto el cuadro clínico de infección.

Palabras clave

COVID-19, COVID-19 persistente, deterioro cognitivo, evaluación neuropsicológica.

Abstract

The new evidence has shown how the new coronavirus, that causes COVID-19 disease, can affect the central nervous system and cause cognitive impairments with different severity and characteristics in people who suffer from it. More specifically, in recent months the concept of Long-COVID has been introduced, referring to those persons who overcome the acute infection of the disease, but still show unspecific and mixed symptoms that persist for months after recovery. The aim of this work was to study the cognitive symptoms of people with Long-COVID, by using several neuropsychological tests. The participants were 33 Spanish adults, aged 35 to 63 years, who had suffered from COVID-19 and showed symptoms that persisted at the time of the assessment. The scores obtained in the evaluation were compared with those of the NEURONORMA project and, if applicable, with the specific test scales. The main impairments were found at language, speed processing and executive functions, especially in the inhibition and reasoning ability. In addition, an inverse correlation between disease severity and the scores on the verbal learning test was found. Significant differences showed in some tests when patients with previous pathologies such as hypothyroidism or HTA were compared. Besides the cognitive deficits associated with the acute phase of COVID-19, these results highlight the high prevalence of persistent cognitive symptoms in patients who have recovered from the clinical phase of infection.

Keywords

COVID-19, cognitive impairment, long-term COVID, neuropsychological assessment.

Índice

1. Introducción	6
2. Materiales y métodos	10
2.1. Muestra	10
2.2. Materiales	10
2.3. Procedimiento	12
2.4. Análisis estadísticos	13
3. Resultados	14
4. Discusión	19
5. Referencias bibliográficas.....	23

1. Introducción

Los coronavirus son un tipo de virus de ARN de cadena sencilla que pueden afectar a los humanos. Algunos coronavirus conocidos son los causantes de enfermedades como el síndrome respiratorio agudo severo, descrito por sus siglas en inglés como SARS (severe acute respiratory syndrome), o el síndrome respiratorio de Oriente Medio o MERS (Middle East respiratory syndrome). La reciente pandemia de 2020, que ha tenido múltiples repercusiones a nivel mundial, ha sido provocada por un nuevo tipo de coronavirus (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad COVID-19. Las infecciones por coronavirus se han asociado principalmente a patologías respiratorias, no obstante, se ha confirmado que los coronavirus tienen cierta capacidad neuro invasiva, pudiendo encontrarse restos de coronavirus en el cerebro o el líquido cefalorraquídeo (Desforges et al., 2019).

En cuanto al SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, existen evidencias de que también puede afectar al sistema nervioso central (SNC). Aunque actualmente se desconoce la vía por la que este virus llega a afectar al cerebro, se han propuesto cuatro hipótesis. En primer lugar, se plantea la posibilidad de que el SARS-CoV-2 accede al SNC a través del epitelio nasal y el bulbo olfatorio, algo que ya había sido descrito en el SARS o el MERS (Carod-Artal, 2020). Por otro lado, una segunda hipótesis ha sugerido que las células endoteliales de la barrera hematoencefálica se encontrarían comprometidas durante la infección por coronavirus, pudiendo resultar permeable (Ritchie et al., 2020). También se ha propuesto la hipoxia, que se produce ante la insuficiencia respiratoria en la enfermedad grave, como causa del daño neurológico. El virus llegaría al SNC a través de una respuesta inmune inflamatoria desmedida, conocida como tormenta de citocinas, que se produce en estos casos más graves (Mehta et al., 2020). Por último, la hipótesis más plausible que se baraja actualmente tiene que ver con el desarrollo de autoanticuerpos contra la ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) tras la infección por SARS-CoV-2. Esto a su vez provocaría un aumento de la angiotensina II, que implicaría la aparición de un estado proinflamatorio por todo el cuerpo, incluyendo el cerebro, que sería la causa del daño neurológico (Arthur et al., 2021). No obstante, la sintomatología y fisiopatología asociada a nivel del SNC resulta muy heterogénea y de un nivel de gravedad variable, y aún no ha podido demostrarse la vía por la que llegan a aparecer estos síntomas, por lo que las últimas revisiones sobre el tema sugieren la necesidad realizar más estudios que puedan ofrecer más información sobre los mecanismos por los que se producen estas alteraciones (Wenting, 2020).

El hecho de que los coronavirus, y particularmente el SARS-CoV-2, tengan capacidad neuro invasora, ha llevado a plantearse que la infección por estos virus pueda predisponer la aparición de otras enfermedades neurológicas. No obstante, hasta el momento se desconocen los efectos neurológicos, o las consecuencias a nivel cognitivo, que estos virus pueden tener a largo plazo. Se han encontrado restos de algunos coronavirus en personas que padecían enfermedades como Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple, lo que ha dado lugar a pensar que la infección persiste a largo plazo y que puede predisponer a sufrir estas patologías. En el caso concreto del SARS-CoV-2, se ha asociado con distintas complicaciones de tipo

neurrológico, como encefalitis, encefalopatía, Síndrome de Guillain-Barré, o complicaciones de tipo cerebrovascular, ya que puede provocar un aumento en la presión arterial (Carod-Artal, 2020).

Además de estas complicaciones descritas a nivel neurrológico, recientes estudios han puesto de manifiesto la posible relación entre la enfermedad COVID-19 y la enfermedad de Alzheimer (EA), fundamentada en la presencia del alelo 4 en el gen *APoE*. Se ha visto que este gen parece predecir la gravedad de la enfermedad, relacionando la presencia de este alelo con el desarrollo de COVID-19 grave (Goldstein et al., 2020; Inal, 2020). Típicamente la presencia de *APoE* 4 se ha considerado factor de riesgo para sufrir EA. Esto hace plantearse la posibilidad de que ambas patologías puedan estar relacionadas, aunque actualmente se desconoce si existe alguna relación directa entre las dos enfermedades, ya que el gen parece ser único el punto en común. No obstante, estudios recientes proponen que el hecho de sufrir una infección por SARS-CoV-2 aumenta el riesgo posterior de sufrir enfermedades neurodegenerativas, particularmente enfermedad de Alzheimer (Heneka et al., 2020; Ritchie et al., 2020). En la revisión de Ritchie et al. (2020) la literatura parece consistente en que las regiones temporales del cerebro, y particularmente el hipocampo, son el principal foco afectado a nivel cerebral tras sufrir infección por coronavirus. Esta región es la que suele resultar afectada en primer lugar en la EA, de ahí que los autores propongan una mayor vulnerabilidad para sufrir EA como consecuencia de la COVID-19.

Considerando las afectaciones neurrológicas que pueden provocar los coronavirus, con el paso de los meses se han empezado a observar las consecuencias que la COVID-19 tiene a nivel neuropsicológico. En el estudio de Almería et al. (2020), se analizó el rendimiento cognitivo de 35 participantes que habían padecido COVID-19. Se excluyeron de este estudio aquellas personas con historia de daño cognitivo previo o enfermedades neurrológicas o psiquiátricas. Los resultados mostraron que las personas que padecieron síntomas neurrológicos durante la fase aguda de la enfermedad como neuralgia, pero también hipoxia, disgeusia y anosmia, y aquellos que requirieron tratamiento con oxígeno, mostraron peores puntuaciones en tareas de memoria, atención y funciones ejecutivas, en comparación con pacientes asintomáticos. Los pacientes que sufrieron hipoxia clínica, además de síntomas neurrológicos como neuralgias, mostraron un peor rendimiento cognitivo global general. Estos resultados sugieren que la gravedad de la enfermedad podría determinar la aparición de los síntomas cognitivos. En general los pacientes de COVID-19 referían quejas subjetivas a nivel atencional y en la capacidad de denominación. Los resultados del estudio mostraron puntuaciones inferiores en las tareas de memoria, atención, fluidez verbal semántica y fonológica, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Además, en este estudio también se recogieron puntuaciones en escalas de ansiedad y depresión, las cuales se relacionaron de forma directa con quejas subjetivas a nivel cognitivo. Sin embargo, el rendimiento cognitivo objetivo de estos pacientes en la evaluación no mostró un daño neuropsicológico evidente.

Del mismo modo, algunos estudios han descrito diferentes síntomas neuropsiquiátricos asociados a esta enfermedad. En la revisión de Rogers et al. (2020) se refleja una alta tasa de síntomas como fatiga, irritabilidad, ansiedad, trastornos del

sueño o estado de ánimo depresivo en pacientes que habían sufrido infección por coronavirus. En el caso concreto de la COVID-19, los autores destacan también la aparición de delirium en una alta proporción de pacientes, y señalan la necesidad de estar alerta a posibles síntomas neuropsiquiátricos que puedan aparecer a largo plazo.

Recientemente se ha publicado un estudio en preimpresión llevado a cabo en el Hospital San Carlos (Delgado-Alonso et al., 2021), que contó con la participación de 50 pacientes que referían problemas cognitivos entre seis meses y un año después de haber sufrido COVID-19. Los resultados mostraron que los pacientes que expresaban quejas sobre su estado cognitivo obtuvieron menores puntuaciones en algunas de las pruebas neuropsicológicas utilizadas. En primer lugar, se destaca la afectación de la atención, un enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información y un deterioro de las funciones ejecutivas, observándose un peor rendimiento en las tareas de atención selectiva, sostenida y dividida, memoria de trabajo e inhibición. De forma adicional, la memoria episódica, tanto verbal como visual, también resultó afectada en estos pacientes. Por último, también se encontraron puntuaciones más bajas en tareas que valoraban el procesamiento visoespacial. Los autores analizaron también la posible relación entre la afectación cognitiva y otros síntomas. Un resultado llamativo fue la baja correlación encontrada entre las escalas de evaluación neuropsiquiátricas y las puntuaciones en los tests cognitivos, por lo que síntomas relacionados con depresión o ansiedad no explicaron el estado cognitivo de estos pacientes. Por otro lado, sufrir algún tipo de disfunción olfativa, o la calidad del sueño, sí correlacionaron de forma negativa con las puntuaciones en los tests de evaluación cognitiva.

Teniendo en cuenta los síntomas descritos a nivel neurológico, y especialmente la afectación a nivel cognitivo, que se ha visto en pacientes que han sufrido la enfermedad COVID-19, la literatura ha comenzado a hablar de COVID persistente, para referirse a los síntomas que persisten tiempo después de haber pasado la enfermedad. El pasado mes de octubre la OMS definió oficialmente la COVID-19 persistente, como la afección producida en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2. Estos síntomas aparecen aproximadamente tres meses después de la enfermedad y persisten al menos durante dos meses, sin poder ser explicados por un diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes son la fatiga, la dificultad respiratoria y la afectación a nivel cognitivo, y generalmente suponen un impacto en el funcionamiento diario de la persona. Del mismo modo, los síntomas pueden ser de nueva aparición tras haberse recuperado de la enfermedad aguda de COVID-19, o bien mantenerse en el tiempo desde la enfermedad, pudiendo ser fluctuantes con el paso del tiempo (OMS, 2021).

Considerando la persistencia de síntomas que se han descrito en pacientes con COVID-19, particularmente los síntomas encontrados a nivel cognitivo, el objetivo de este trabajo será estudiar las características cognitivas de personas con COVID-19 persistente, mediante el uso de diferentes tareas y tests neuropsicológicos. Como objetivo específico se plantea discutir la posible existencia de un perfil cognitivo característico de estas personas, considerando casos clínicos descritos en la literatura previa. También se analizará la posible relación entre la sintomatología cognitiva y la gravedad de la enfermedad, la edad de los participantes o la duración de los síntomas,

así como la asociación entre las puntuaciones en los tests neuropsicológicos y la presencia de patologías previas como hipertensión arterial o hipotiroidismo. Teniendo en cuenta la literatura previa se espera encontrar un peor rendimiento cognitivo de los participantes con COVID-19 persistente, en comparación con lo esperable para su edad y nivel educativo. Del mismo modo, sería esperable encontrar alguna relación entre la puntuación en las tareas de evaluación neuropsicológica y alguna variable como la edad o la duración de la enfermedad.

2. Materiales y métodos

2.1. Muestra

En este estudio participaron 33 personas (29 mujeres y 4 varones), con un rango de edad de entre 35 y 63 años. Todos los participantes habían padecido COVID-19 hacía más de 6 meses y presentaban síntomas que persistían en el momento de la evaluación. En cuanto a la fecha de diagnóstico, 10 de los participantes fueron diagnosticados entre marzo y abril del 2020, mientras que los 13 restantes padecieron la enfermedad entre agosto de 2020 y enero de 2021. Del mismo modo, todos los participantes formaban parte de asociaciones o grupos de apoyo para pacientes con COVID-19 persistente de diferentes partes del territorio nacional.

De entre los participantes, 25 padecieron una enfermedad leve, según los criterios de gravedad del COVID-19 establecidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud, 2021), mientras que ocho de los participantes cumplieron criterios de enfermedad severa y requirieron de hospitalización. No se establecieron criterios de exclusión para la participación en el estudio, ya que uno de los objetivos fue analizar posibles correlaciones entre el rendimiento cognitivo de personas con COVID-19 persistente y otras condiciones o patologías previas a la enfermedad. En concreto, para este trabajo se analizó la relación entre la persistencia de síntomas cognitivos derivados del COVID y la condición de tener hipotiroidismo (5 participantes) o hipertensión arterial (HTA) (4 participantes). Del mismo modo, se tuvo en cuenta el nivel educativo de los participantes, desde estudios primarios a superiores, siendo los estudios universitarios los predominantes.

En cuanto a los aspectos éticos de la investigación, todos los participantes recibieron un documento con información sobre el estudio y remitieron un consentimiento informado firmado. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos, tal como exige el código deontológico.

2.2. Materiales

Las evaluaciones de los participantes se llevaron a cabo de forma telemática a través de la plataforma Zoom, que permite realizar videollamadas de forma gratuita, así como compartir diferentes materiales con el participante. En todos los casos se utilizó un ordenador como webcam y micrófono, tanto por parte del evaluador como de los participantes, con el propósito de garantizar que las pruebas presentadas se pudieran ver en un tamaño y disposición adecuados para la valoración neuropsicológica.

En primer lugar, se elaboró un cuestionario para recoger información sociodemográfica de los participantes (edad, sexo, nivel educativo, localización geográfica), así como datos sobre la enfermedad, como la fecha de diagnóstico, necesidad de hospitalización, pauta de vacunación, síntomas en fase aguda, síntomas que persisten o patologías previas.

Por su parte, para la valoración neuropsicológica se utilizó un protocolo de evaluación que incluía diferentes tests y pruebas neuropsicológicas para la valoración

de los principales dominios cognitivos. De entre las diferentes tareas administradas en la evaluación, para realizar este trabajo se seleccionaron aquellos tests neuropsicológicos estandarizados que disponen de datos normativos y baremados recogidos en el proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, Aguilar, Badenes et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, Aguilar, Molinuevo et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Quintana et al., 2009), y fueron corregidos teniendo en cuenta la edad y el nivel educativo de los participantes. Se tuvieron también en cuenta en este trabajo las puntuaciones de otros tests y pruebas que cuentan con baremos propios.

Se evaluó la memoria verbal a corto y largo plazo mediante el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (Benedet y Alejandre, 1999). Esta prueba cuenta con baremos propios según la edad y permite valorar el recuerdo a corto y largo plazo de una lista de 16 palabras. Incluye evaluación del aprendizaje, recuerdo libre y facilitado con clave semántico, tanto a corto como largo plazo, así como una fase de reconocimiento. Por su parte, la memoria visual, así como las funciones visoconstructivas, fueron evaluadas mediante la figura compleja de Rey (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941), realizando la copia, el recuerdo inmediato y el recuerdo demorado pasados 30 minutos. Los baremos por edad y nivel educativo de la figura de Rey pueden encontrarse en el artículo de Peña-Casanova et al. (2009).

Para evaluar la atención, la velocidad de procesamiento y el funcionamiento ejecutivo se utilizaron el test colores y palabras de Stroop (Golden, 1994), así como las tareas de dígitos directos e inversos y la tarea de matrices del WAIS-IV (Wechsler, 2013). El test de Stroop permite valorar la velocidad de procesamiento de estímulos verbales y visuales, así como evaluar la capacidad de inhibición de la respuesta preponderante. La tarea de dígitos directos valora la capacidad atencional, mediante la repetición de series de números. Por su parte, la tarea de dígitos inversos se toma como medida de la memoria de trabajo. Por último, la tarea de matrices del WAIS-IV, valora la capacidad de razonamiento, organización perceptual y de clasificación. Tanto el test de Stroop como las tareas de dígitos directos e inversos se han baremado por edad y nivel educativo en el proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, Aguilar, Molinuevo et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Quintana et al., 2009).

Por su parte, la tarea de matrices del WAIS-IV cuenta con baremos propios del test que pueden encontrarse en su manual de corrección (Wechsler, 2013).

Por último, para este trabajo también se valoró el lenguaje de los participantes, mediante el análisis de su rendimiento en tareas de fluidez verbal y denominación. Se evaluó la fluidez verbal fonológica con la letra “p”, así como la fluidez excluyente con la letra “e”. Las pruebas de fluidez fonológica, además de valorar el lenguaje, también son una medida del funcionamiento ejecutivo, ya que implican funciones frontales como la búsqueda, selección e inhibición de estímulos. También se incluyó una tarea de fluidez semántica (animales y verbos). En todas las categorías de la prueba de fluidez se valoró el número de palabras producido en un minuto. Estas tareas de fluidez verbal también han sido baremadas por edad y nivel educativo en población española adulta (Peña-

Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, Aguilar, Badenes et al., 2009). Finalmente, se utilizaron las subpruebas de denominación de objetos y acciones de la Batería para la Evaluación de los trastornos Afásico (BETA) (Cuetos y González-Nosti, 2009).

2.3. Procedimiento

Las personas que participaron en este estudio fueron contactadas mediante un correo electrónico, tras haber recibido información sobre esta investigación en las diferentes asociaciones y grupos de apoyo para personas con COVID persistente a las que pertenecían. En un primer momento se les envió a los participantes un cuestionario donde se recogieron datos sociodemográficos como la edad, el nivel de estudios, el lugar de residencia o su disposición para participar en el estudio. En este cuestionario también se preguntaban datos relativos a la enfermedad COVID-19, como fecha de diagnóstico, si necesitaron ser hospitalizados, si estaban vacunados, el tipo de vacuna, los síntomas en fase aguda, síntomas neurológicos o cognitivos y síntomas que persisten, así como patologías previas.

Una vez cumplimentado el cuestionario, el evaluador se puso de nuevo en contacto con los participantes a través del correo electrónico. En este momento se les informaba sobre el estudio a través de un documento detallado, donde se incluía un consentimiento informado que debían completar y devolver firmado para poder ser evaluados. También se les explicaba que la evaluación se realizaría telemáticamente a través de la aplicación *Zoom* y se les ofrecía una serie de fechas y horarios para que pudieran elegir el momento que mejor les conviniera. En esta comunicación se hacía hincapié en la necesidad de disponer de un ordenador portátil con micrófono y cámara, así como de un lugar tranquilo y sin distracciones para realizar la evaluación.

Las sesiones de evaluación tuvieron una duración de entre una hora y media y dos horas dependiendo del participante. En todo momento se siguió un mismo protocolo de evaluación, garantizando el mismo orden en la administración de las pruebas. Las sesiones se dividieron en dos partes. Durante la primera parte se llevaron a cabo las pruebas de atención, memoria y funciones ejecutivas, incluyendo el TAVEC (Benedet y Alexandre, 1999), la figura de Rey De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941), las tareas de dígitos directos e inversos (Wechsler, 2013), el test de Stroop (Golden, 1994) y la tarea de matrices (Wechsler, 2013). Este primer bloque de tareas tenía una duración aproximada de una hora, lo que permitió incluir las tareas de recuerdo diferido. Tras esta primera parte se ofrecía a los participantes la posibilidad de realizar un descanso, con el propósito de reducir los efectos de la fatiga en el rendimiento de las distintas tareas. La segunda parte de la evaluación incluía pruebas para la valoración del lenguaje, que incluía la valoración de la fluidez fonológica y semántica, así como las tareas de denominación de objetos y acciones del BETA (Cuetos y González-Nosti, 2009) y tuvo una duración aproximada de media hora.

2.4. Análisis estadísticos

Una vez realizadas las evaluaciones, los datos obtenidos fueron tratados y analizados con el programa de análisis estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.).

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos. Partiendo de las puntuaciones escalares de cada participante en cada prueba, se determinó cómo se sitúan sus puntuaciones dentro de la media para su edad y nivel educativo. Del mismo modo, se calculó el porcentaje de participantes que mostraron puntuaciones por debajo de una desviación típica (DT) con respecto a la media en cada test.

Por otro lado, se compararon las puntuaciones obtenidas en las diferentes tareas de los participantes con enfermedad leve con las de los participantes que sufrieron enfermedad severa. Se compararon también las puntuaciones de los participantes con hipotiroidismo y HTA con las de otros participantes sin estas patologías previas. Para realizar estos análisis se utilizó la prueba *t de Student* para muestras independientes, con un nivel de significación de $p < .05$.

Por último, se realizarán análisis correlacionales, con el propósito de explorar posibles relaciones entre el estado cognitivo de los participantes y otras variables. Para este análisis se tendrá en cuenta la edad de los participantes y la duración de los síntomas, así como la puntuación obtenida en cada uno de los tests neuropsicológicos. Este análisis se llevó a cabo mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, con un umbral de significación $p < .05$.

3. Resultados

El grupo de participantes compuesto por 33 personas, tenía una media de edad de 47,72 años (*Desviación Típica -DT=7,01*) y un rango de escolarización entre 12 y 20 años, con una media de 15,51 (*DT=2,54*). Todos los participantes habían padecido la enfermedad COVID-19, con una media de 15,61 (*DT= 4,24*) meses desde la fecha de diagnóstico.

En primer lugar, se calculó la puntuación escalar de cada participante a partir de las puntuaciones directas obtenidas en las diferentes pruebas y test neuropsicológicos de los que se dispone de baremos para población española del proyecto NEURONORMA (Figura Compleja de Rey, Test de Stroop, pruebas de Matrices y Dígitos directos e inversos del WAIS-IV, fluidez verbal fonológica “p”, excluyente “no e”, semántica “animales” y de acciones) (Peña-Casanova et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, Aguilar, Badenes et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, Aguilar, Molinuevo et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Quintana et al., 2009). Para calcular las puntuaciones escalares se tuvieron en cuenta la edad y nivel educativo de cada participante. En el caso del TAVEC se obtuvieron las puntuaciones Z, calculadas en función del rango de edad de los participantes, a partir de los baremos de corrección del propio test. Por último, en las tareas de denominación del BETA se analizaron las puntuaciones directas en función de los criterios descritos en el test, que diferencian entre un rango normal y uno patológico.

Para llevar a cabo este análisis, se consideró presencia de déficit leve-moderado cuando las puntuaciones se encontraron entre una y dos DT por debajo de la puntuación media (Guilmette et al., 2020). En el caso de las puntuaciones excepcionalmente bajas, más de dos DT por debajo de la media, se consideraron como indicativas de déficit grave. Los resultados mostraron puntuaciones por debajo del rango normal la tarea de dígitos directos (27,27%) e inversos (33,33%), indicando dificultades atencionales y déficit en la memoria de trabajo en el porcentaje de participantes indicado. En cuanto a la evaluación de la memoria verbal, los resultados mostraron puntuaciones de al menos una DT por debajo de la media para su edad en el 21,21% de los participantes en la fase de aprendizaje total. En cuanto a la fase de aprendizaje de la lista B del TAVEC, un 27,27% de los participantes obtuvieron puntuaciones por debajo del rango normal para su edad, que sugieren dificultades para recordar información nueva a corto plazo. En cuanto a las fases de recuerdo demorado del test, el 27,27% de los participantes mostraron puntuaciones de al menos una DT por debajo de la media en la fase de recuerdo diferido libre, sugestivo de dificultades para recordar información verbal pasados 30 minutos. El rendimiento de los participantes mejoró en la fase de recuerdo con clave, donde tan sólo el 12,12% de los participantes obtuvieron puntuaciones por debajo del rango esperado. Cabe destacar ciertas dificultades encontradas en la capacidad de reconocimiento, donde el 24,24% demostró puntuaciones por debajo de lo esperado para su edad. Por otro lado, los resultados sobre la evaluación de la capacidad visoespacial y la memoria visual señalan dificultades en la copia de la figura compleja de Rey en un 18,18% de los participantes. El rendimiento de los evaluados fue

mejor en el recuerdo inmediato y diferido de este test, donde solamente el 15,15% de los participantes puntuaron por debajo del rango esperable en ambas puntuaciones.

Las funciones ejecutivas, evaluadas mediante el test de Stroop y la prueba de Matrices del WAIS-IV, mostraron puntuaciones de al menos una DT por debajo de la media en más de la mitad de los participantes. En los resultados del test de Stroop el 78% de los participantes rindieron por debajo del rango normal en la lámina A de lectura de colores del test. En el caso de la lámina B de denominación de colores y la lámina C de interferencia palabra-color, el 62,5% mostraron puntuaciones que señalaban dificultades en la velocidad de procesamiento y también a la hora de inhibir una respuesta automática. Por su parte, se encontraron puntuaciones por debajo de rango esperado en el 39,39% de los participantes en la tarea de matrices, lo que indica dificultades a la hora de resolver problemas de razonamiento sin contenido verbal. Sin embargo, se observó un bajo porcentaje de alteración en la tarea de fluidez verbal fonológica ("p") (12,12%) y en la tarea de fluidez verbal excluyente (no "e") (3,03%), que también son una medida de funcionamiento ejecutivo además de lenguaje. En cuanto a las demás tareas de fluidez verbal, el 36,36% de los participantes mostraron un rendimiento por debajo del rango esperado en la tarea de fluidez semántica en la categoría de animales, y el 43,47% de los participantes evaluados lo hicieron en la tarea de fluidez de acciones, lo que indica ciertas dificultades en estos participantes para recuperar información verbal perteneciente a una categoría semántica o gramatical. Las puntuaciones tampoco indicaron dificultades en las tareas de denominación, ya que todos los participantes tuvieron puntuaciones dentro del rango de normalidad tanto en denominación de objetos como de acciones del test BETA. Los datos referentes a las puntuaciones se recogen en la tabla 1.

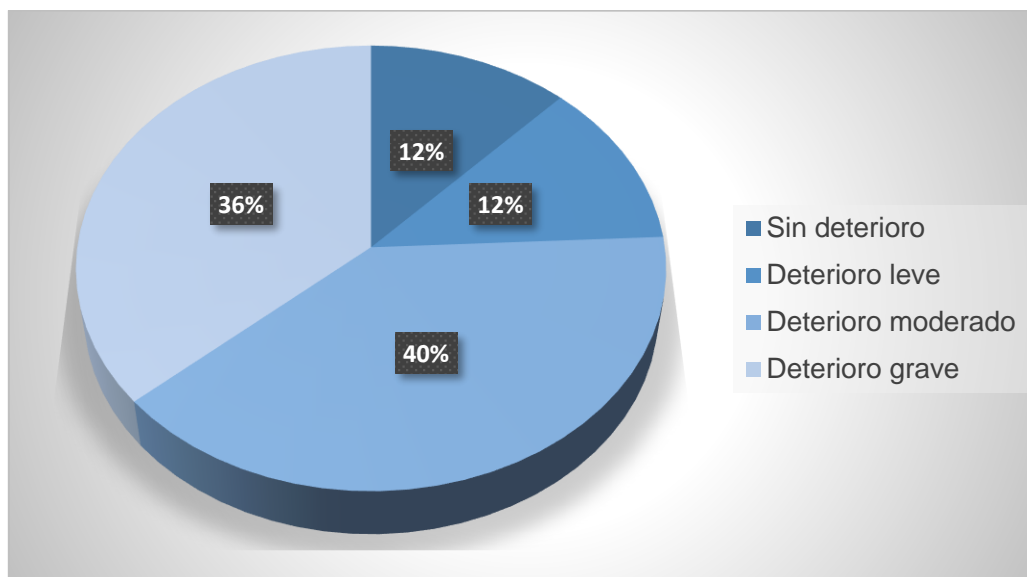
Tabla 1. Puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas. Puntuaciones una desviación típica por debajo de la media (amarillo); puntuaciones dos desviaciones típicas por debajo de la media (rojo).

Nº	Dígitos				TAVEC				Fig. Rey			Test de Stroop			Matrices	Fluidez			Denominación			
	D	I	AP	LB	RI-L	RI-C	RD-L	RD-C	Dis.	RI	RD	Cop.	A	B		C	"P"	No "E"	Animales	Acciones	Objetos	Acciones
1	10	11	0,19	-1,71	0,15	-0,07	-0,31	-0,39	-0,54	7	8	10	-	-	-	8	11	10	10	-	30	24
2	7	11	-0,13	-1,13	-0,34	0,18	-0,36	0,35	-0,06	12	12	12	6	9	8	10	8	15	9	-	29	28
3	13	8	0,02	-0,31	0,28	0,15	0,48	0,36	0,05	2	4	6	5	11	13	5	12	14	11	10	25	22
4	7	7	-1,4	-0,31	-0,7	-0,93	-0,73	-0,9	-1,57	11	9	11	7	8	9	10	15	17	12	15	28	24
5	8	10	0,04	-0,6	-0,01	0,18	0,42	0,35	0,29	14	14	10	4	5	9	6	10	9	4	6	30	29
6	8	11	0,78	-0,8	0,62	1,24	1,29	1,1	0,98	7	7	9	5	2	7	4	9	8	6	9	26	26
7	8	12	0,34	-1,71	0,51	1,33	1,2	1,1	0,73	11	12	13	6	3	5	10	13	15	15	-	25	21
8	3	7	1,21	0,17	0,96	0,52	0,88	0,7	0,41	9	9	16	2	2	5	5	8	2	10	4	29	27
9	8	7	-0,39	0,17	-0,05	-0,57	0,73	0,5	-1,57	13	14	12	5	7	7	6	7	11	11	7	30	24
10	3	3	-1,4	-0,8	-1,75	-1,3	-1,53	-1,7	-1,1	6	6	7	3	5	6	10	11	13	9	9	27	30
11	7	12	0,62	0,14	1	0,56	0,42	-0,45	0,29	14	13	9	2	2	2	13	8	9	6	5	29	29
12	8	12	-1,35	-0,35	-0,56	-0,43	-1,45	-0,02	-1,8	8	8	11	4	6	6	9	9	9	8	-	27	26
13	13	11	-0,22	-2,12	-0,01	0,18	-0,36	0,35	0,98	10	9	7	2	5	6	5	9	11	9	8	27	25
14	10	11	0,67	-0,31	0,62	0,88	0,08	-0,1	-0,18	14	14	9	12	12	12	10	10	12	10	14	29	27
15	8	7	-2,6	-0,31	-2,43	-2,03	-3,95	-3,7	-2,17	8	7	11	6	2	4	3	11	9	9	11	27	26
16	3	7	-1,01	-1,13	-0,01	-0,2	-1,14	-0,05	-0,2	10	10	10	2	2	3	8	5	8	6	6	29	29
17	8	8	1,83	-0,35	1,59	1,69	0,45	1,48	0,68	11	10	8	8	10	9	8	10	9	11	-	28	24
18	5	9	-1,62	-0,63	-2,36	-3,23	-3,1	-3,26	-3,71	10	10	7	4	4	5	4	12	13	11	-	29	27
19	9	11	0,92	0,55	0,87	0,98	-0,69	0,73	0,98	9	11	8	10	10	12	11	12	13	11	-	29	27
20	8	7	-0,4	-1,13	-0,01	0,56	0,04	0,75	-0,23	9	8	11	4	6	8	4	8	9	6	7	30	21
21	15	10	0,3	-0,14	-0,01	0,94	0,82	0,35	0,19	9	10	11	8	10	7	9	15	11	15	12	29	25
22	4	7	0,78	-1,28	0,96	1,24	-0,75	0,7	-0,6	11	10	12	2	2	2	7	10	9	2	8	26	24
23	8	17	-0,42	0,17	-1,07	-0,21	-1,13	-0,9	-1,13	11	11	10	5	8	5	8	10	12	9	10	30	23
24	8	12	-0,08	-0,35	0,87	0,98	0,45	0,35	-0,54	12	9	11	5	4	7	12	8	10	7	-	29	26
25	8	7	-0,66	0,35	-0,01	-0,2	-0,36	-0,45	-0,99	12	11	8	2	2	3	4	9	8	5	6	30	28
26	8	8	0,3	0,35	0,66	1,32	0,82	1,15	0,59	15	13	12	4	3	6	9	9	8	6	6	30	27
27	8	8	-1,01	-0,63	-1,01	-0,95	-2,32	-1,25	0,19	12	13	12	2	2	4	7	5	8	2	5	27	20
28	11	12	0,13	-0,35	1,23	0,98	0,45	1,1	0,66	12	12	8	8	10	10	10	12	14	13	-	30	27
29	10	3	0,34	-0,79	0,62	0,88	0,99	0,7	0,98	12	13	18	6	11	8	8	12	9	12	11	30	27
30	8	7	-1,14	-1,28	-1,75	-1,3	-1,53	-0,9	-1,66	5	4	9	4	7	2	8	7	8	4	5	29	25
31	4	8	0,74	-0,63	0,66	-0,58	0,42	0,75	0,19	9	8	8	12	12	10	10	15	11	7	8	30	26
32	10	12	-0,22	-0,14	-0,01	0,56	-0,36	0,75	0,59	11	9	6	7	7	9	8	9	8	10	-	28	21
33	8	11	-0,04	-1,62	1	1,38	-1,92	1,15	0,98	9	8	7	10	10	6	6	12	12	12	12	28	26
%	27%	33%	21%	27%	18%	12%	27%	12%	24%	15%	15%	18%	78%	62%	62%	39%	12%	3%	36%	43%	0%	0%

(D, directos; I, inversos; AP, aprendizaje; LB, lista B; RI-L, recuerdo inmediato libre; RI-C, recuerdo inmediato con clave; RD-L, recuerdo demorado libre; RD-C, recuerdo demorado con clave; Dis., discriminación; RI, recuerdo inmediato; RD, recuerdo diferido; Cop., copia: %, porcentaje de participantes que mostraron puntuaciones por debajo del rango esperado).

Para finalizar este análisis se calculó el porcentaje de pacientes cuyas puntuaciones resultaron por debajo del rango esperado en uno o dos de los tests, considerándose indicador de un deterioro neuropsicológico leve. Aquellos pacientes que fallaron entre 3 y 6 test se consideraron como deterioro moderado, y se estimó como deterioro neuropsicológico grave aquellos pacientes que fallaron en 7 o más pruebas. La figura 1 muestra el porcentaje de pacientes en función del deterioro según las pruebas falladas. Los resultados mostraron que la mayoría de los participantes obtuvieron puntuaciones por debajo del rango esperado entre 3 y 6 de las pruebas aplicadas, que indicó un deterioro neuropsicológico moderado.

Figura 1. Porcentaje de pacientes en función del deterioro neuropsicológico.



En un segundo análisis de los datos se comparó la puntuación directa de los participantes en las diferentes pruebas neuropsicológicas, teniendo en cuenta diferentes condiciones: gravedad de la enfermedad y presencia de diagnóstico de HTA o de hipotiroidismo. En cuanto a la gravedad de la enfermedad, se compararon las puntuaciones de los 8 participantes que sufrieron enfermedad grave (5 mujeres y 3 hombres) con las de 8 participantes que pasaron una enfermedad leve (7 mujeres y 1 hombre) y no presentaban las patologías mencionadas. El conjunto de estos participantes contaba con una media de edad de 50,73 años ($DT=8,15$) y un nivel educativo medio de 14,75 años ($DT=2,62$). Ambos grupos eran homogéneos en edad ($t_{(14)}=0,178$, $p=.861$) y nivel educativo ($t_{(14)}=0,00$, $p=1.00$). Para realizar la comparación entre grupos se empleó la prueba *t de Student* para muestras independientes [(nivel de significación $p<.05$) en todas las tareas, excepto en la prueba de dígitos directos, que no cumplió el supuesto de normalidad ($Z=1,5$, $p=.022$) según la prueba de *Kolmogorov-Smirnov (K-S)*, por lo que en ese caso se empleó la prueba *U de Mann-Whitney*

(significación $p < .05$]. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las pruebas o tests neuropsicológicos utilizados.

Se comparó también el rendimiento de 8 participantes que hubieran sufrido enfermedad leve, 4 de ellos con HTA (2 mujeres y 2 hombres) y 4 sin esta patología (4 mujeres). La media de edad de estos participantes fue de 50,62 años ($DT=7,68$) y el nivel educativo de 14,75 años de media ($DT=3,01$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a su edad ($t_{(6)}=0,128$, $p=.902$) ni su nivel educativo ($t_{(6)}=0,676$, $p=.524$). Al igual que en el caso anterior se utilizó la prueba *t de Student* para muestras independientes (significación de $p < .05$), ya que todas las variables analizadas se distribuyeron normalmente según la prueba *K-S*. Los resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos en la fase de recuerdo diferido de la figura compleja de Rey ($t_{(6)}=2,75$, $p=.033$), donde el grupo sin HTA mostró un rendimiento mejor en la tarea.

Finalmente se compararon las puntuaciones de otros 10 participantes que habían superado una forma de enfermedad COVID leve, 5 con hipotiroidismo (4 mujeres y 1 hombre) y 5 sin hipotiroidismo ni HTA (5 mujeres). Su media de edad fue de 50,3 años ($DT=8,69$) y su nivel educativo medio fue de 16,4 años ($DT=2,06$), resultando homogéneos los grupos en ambas variables [edad ($t_{(8)}=0,34$, $p=.97$); nivel educativo ($t_{(8)}=0,59$, $p=.572$)]. Se aceptó el supuesto de normalidad en todas las variables utilizando la prueba *K-S*, por lo que se utilizó la prueba *t de Student* para muestras independientes, con un nivel de significación de $p < .05$, para realizar las comparaciones. Los resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos en la fase de discriminación del TAVEC ($t_{(8)}=2,84$, $p=.022$), la lámina A del test de Stroop ($t_{(8)}=2,65$, $p=.029$) y la prueba de matrices del WAIS ($t_{(8)}=2,49$, $p=.037$), suponiendo en todos los casos puntuaciones más bajas en el grupo con hipotiroidismo.

Por último, se llevó a cabo un análisis correlacional entre las puntuaciones obtenidas en cada test neuropsicológico y diferentes variables demográficas y clínicas de los participantes, con el propósito de estudiar posibles relaciones entre las características de la muestra y las puntuaciones obtenidas. Se seleccionaron la edad y el tiempo de duración de los síntomas como variables a analizar. En ambos casos se utilizó el coeficiente de correlación de *Pearson*, con un umbral de significación $p < .05$, ya que todas las variables cumplieron el supuesto de normalidad según la prueba *K-S*. Los resultados mostraron una relación inversa entre el tiempo de duración de los síntomas y las puntuaciones en diferentes fases del TAVEC [TAVEC aprendizaje ($r_{xy}=-0,367$, $p=.036$); TAVEC Recuerdo inmediato libre ($r_{xy}=-0,44$, $p=.010$); TAVEC Recuerdo inmediato con clave ($r_{xy}=-0,42$, $p=.015$); TAVEC Recuerdo diferido con clave ($r_{xy}=-0,432$, $p=.012$); y TAVEC Discriminación ($r_{xy}=-0,475$, $p=.005$)]. En el caso de la variable edad, solamente se encontró una correlación inversa entre esta variable y la fase de aprendizaje de la lista B del TAVEC ($r_{xy}=-0,387$, $p=.026$).

4. Discusión

El objetivo de este trabajo fue estudiar los síntomas cognitivos de una muestra de pacientes con COVID-19 persistente, mediante el análisis de sus puntuaciones en diferentes test y pruebas neuropsicológicas. Los resultados de los participantes fueron comparados con las de los baremos del proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, Aguilar, Badenes et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, Aguilar, Molinuevo et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Quintana et al., 2009), o bien con los baremos propios del test, en el caso de las pruebas que no contaban con baremación dentro de este proyecto. También se exploró la posible relación entre el estado cognitivo de pacientes con COVID-19 persistente y la edad, la gravedad o la duración de los síntomas, así como posibles diferencias entre pacientes con patologías previas como HTA o hipotiroidismo.

Se calcularon las puntuaciones escalares de cada participante, en el caso de los test incluidos en el NEURONORMA (Figura Compleja de Rey, Test de Stroop, pruebas de Matrices y Dígitos directos e inversos del WAIS-IV, fluidez verbal fonológica “p” y “no e” y semántica “animales” y “verbos”), teniendo en cuenta la edad y nivel educativo de los participantes. Las puntuaciones del TAVEC y las tareas de denominación del BETA se compararon con los baremos propios de cada test. Se encontraron puntuaciones por debajo del rango esperado en más de la mitad de los participantes en las tres láminas del test de Stroop. Del mismo modo, la capacidad de razonamiento, valorada mediante la tarea de matrices del WAIS-IV, así como las tareas de fluidez verbal semántica, también mostraron puntuaciones por debajo de lo esperado en más de un tercio de los participantes. Estos resultados parecen indicar que las principales dificultades en esta muestra de pacientes de COVID-19 persistente se encuentran a nivel en la velocidad de procesamiento y también de las funciones ejecutivas, especialmente la capacidad de inhibición, aunque también en la capacidad para resolver problemas sin contenido verbal. Del mismo modo, la capacidad para recuperar información verbal de diferentes categorías se encuentra igualmente afectada en un alto porcentaje de participantes. La afectación de estas capacidades ha sido descrita previamente en el estudio de Delgado-Alonso et al. (2021), donde se analizó el rendimiento cognitivo de pacientes con COVID-19 persistente. Estos autores también describen una afectación importante en la memoria de trabajo y en la memoria episódica, tanto verbal y visual. Si bien algunos de los pacientes del presente estudio mostraron puntuaciones por debajo del rango esperado en las tareas que valoraban estas capacidades, el porcentaje fue inferior al de las anteriores funciones cognitivas descritas.

Posteriormente, se procedió a clasificar la severidad del deterioro cognitivo en cada participante en función del número de tests fallados (puntuación por debajo del rango esperado). De esta forma, Los resultados mostraron que el 40% de los pacientes fallaron entre 3 y 6 de las pruebas utilizadas, hallazgo sugestivo de un deterioro neuropsicológico moderado. Por su parte, el 36% mostraron indicios de un deterioro cognitivo grave, obteniendo puntuaciones por debajo de lo esperado en más de 7

pruebas. En total, el 88% de los participantes en este estudio mostraron deterioro cognitivo de diferente gravedad, obteniendo puntuaciones por debajo de lo esperado en al menos una de las pruebas neuropsicológicas utilizadas. Estos hallazgos ponen de manifiesto la alta incidencia de deterioro cognitivo (en grado variable) en un gran porcentaje de pacientes diagnosticados de COVID-19 persistente. Estos análisis también sugieren que, aunque la velocidad de procesamiento, la inhibición y la fluidez verbal sean las capacidades que se ven más comprometidas en esta muestra de pacientes con COVID-19 persistente, un alto porcentaje de participantes muestra afectación de otros dominios cognitivos. Por tanto, aunque no pueda establecerse un perfil de afectación cognitiva homogéneo que concuerde con la literatura previa, sí puede concluirse que existe un deterioro neuropsicológico en estos pacientes que afecta a diferentes dominios cognitivos (Almería et al., 2020; Delgado-Alonso et al., 2021). Futuras investigaciones podrían dirigirse a ampliar información sobre el funcionamiento ejecutivo en pacientes con COVID-19 persistente, donde se incluya la evaluación exhaustiva de las diferentes funciones ejecutivas (flexibilidad, inhibición, razonamiento, planificación, toma de decisiones, etc.), ya que su afectación se ha mostrado como un hallazgo consistente en la literatura relacionada con estos pacientes.

Además del análisis de las puntuaciones obtenidas por los participantes, se llevaron a cabo comparaciones entre pacientes que habían sufrido enfermedad leve y grave, así como entre pacientes que padeciesen algunas comorbilidades, como HTA o hipotiroidismo. No se encontraron diferencias entre las puntuaciones de los grupos de enfermedad leve y grave. Sin embargo, sí se encontró un rendimiento significativamente inferior en el grupo de HTA en la fase de recuerdo visual a largo plazo, en comparación con un grupo de pacientes sin comorbilidad. Del mismo modo se encontraron diferencias en el grupo de pacientes con hipotiroidismo, cuyas puntuaciones fueron significativamente inferiores en tests de reconocimiento de material verbal, velocidad de procesamiento y capacidad de razonamiento, en comparación con un grupo de pacientes sin esta enfermedad. Algunos estudios previos en los que se proponen distintos mecanismos patogénicos para explicar las complicaciones neurológicas del COVID-19, relacionan la presencia de enfermedades como la HTA o la gravedad del COVID-19 con algunos de estos mecanismos. En este sentido, en la revisión de Carod-Atril (2020), se presentan estudios que apoyan la teoría de la neuroinfección del SARS-CoV-2 por el desarrollo de autoanticuerpos contra la ECA2, y que han relacionado la falta de receptores para esta enzima con un mayor riesgo de afectación neurológica en pacientes con HTA o diabetes que sufren COVID-19 (Zhou, 2020). En esta misma revisión también se recogen algunos estudios que apuntan a la hipoxia, presente en las formas más graves de la enfermedad COVID-19, como factor que favorece el daño neurológico derivado de la enfermedad (Wu, 2020). Los resultados obtenidos en el presente estudio estarían en la línea de aquellos estudios que apoyan la teoría de la neuroinvasión del Sars-CoV-2 por el desarrollo de autoanticuerpos contra la ECA2 (Arthur et al., 2021), más que con aquellos que proponen la hipoxia como factor por el que se produce el daño neurológico, ya que no se encontraron diferencias entre los grupos en función de la gravedad de la enfermedad, típicamente relacionada con la presencia o ausencia de hipoxia, pero sí se encontraron diferencias en el rendimiento cognitivo de personas con patologías como HTA o hipotiroidismo. No obstante, los

resultados obtenidos en este análisis deben tomarse con cautela, ya que la muestra para formar los grupos de comparación fue muy escasa. En este sentido, futuros estudios deberían analizar cohortes más grandes de pacientes con COVID-19 persistente y comorbilidad con alguna de estas condiciones, con el propósito de poder esclarecerlos mecanismos de neuroinfección a partir de la afectación cognitiva.

Por último, se llevó a cabo un análisis correlacional, con el propósito de explorar posibles relaciones entre variables como la edad o la duración de los síntomas con las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica. En el caso de la edad, únicamente se encontró una correlación inversa entre esta variable y la fase de aprendizaje de la lista B del TAVEC, que indica una mayor dificultad para retener información verbal nueva a medida que aumenta la edad. Por otro lado, los resultados demostraron una relación inversa entre la duración de los síntomas y las puntuaciones en diferentes fases del TAVEC, indicando que, a mayor duración de la persistencia de síntomas, mayores son las dificultades para aprender material verbal tras cinco repeticiones, así como para recordar este material a corto plazo con o sin clave, y también para recordarlo de manera diferida tras recibir una pista y para reconocer estos elementos entre otros estímulos. Estos resultados sugieren que los pacientes cuyos síntomas persisten durante más tiempo, tienen una mayor afectación de la memoria episódica verbal. Si bien la afectación de la memoria verbal ha sido descrita en diversos estudios que evalúan el rendimiento cognitivo de pacientes que han padecido COVID-19 (Almería et al. 2020; Delgado-Alonso et al., 2021), estos resultados parecen apuntar que la duración de los síntomas incrementa el deterioro cognitivo específicamente a nivel de memoria episódica verbal. En relación con estos hallazgos, algunos estudios previos han relacionado la infección por SARS-CoV-2 y la aparición de ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la EA (Heneka et al., 2020; Ritchie et al., 2020), cuyos déficits cognitivos asociados más notables se relacionan con la memoria episódica. Concretamente, el trabajo de Ritchie (2020) revisa varios estudios que coinciden en que las áreas cerebrales temporales, (particularmente el hipocampo), son las regiones más afectadas tras la infección por coronavirus. A partir de estos datos los autores sugieren una posible relación entre padecer COVID-19 y la aparición de enfermedades que afectan a estas regiones cerebrales, como lo es típicamente la EA. Los resultados obtenidos en el presente estudio, donde se relaciona una mayor duración de los síntomas con un peor rendimiento en las tareas de memoria verbal, apoyan los estudios previamente descritos que relacionan la COVID-19 con una afectación del hipocampo y por tanto de la memoria episódica. Futuras investigaciones podrían dirigirse a realizar un estudio longitudinal, donde los pacientes sean reevaluados a lo largo de un periodo de tiempo relativamente largo para contrastar este dato y adicionalmente, explorar si existe un mayor riesgo de desarrollo de alguna enfermedad neurodegenerativa como la EA en estos pacientes.

Si bien la falta de un grupo control y el escaso tamaño de la muestra, especialmente en los análisis que incluían comparación de grupos, suponen importantes limitaciones para el trabajo a la hora de extraer conclusiones, este estudio permite conocer más sobre el estado neuropsicológico de pacientes que han padecido COVID-19, concretamente de aquellos cuyos síntomas persisten meses después de la enfermedad. Futuros trabajos deberían estar orientados a ampliar los datos existentes

sobre los síntomas cognitivos de pacientes con COVID-19 persistente, con el fin de poder plantearse la existencia de un perfil cognitivo propio de estos pacientes, en los que las funciones ejecutivas parecen verse particularmente comprometidas. Del mismo modo, sería interesante realizar más estudios que ayuden a esclarecer los mecanismos por lo que el SARS-CoV-2 llegan a afectar al cerebro. Los estudios neuropsicológicos son una aproximación económica y no invasiva que pueden ayudar a arrojar luz sobre esta cuestión. Otra limitación del presente estudio es su naturaleza transversal, que impide esclarecer la evolución en el tiempo de estas alteraciones cognitivas. Por ello, en vistas de los resultados obtenidos, sería pertinente plantear un estudio longitudinal donde se analice el rendimiento cognitivo de pacientes con COVID-19, especialmente a nivel de memoria, y su relación con la aparición con enfermedades neurodegenerativas como la EA.

A modo de conclusión, este trabajo amplía los datos existentes sobre los síntomas cognitivos en pacientes con COVID-19 persistente, donde la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas, especialmente la capacidad de inhibición, representan los dominios cognitivos que más se ven afectados. También las alteraciones en la capacidad de razonamiento y la fluidez verbal semántica parecen ser prevalentes en esta población clínica. Conocer más sobre las características cognitivas de esta población clínica ayudará a establecer perfiles cognitivos relacionados con esta enfermedad, así como a realizar una adecuada evaluación y rehabilitación neuropsicológica de estos pacientes. Del mismo modo, este estudio busca visibilizar la entidad de COVID-19 persistente, recientemente planteada por la OMS, que parece haberse convertido en un importante y llamativo problema de salud de dimensiones aún desconocidas hasta el momento. Por último, a nivel teórico, los resultados obtenidos apoyan la hipótesis del desarrollo de autoanticuerpos contra la ECA2 como principal vía de neuroinfección del SARS-CoV-2. Así mismo, los hallazgos del presente trabajo también van en la línea de aquellos estudios que proponen una relación entre la COVID-19 y el desarrollo posterior de enfermedades neurodegenerativas como la EA, ya que se encontró una relación entre una mayor duración de los síntomas que persisten y un bajo rendimiento en las tareas de memoria episódica verbal, que podrían sugerir un deterioro de regiones temporales como el hipocampo, que típicamente se encuentra afectado en la EA,

5. Referencias bibliográficas

- Almeria, M., Cejudo, J. C., Sotoca, J., Deus, J. y Krupinski, J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, behavior, & immunity-health*, 9(100163), 1-5.
- Arthur, J. M., Forrest, J. C., Boehme, K. W., Kennedy, J. L., Owens, S., Herzog, C., ... y Harville, T. O. (2021). Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PloS one*, 16(9), 1-14.
- Benedet, M. J., y Alejandre, M. A. (1999). *TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.
- Carod-Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70(9), 311-322.
- Cuetos, F., y González-Nosti, M. (2009). *BETA: Batería para la Evaluación de los Trastornos Afásicos*. Madrid: EOS.
- De la Cruz, M. V. (1997). *Test de Copia de una figura compleja. Adaptación española*. Madrid: TEA Ediciones.
- Delgado-Alonso, C., Valles-Salgado, M., Delgado-Álvarez, A., Yus, M., Gómez-Ruiz, N., Jorquera, M., polidura, C., Gil, M. J., Marcos, A., Matías-Guiu, J. y Matias-Guiu, J. A. (2021). *Cognitive dysfunction associated with COVID-19: a comprehensive neuropsychological study*. Research Square. [Cognitive dysfunction associated with COVID-19: a comprehensive neuropsychological study | Research Square](#)
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgoquin, A., Lajoie, L., Dubé, M. y Talbot, P. J. (2020). Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. *Viruses*, 12(1), 14.
- Golden, C. J. (1994). Stroop. *Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.
- Goldstein, M. R., Poland, G. A. y Graeber, A. C. (2020). Does apolipoprotein E genotype predict COVID-19 severity?. *QJM: An International Journal of Medicine*, 113(8), 529-530.
- Guilmette, T. J., Sweet, J. J., Hebben, N., Koltai, D., Mahone, E. M., Spiegler, B. J. ... y Conference Participants. (2020). American Academy of Clinical Neuropsychology consensus conference statement on uniform labeling of performance test scores. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(3), 437-453.
- Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D. y Brown, R. (2020). Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 1-3.
- Inal, J. (2020). Biological Factors Linking ApoE ϵ 4 Variant and Severe COVID-19. *Current atherosclerosis reports*, 22(11), 1-2.

- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S. y Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034.
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. [A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 \(who.int\)](#)
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones evolutivas*. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1. [WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf](#)
- Osterrieth. P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, (30), 206-356.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Úbeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., ... y Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey–Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 371-393.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... y Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 395-411.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., ... y Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 413-429.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Quintana, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., ...y Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 321-341.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, (28),286-340.
- Ritchie, K., Chan, D. y Watermeyer, T. (2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. *Brain communications*, 2(2), 1-5.
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G. y 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.

- Wenting, A., Gruters, A., Van Os, Y., Verstraeten, S., Valentijn, S., Ponds, R. y De Vugt, M. (2020). COVID-19 neurological manifestations and underlying mechanisms: a scoping review. *Frontiers in psychiatry*, 11(860), 1-5.
- Wechsler, D. (2013). *Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV) technical and interpretive manual, version española*. San Antonio, TX: Pearson.
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., ... y Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 18-22.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... y Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.