



Grado en Psicología

Trabajo Fin de Grado presentado

Curso 2020/2021

Convocatoria Junio



Modalidad: Revisión bibliográfica

Título: Implicación del COVID-19 sobre los procesos cognitivos. La importancia de un abordaje desde la neuropsicología

Autor: Nadine Hernández Gil

Tutora: Olga Pellicer Porcar

Elche 20 de mayo de 2021

Índice

1. Resumen.....	página 2
2. Abstract.....	página 3
3. Introducción.....	página 4
3.1. Objetivo general.....	página 6
3.2. Objetivos específicos.....	página 7
4. Método.....	página 7
4.1. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos.....	página 7
5. Resultados.....	página 8
6. Discusión.....	página 15
6.1. Limitaciones.....	página 17
7. Conclusiones.....	página 17
8. Bibliografía.....	página 18
Tabla 1.....	página 8
Tabla 2.....	página 8
Anexo A.....	página 28

1. Resumen

Los conocimientos sobre los efectos del COVID-19 en el rendimiento cognitivo continúan siendo desconocidos, la comparación entre los mecanismos de infección del SARS-Cov-2 con otros coronavirus, apuntan a que el SNC no es ajeno a esta enfermedad. La detección precoz de estas secuelas neuropsicológicas podría modificar los riesgos de un posterior deterioro cognitivo y restaurar la funcionalidad de las personas afectadas por el COVID-19. El objetivo de esta investigación es recopilar estudios que analicen el impacto del COVID-19 a nivel cognitivo. Las principales bases de datos empleadas fueron PubMed, PMC, MedRxiv y Physical Medicine and Rehabilitation, se obtuvo un total de 434 estudios. Esta búsqueda tuvo como resultado la selección de un total de 8 artículos que evaluaban el deterioro cognitivo de los pacientes por COVID-19 pero, también tratan de establecer una relación con respecto a las causas de este déficit neurocognitivo. Los 8 estudios mostraron la presencia de deficiencias neurocognitivas en la atención, MCP, MLP y velocidad de procesamiento.

Palabras Clave: COVID-19, deterioro cognitivo, neuropsicología, procesos cognitivos, SNC.



2. Abstract

Knowledge of the effects of COVID-19 on cognitive performance remains unknown; comparison of the mechanisms of SARS-Cov-2 infection with other coronaviruses suggests that the CNS is not immune to this disease. Early detection of these neuropsychological sequelae could modify the risks of subsequent cognitive impairment and restore the functionality of people affected by COVID-19. The aim of this research is to collect studies analyzing the impact of COVID-19 at the cognitive level. The main databases used were PubMed, PMC, MedRxiv and Physical Medicine and Rehabilitation, a total of 434 studies were obtained. This search resulted in the selection of a total of 8 articles that evaluated the cognitive impairment of patients by COVID-19 but, also try to establish a relationship regarding the causes of this neurocognitive deficit. All 8 studies showed the presence of neurocognitive deficits in attention, MCP, MLP and processing speed.

Keywords: COVID-19, cognitive impairment, neuropsychology, cognitive processes, CNS.



3. Introducción

La enfermedad del COVID-19, hizo sus primeras apariciones a finales del año 2019 en la ciudad de Wuhan, China (Chen X y Yu B, 2020; CDCP, 2020; Li et al., 2020; Wu F et al., 2020). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) declaró la enfermedad por COVID-19 como pandemia mundial.

Esta enfermedad considerada, mayormente, un síndrome respiratorio, ha constituido el núcleo de un amplio número de investigaciones que indican que la infección por el SARS-CoV-2 también compromete otros sistemas y funciones corporales (Priori et al., 2021), concretamente, el Sistema Nervioso Central (SNC), provocando síntomas de índole neurológica (Alonso-Lana, Boada, Marquí y Ruiz, 2020; Ferrarese et al., 2020; Leonardi et al., 2020).

Además de la notificación de signos neurológicos, los psiquiátricos y psicológicos también han tenido cabida en el estudio de los síntomas derivados de la enfermedad por COVID-19. No obstante, los datos sobre las consecuencias de esta enfermedad en las funciones cognitivas aún son escasos (Alemanno et al., 2021).

La afectación del sistema respiratorio y el SNC, han sido consideradas como las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19 (Chen et al., 2020; Wang et al., 2019). Sin embargo, poco se sabe acerca de la transmisión, el organotropismo y la patogénesis del COVID-19, incluidos los mecanismos subyacentes a la insuficiencia cardiorrespiratoria (M. U y Xu B, 2020).

Una reciente revisión, establece las similitudes y diferencias entre el SARS-Cov-2 y el VIH-1, para poder explicar las posibles rutas de neuroinvasión, supuesto mecanismo de neurovirulencia y los factores implicados en las posibles secuelas neuropsicológicas a largo plazo (Levine, Sacktor y Becker, 2020). Sepehrinezhad et al (2020), sostiene que el SARS-Cov-2 es neuroinvasivo y neurovirulento.

Se distinguen dos vías de infección; una vía directa y otra indirecta; con respecto a las causas directas, Desforge et al (2019) propuso dos rutas por las que el coronavirus podía entrar en el SNC, la primera es la ruta hematogena en la cual, los coronavirus entran en el sistema circulatorio a través del epitelio de las vías respiratorias (DijkMan et al., 2013) y después, infectan las células epiteliales de la barrera hematoencefálica (BBB) o la barrera del líquido cefalorraquídeo en el plexo coroideo, o bien, infectan las células mieloides que se trasladan al SNC (Collins, 2002; Desforges et al., 2007; Gu et al., 2005).

En ambos casos, los coronavirus entran en las células uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), donde entran las endosomas y se fusionan las membranas viral y lisosomal (Shang et al., 2020), esta enzima se encuentra en los epitelios de las vías respiratorias, los pulmones, los endotelios vasculares, el riñón y el intestino delgado (Li et al. 2020).

La siguiente, es la ruta retrógrada neuronal, en la cual los virus aprovechan los nervios periféricos, así como los mecanismos de transporte axonal para entrar en el SNC (Dahm et al., 2016; Desforgues et al., 2014). Estos mecanismos podrían ocurrir a través de varios nervios craneales incluyendo el olfativo (Mori, 2015), el trigémino (Lochhead et al., 2019; Lochhead y Thorne, 2012) y el vago (Matsuda et al., 2004; Park et al., 2002).

Con respecto a la vía indirecta, la llamada “tormenta de citoquinas” notificadas en los casos graves de COVID-19 (Mehta et al., 2020), y, puede producir daños en múltiples órganos desencadenando una disfunción hepática y renal y una disfunción cardíaca (South et al., 2020), hecho que puede tener efectos adversos en el funcionamiento cognitivo (Benett y Sauve, 2003; Kurella Tamura et al., 2011; Patel et al., 2015). Además, esta inflamación aguda puede dañar el SNC (Clark y Vissel, 2017).

Sheng et al (2005) revelan que las citoquinas y la PCR desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de las manifestaciones del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS), esta inflamación puede persistir incluso tras la eliminación del virus (Peiris et al., 2003). Chakrabarty et al (2019) han demostrado la relación entre la disfunción cognitiva y la activación de la inflamación.

Múltiples investigaciones han descrito el impacto que tienen las infecciones virales del SNC (Warren-Gash et al., 2019), los procesos inflamatorios (Sartori et al., 2012) y la hipoxia cerebral (McMorris et al., 2017) sobre las funciones cognitivas, desencadenando en un posible deterioro cognitivo transitorio o permanente. Las estructuras cerebrales límbicas, el hipocampo y los ganglios basales, contienen más enzimas involucradas en la respuesta inflamatoria, por ende, el riesgo de desarrollar déficits en procesos neurocognitivos como la memoria, atención y emoción, es aún mayor (Raz y Rodrigue, 2006; Sartori et al., 2012).

Los pacientes que desarrollan el SRAS tienen un mayor riesgo de sufrir hipoxemia cerebral (Hopkins et al., 2020). En este sentido, la mayoría de los pacientes que padecen SARS son intubados y tratados a través de la ventilación mecánica, procedimiento que conlleva una serie de riesgos sustanciales (Hoesch et al., 2020).

Asimismo, es importante destacar el llamado síndrome post-COVID-19, caracterizado por una serie de síntomas que se desarrollan durante o después de la infección por SARS-Cov-2 y pueden persistir hasta más de 12 semanas. El síndrome post-COVID-19 se puede manifestar en problemas de memoria, pérdida de la concentración, niebla cerebral (*brain fog*), trastornos de ansiedad o del estado de ánimo (Shah, Hillman, Hihsmeh y Playford, 2021).

A la vista de todos estos datos, es inevitable cuestionarse la necesidad de realizar un abordaje multidisciplinar, también desde la neuropsicología, ya que constituye una disciplina científica que estudia la relación entre el cerebro y la conducta, en sujetos sanos como los que han sufrido algún tipo de lesión cerebral (Kolb y Whishaw, 2002; Rains, 2003).

Y, recientes pruebas, indican que los pacientes recuperados de la enfermedad del COVID-19, podrían tener un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Heneka, Golenbock, Latz, Morgan y Brown, 2020).

La neuropsicología se interesa en el estudio de los procesos mentales superiores, comúnmente denominados como procesos cognitivos: pensamiento, lenguaje, memoria, atención, percepción, funciones ejecutivas y motricidad (Portellano, 2005).

Como se puede observar en la literatura descrita anteriormente, los conocimientos acerca del impacto de la enfermedad por COVID-19 sobre los procesos cognitivos y secuelas a corto y/o largo plazo son escasos, la mayoría de estudios respaldan la hipótesis de la existencia de disfunciones cognitivas en pacientes que tienen la enfermedad de COVID-19 o han superado la misma.

Este problema de salud pública y de dimensiones épicas supone un considerable reto para el contexto de la neuropsicología, ya que ha de comprender la dinámica cerebral en el sujeto contagiado de COVID-19. Por ello, la identificación de los déficits neuropsicológicos en términos de permanencia, brevedad o posibles secuelas neuropsicológicas, serán visibles en una valoración clínica neuropsicológica y es aquí, de nuevo, lo que radicará en un gran desafío para los profesionales de este campo.

Por lo tanto, a motivación de llevar a cabo esta revisión bibliográfica es recopilar información sobre estudios realizados, que corroboren, tanto la existencia de disfunciones cognitivas como sus manifestaciones en pacientes con COVID-19.

3.1. Objetivo general

Recopilar información acerca de estudios que evidencien la implicación del COVID-19 sobre los procesos cognitivos.

3.2. Objetivos específicos

Determinar cuáles son los procesos cognitivos más afectados por la enfermedad del COVID-19 y los mecanismos de infección del SARS-Cov-2 sobre el SNC.

4. Método

El diseño empleado en el siguiente estudio es una revisión bibliográfica. La búsqueda de la bibliografía se realizó a través de diferentes bases de datos tanto nacionales como internacionales, éstas fueron, MedRxiv, PMC, PubMed y Physical Medicine and Rehabilitation.

El periodo de búsqueda de estos artículos tiene su inicio en noviembre 2020 hasta mayo 2021, con fecha de publicación desde 2020 en adelante, sin restricción de idiomas. Los términos de búsqueda empleados fueron “Neuropsychological Manifestations of COVID-19” y “COVID-19 cognitive deficits”.

Se realizó una primera selección en base a los títulos de los artículos encontrados, seguidamente, se leyeron los resúmenes de los mismos con el fin de seleccionar aquellos que incluyesen estudios que analizaran la implicación del COVID-19 sobre los procesos cognitivos.

Los estudios extraídos incluían, en su mayoría, primer autor, año de publicación, diseño del estudio, distribución por sexos, edad media o rango de edad, pruebas o criterios diagnósticos y resultados relacionados con deficiencias cognitivas. El análisis bibliográfico también incluye referencias extraídas de los estudios seleccionados, siempre que se cumpliera con los criterios de selección establecidos.

4.1. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Para ser incluidos en esta revisión, los estudios debían informar sobre los resultados cognitivos de la infección por SARS-CoV-2. El SARS-Cov-2 debía estar confirmado por la existencia de marcadores biológicos según reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR) o bien, los ensayos de anticuerpos en el torrente

sanguíneo, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) o la prueba rápida de antígeno de COVID-19.

Se excluyeron los estudios de pacientes menores de 17 años, así como publicaciones que no informaban sobre la función cognitiva mediante pruebas médicas fiables (MMSE, SPART, etc.). También se excluyeron artículos en idiomas diferentes del inglés.

En las muestras de cada estudio, se trató de omitir el análisis de datos de aquellos participantes con sospechas o conocimiento de deficiencias cognitivas antes de la infección. Para el análisis se incluyeron, estudios de casos, estudios experimentales y estudios de cohortes.

Además, se excluyeron diseños de estudios o casos individuales de cualquier fuente no primaria con el fin de minimizar los riesgos de recopilación de datos redundantes y el sesgo de publicación.

5. Resultados

En esta revisión se incluyeron un total de 8 estudios que informan sobre la existencia de disfunciones cognitivas asociadas a la infección por SARS-CoV-2. En las siguientes tablas se señalan el número de artículos encontrados y seleccionados entre las bases de datos mencionadas.

Tabla 1

Cadena de búsqueda “Neuropsychological Manifestations of COVID-19”

Bases de datos	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
PubMed	9	1
MedRxiv	31	1
PMC	248	1

Tabla 2

Cadena de búsqueda “COVID-19 cognitive deficits”

Bases de datos	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
Physical Medicine and Rehabilitation	13	1
MedRxiv	133	1

La continua publicación de estudios sobre COVID-19 y la escasez de éstos sobre las secuelas cognitivas, implicó realizar búsquedas sistemáticas en las bases de datos en diferentes momentos, esta búsqueda comenzó en noviembre de 2020 hasta mayo de 2021.

Tras el cribado de títulos y resúmenes, se encontró un total de 434 estudios, de los cuales, 6 cumplieron con los criterios para la evaluación del texto completo, además de 2 estudios encontrados en las listas de referencias. En la Tabla 3 se describen las características de los 8 estudios y pruebas empleadas (véase Anexo A).

- Estudio 1. Roberta Ferrucci (Ferrucci et al., 2021).

Este estudio exploratorio, tuvo como objetivo estudiar la existencia de anomalías cognitivas en pacientes ingresados por COVID-19 en los meses siguientes de recibir el alta hospitalaria (5 meses). También se midió si los síntomas depresivos influían negativamente en el rendimiento cognitivo, la relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado y los niveles de saturación de oxígeno.

Criterios de inclusión: pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 ingresados en unidades no intensivas de los hospitales ASST Santi Paolo e Carlo hospital. Criterios de exclusión: pacientes con deterioro cognitivo global o demencia según la evaluación del MoCa.

Los resultados se organizaron en distintos grupos (sexo, edad, SRAS durante la hospitalización, presencia de hiposmia/disgeusia, déficits cognitivos subjetivos) para así evaluar el impacto de éstos sobre las pruebas neuropsicológicas. No se observaron diferencias relacionadas con el sexo en las pruebas administradas, a excepción de una, centrada en la medición de la atención y la velocidad de procesamiento, en la cual, las puntuaciones más altas se correspondían con las mujeres frente a los hombres ($p=0,017$). Las mujeres informaron con mayor frecuencia de un deterioro del rendimiento cognitivo tras la hospitalización ($p=0,018$).

La edad también fue un determinante en el deterioro cognitivo, siendo el grupo de mayor edad el que obtuvo unas puntuaciones menores en la memoria verbal frente al grupo de mayor edad ($p=0,037$).

Los resultados mostraron que el 60,5% de los pacientes mostraban anomalías cognitivas; el 42% presentaba déficits en la velocidad de procesamiento, el 26,3% en la

memoria verbal a largo plazo y el 10,5% en la memoria verbal inmediata. La memoria visual a largo plazo estaba deteriorada en el 18,4% de los pacientes, y la memoria visual a corto plazo en el 15,8%. Se observaron déficits de fluidez verbal semántica en el 7,9% de los pacientes.

Este estudio también midió la presencia/ausencia de SRAS durante la hospitalización, asociándose el SRAS a una mayor edad y un peor rendimiento de la memoria verbal a largo plazo ($p= 0,07$) y en el recuerdo verbal a largo plazo ($p= 0,027$). Los datos se consideran estadísticamente significativos cuando $p<0,05$.

- Estudio 2. Hetong Zhou (Zhou et al., 2020).

Este estudio caso-control, tuvo como objetivo evaluar las funciones cognitivas en pacientes recuperados por COVID-19 y su relación con los perfiles inflamatorios.

Los criterios de inclusión del grupo experimental fueron: casos que cumplieran con la norma diagnóstica establecida de COVID-19, en el que se da un mínimo de dos veces negativo en las pruebas de ácido nucleico, nivel educativo superior a 9 años (habiendo completado al menos un nivel de educación media inferior), etnia Han, ser diestro, poder completar el test de manera independiente.

Los criterios de exclusión: antecedentes de trastornos mentales o tratamiento actual para enfermedades mentales, enfermedades físicas graves que pudieran interferir en la evaluación, antecedentes de abuso de drogas o drogodependencia, tener pensamientos suicidas graves, mujeres embarazadas o en período de lactancia y por últimos, tener deficiencias auditivas o visuales.

Las evaluaciones neuropsicológicas se administraron entre 2 y 3 semanas después de la infección. Además, se registraron los marcadores inflamatorios para buscar correlaciones con las puntuaciones obtenidas.

El grupo experimental, es decir, los pacientes de COVID-19 mostraron puntuaciones estadísticamente significativas ($p<0,05$) en los ítems que evaluaban la atención sostenida, además, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se correlacionó con el tiempo de reacción del CPT1 ($r= 0,557$, $p= 0,002$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en TMT, SCT o DST. Por lo tanto, estos resultados sostienen la existencia de un deterioro cognitivo en pacientes recuperados por el COVID-19 y, su posible relación con los procesos inflamatorios subyacentes.

- Estudio 3. Abhishek Jaywant (Jaywant et al., 2021).

Este tercer estudio exploratorio, se centró en evaluar la frecuencia, la gravedad y el perfil de la disfunción cognitiva en pacientes por COVID-19 recuperados de una hospitalización prolongada y que requerían una rehabilitación aguda en el hospital, antes del alta médica. También se evaluaron síntomas de depresión mayor y trastornos de ansiedad.

Los criterios de inclusión: pacientes hospitalizados por síntomas agudos de COVID-19 y confirmados como positivos para el SARS-Cov-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), deterioro de la movilidad y/o de las actividades de la vida diaria que precisen el traslado a rehabilitación de pacientes agudos, pero a nivel médico estables, pacientes remitidos a una evaluación neuropsicológica por sospecha de disfunción cognitiva y orientar la planificación de la rehabilitación o bien, del alta, haber completado una subprueba de la herramienta principal de cribado, el Brief Memory and Executive Test (BMET), que los pacientes sean capaces de participar en la evaluación cognitiva.

El 81% de los pacientes exhibieron algún grado de déficit cognitivo, según la evaluación clínica. Asimismo, los resultados más relevantes mostraron que las funciones más afectadas fueron, la atención con un 46%, la orientación con un 61% y la memoria de trabajo con un 57%. La atención dividida no se asoció con la duración la intubación ($r = -0,12$, $p = 0,49$) ni con el tiempo entre la extubación y la evaluación ($r = -0,25$, $p = 0,19$).

Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el deterioro cognitivo y los síntomas depresivos y de ansiedad ($p = 0,34$). Los datos se consideran estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

- Estudio 4. Francesco Negrini (Negrini et al., 2020)

Este estudio sobre una serie de casos, tiene como objetivo informar sobre las características cognitivas y psicológicas de los primeros pacientes con COVID-19 que entran en la fase post-aguda. Además, también pretende conocer si el SRAS puede dar lugar a déficits cognitivos a largo plazo.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes positivos por COVID-19 mediante la prueba PCR, ingresados un mínimo de 30 días, administración de oxigenoterapia con máscara Venturi y terapia farmacológica con hidroxiclороquina (400 mg/día) administrados durante 20 días.

Los criterios de exclusión: pacientes afectados por un accidente isquémico durante la fase aguda de COVID-19.

Los resultados mostraron un deterioro cognitivo global en el 33,3%. Un análisis más detallado reveló que todos estos pacientes tenían puntuaciones bajas en la atención, memoria a corto plazo, praxia constructiva y el lenguaje escrito. Tan solo el 11% mostró un deterioro del funcionamiento ejecutivo; déficits en la conceptualización, la fluidez léxica y la programación motora. Además, los resultados también indicaron que los síntomas de ansiedad no estaban relacionados con el funcionamiento cognitivo.

- Estudio 5. M Almeria (Almeria, Cejudo, Sotoca, Deus y Krupinski, 2020)

Este quinto estudio de cohorte, tuvo como objetivo evaluar el impacto del COVID-19 sobre el rendimiento neurocognitivo, entre 10-35 días tras el alta hospitalaria. También se midió la influencia de los síntomas neurológicos sobre el rendimiento cognitivo.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes positivos por la infección de SARS-Cov-2 mediante la PCR. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con deterioro cognitivo previo y cualquier otra enfermedad del SNC y pacientes con una edad superior a 60 años.

Los resultados mostraron que el 34,3% de pacientes tenían problemas cognitivos. Los pacientes que presentaban síntomas neurológicos como dolor de cabeza, anosmia y disgeusia tenían puntuaciones más bajas en la memoria de trabajo ($p=0,031$, $p=0,031$, $p=0,031$) en comparación con los pacientes sin estos síntomas. Además, los pacientes con dolor de cabeza tenían puntuaciones más bajas en la codificación de la memoria ($p=0,006$), la atención ($p=0,002$), memoria de trabajo ($p=0,037$), velocidad de procesamiento ($p=0,01$), funciones ejecutivas ($p=0,002$, $p=0,018$) y en ICog ($p=0,002$). Los pacientes con disgeusia también tuvieron puntuaciones más bajas en ICog ($p=0,001$).

En caso de los pacientes de la UCI, las puntuaciones fueron inferiores en la función ejecutiva ($p=0,037$), mientras, los pacientes que requerían oxigenoterapia mostraban

puntuaciones más bajas en la memoria verbal ($p= 0,03$), memoria visual ($p= 0,005$), la atención ($p= 0,002$), la memoria de trabajo ($p= 0,036$), la memoria de trabajo compleja ($p= 0,027$), la velocidad de procesamiento ($p= 0,035$, $p= 0,029$), las funciones ejecutivas ($p= 0,009$, $p= 0,014$) y en ICog ($p= 0,01$). Del mismo modo, se registraron puntuaciones en la ansiedad y la depresión del grupo con síntomas neurológicos ($p= 0,047$, $p= 0,008$). Los datos se consideraron significativos cuando $p<0,05$.

- Estudio 6. Federica Alemanno (Alemanno et al., 2021)

Esta investigación de diseño exploratorio, tiene como objetivo investigar el impacto del COVID-19 en las funciones cognitivas de pacientes que se encontraban en la fase subaguda de la enfermedad (10 días después del inicio de los síntomas).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes positivos para el COVID-19, Saturación Arterial de Oxígeno (SatO₂) estable y RR, sin necesidad de asistencia respiratoria o no más de dos l/min, ausencia de fiebre, pacientes con áreas de dependencia según la evaluación FIM y pacientes que se encontraban en la fase subaguda de la enfermedad (entre los 5 y 20 días).

Los criterios de exclusión: pacientes tratados por disfunciones cognitivas, pacientes que estaban bajo los efectos de psicotrópicos antes de su recuperación, pacientes que presentaban encefalitis como consecuencia del COVID-19.

Los datos se clasificaron en 4 grupos en función de la asistencia respiratoria durante la fase aguda: Grupo 1 (G1) (intubación orotraqueal), Grupo 2 (G2) (ventilación no invasiva mediante presión positiva bifásica en las vías respiratorias), Grupo 3 (G3) (máscaras Venturi) y Grupo 4 (G4) (sin oxigenoterapia).

Los resultados mostraron que el G1, G2, G3 y G4, presentaban un 74,2%, 94,4%, 89,6% y 77,8% de déficits cognitivos respectivamente ($p<0,05$). El análisis de ANOVA mostró diferencias entre los grupos ($p= 0,006$). el G1 presentó puntuaciones más altas en comparación con el G3 ($p= 0,005$), especialmente en la MCP ($p= 0,010$), atención ($p= 0,016$), abstracción ($p= 0,024$), MLP ($p= 0,005$) y orientación espacial y temporal ($p= 0,034$).

Este estudio reveló que más del 80% de estos pacientes presentaban déficits cognitivos. Entre el G1 y el G3 se observaron diferencias significativas, las deficiencias cognitivas se referían a la MCP y MLP, las funciones ejecutivas, la abstracción, el lenguaje y la

orientación. Estos datos muestran que los pacientes que recibieron una asistencia respiratoria más agresiva, tenían las funciones cognitivas mejor conservadas en la fase subaguda de la enfermedad. No obstante, este grupo, el G1, era el grupo más joven por lo que las diferencias en el rendimiento cognitivo podrían explicarse por la edad la edad, G2 ($p < 0,006$) y del G3 ($p < 0,006$)

- Estudio 7. M Marcel S. Woo (Woo et al., 2020)

Este séptimo estudio caso-control, tiene como objetivo establecer un sistema de cribado específico para la detección de déficits neurocognitivos en la enfermedad del COVID-19. El primer paso fue conocer la existencia de déficits cognitivos y posteriormente la detección de los posibles predictores de los déficits cognitivos.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que no habían estado en la unidad de cuidados intensivos (UCI), pacientes que tuvieron la enfermedad del COVID-19 en estado leve y moderado según la clasificación WHO (World Health Organization, 2020) y que no habían padecido disfunciones cognitivas tras la recuperación.

El grupo experimental mostró déficits en la MCP ($p = 0,004$), la atención ($p = 0,029$) y concentración/lenguaje ($p = 0,009$) en comparación con el grupo control. No obstante, este estudio no encontró posibles predictores de los déficits cognitivos.

- Estudio 8. Adam Hampshire (Hampshire et al., 2020)

Este estudio exploratorio, tuvo como objetivo determinar si la enfermedad de COVID-19, produce disfunciones cognitivas que persisten en la fase de recuperación.

Los participantes fueron agrupados en 4 grupos: 60 informaron que se les había colocado un respirador, 147 fueron hospitalizados sin ventilador, 176 necesitaron asistencia médica en casa, 3466 tuvieron dificultades respiratorias, pero no recibieron asistencia médica y 92019 manifestaron estar enfermos, pero sin síntomas respiratorios.

Los resultados mostraron que los déficits variaban en función con la gravedad de los síntomas respiratorios. Los déficits afectaban a múltiples dominios cognitivos; los más pronunciados fueron la atención selectiva, la resolución de problemas semánticos, la memoria de trabajo. Además, el subgrupo de pacientes hospitalizados que necesitaron ventilación mecánica demostraron una disminución equivalente a 10 años en el

rendimiento global. Los datos se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,0001$

6. Discusión

Esta revisión que pretende recopilar estudios que respalden las consecuencias de la enfermedad de COVID-19 sobre los procesos cognitivos, cuenta con 8 estudios que afirman que las disfunciones cognitivas, constituyen, en la mayoría de los casos, una de las distintas secuelas que presentan los pacientes recuperados por COVID-19.

Estos resultados, concuerdan con los datos obtenidos actualmente acerca de la presencia de disfunciones cognitivas en pacientes infectados por otros virus; Kanmogne et al (2020), evaluaron los efectos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en una muestra de 347 adultos seropositivos y 395 seronegativos a este virus, los resultados mostraron que los individuos afectados por el VIH, tenían un deterioro de las funciones de la atención, aprendizaje y memoria.

Otro estudio realizado por Mao et al (2020), sugiere que los síntomas neuropsicológicos observados en la fase aguda de la enfermedad de COVID-19, provocan consecuencias fisiopatológicas similares a otras patologías como VIH (Wendelken y Valcour, 2012), la Esclerosis Múltiple (Piras et al., 2003) y la Encefalitis (Van Sonderen et al., 2016), responsables del deterioro cognitivo a corto y largo plazo.

Pero, estos estudios arrojan resultados más interesantes como la mayor frecuencia de déficits cognitivos entre los pacientes que requirieron rehabilitación intensiva hospitalaria (Alemano et al., 2020; Hampshire et al., 2020; Ferrucci et al., 2021). En esta línea, se encuentran varios estudios que establecen una relación entre el uso de la ventilación mecánica y alteraciones en la atención, la memoria, la fluidez verbal, la velocidad de procesamiento y el funcionamiento ejecutivo en el 78% de los pacientes un año después del alta y, aproximadamente, en torno al 50% de los pacientes, estas alteraciones ocasionadas por otros coronavirus, permanecían hasta los dos años (Hopkins et al., 1999, 2005; Mikkelsen et al., 2012).

Asimismo, la hipoxia, la ventilación mecánica, la sedación, el delirio, la inflamación y los eventos cerebrovasculares parecen ser algunos de los principales factores asociados a las secuelas cognitivas (Beach SR et al., 2020; Helms et al., 2020; Romero-Sánchez et

al., 2020; Varatharaj et al., 2020). Arenz et al (2020), estimaron que el 70% de los pacientes críticos por COVID-19, precisaron ventilación mecánica.

Otro estudio sostiene que el SRAS y la ventilación mecánica crónica, están estrechamente relacionados con el posterior deterioro cognitivo y una disfunción ejecutiva, consecuencias que a menudo persisten meses e incluso años tras el alta hospitalaria (Girard et al., 2018; Lahiri, Ely y Sasannejad, 2019). Los hallazgos encontrados en el estudio realizado por Ferrucci et al (2021) respaldan la asociación entre el SRAS y un peor rendimiento cognitivo.

Los resultados actuales parecen relacionar el deterioro neuropsicológico con la duración de la estancia en la UCI en lugar de los posibles efectos del daño directo de la infección por SARS-CoV-2 (Almeria, Cejudo, Sotoca, Deus y Krupinski, 2020; Hampshire et al., 2020; Ferrucci et al., 2020; Woo et al., 2020). Esto es similar a lo que se ha estado observando en los pacientes que experimentan síndrome post-UCI (Inoue et al., 2019).

En este sentido, esta investigación también sostiene que los síntomas neurológicos como los dolores de cabeza, la pérdida del olfato y el gusto, se encuentran relacionados con el deterioro cognitivo en áreas como la atención, la memoria y la función ejecutiva (Almeria, Cejudo, Sotoca, Deus y Krupinski, 2020). Este fenómeno puede explicarse como resultado de la posible capacidad de invasión del COVID-19 en el SNC, tal y como sugieren otros estudios (Mao et al., 2020; Li et al., 2020).

Estudios anteriores indican una correlación significativa entre los niveles de PCR y la fluidez verbal y la función ejecutiva, además la PCR tiene un efecto en el funcionamiento del lóbulo frontal (Vintimilla et al., 2019), como la atención sostenida (Han et al., 2019; Mitko et al., 2019). Zhou et al (2020) apuntan que varios aspectos del deterioro cognitivo podrían estar asociados a la PCR, no obstante, estos hallazgos aún están por demostrar.

No obstante, los conocimientos sobre los efectos de la infección por coronavirus en el cerebro, así como sus consecuencias en relación al funcionamiento cognitivo son escasos (Chan, Ritchie, Watermeyer, 2020; Jaywant et al., 2020).

La evidencia científica, así como los estudios mencionados, dificultan predecir la cronología y severidad con la que se producen estas manifestaciones del SNC, siendo imprescindible realizar más estudios que esclarezcan los factores poblacionales y/o individuales que puedan desencadenar en alteraciones estructurales y funcionales del SNC. Por eso, la realización de una evaluación neuropsicológica puede ser la clave para

determinar la severidad y/o permanencia de estos déficits cognitivos para su posterior tratamiento y restaurar la capacidad funcional del paciente que presenta estas secuelas.

6.1. Limitaciones

Esta revisión presenta algunas limitaciones, en primer lugar, el propio diseño del estudio, así como los escasos recursos a los que se han podido tener acceso revela que tiene menor calidad que otros estudios. Una segunda limitación la constituye el proceso de selección de los estudios y de la revisión bibliográfica, ya que han sido realizados por una única investigadora pudiendo provocar un sesgo del investigador. En este sentido, los propios estudios seleccionados pueden contener sesgos en su realización lo que supone también otra limitación de esta revisión.

Otra limitación es la falta de diversidad de datos con respecto a los estudios seleccionados, algunos poseen una muestra poco representativa o se desconoce si variables individuales podrían estar influyendo en los propios resultados, por lo que no se pueden establecer resultados concluyentes.

7. Conclusiones

Los resultados analizados sostienen que las disfunciones cognitivas forman parte de una de las secuelas de la enfermedad por COVID-19 que, además, permanecen con frecuencia incluso después del alta hospitalaria. El deterioro de la memoria, la velocidad de procesamiento y de la capacidad de concentración parecen ser las disfunciones cognitivas más habituales.

Conocer cuáles son los principales factores de riesgo para el deterioro cognitivo resulta un aspecto clave para predecir en el desenlace y secuelas de esta enfermedad en términos de funcionalidad del paciente post-COVID-19.

Pero, también es importante ir un paso más allá y analizar cuáles son las consecuencias de todas estas deficiencias y su interferencia con el funcionamiento diario de los pacientes. Este aspecto constituye una tarea pendiente de evaluación, que vaticina la necesidad de un abordaje multidisciplinar por parte de todos los profesionales de la salud.

Además, se anima a la realización de estudios futuros que permitan evaluar la progresión a largo plazo de estas alteraciones cognitivas en los pacientes por COVID-19 así como la eficacia de las intervenciones de rehabilitación neuropsicológica.

8. Bibliografía

Alemanno, F., Houdayer, E., Parma, A., Spina, A., Del Forno, A., Scatolini, A., ... & Iannaccone, S. (2021). COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *Plos one*, *16*(2), e0246590.

Almeria, M., Cejudo, J. C., Sotoca, J., Deus, J., & Krupinski, J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, behavior, & immunity-health*, *9*, 100163.

Alonso-Lana, S., Marquié, M., Ruiz, A., & Boada, M. (2020). Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, *12*.

Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015; 43: 495–501

Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323: 1612.

Baig, A. M., & Sanders, E. C. (2020). Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Journal of medical virology*, *92*(10), 1845-1857.

Beach, S. R., Praschan, N. C., Hogan, C., Dotson, S., Merideth, F., Kontos, N., ... & Smith, F. A. (2020). Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *General hospital psychiatry*, *65*, 47-53.

Bennett SJ, Sauve MJ (2003) Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 18(3):219– 242.
<https://doi.org/10.1097/00005082-200307000-00007>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.htm>

Chakrabarty T., Torres I.J., Bond D.J., Yatham L.N. Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. *J. Affect. Disord.* 2019;245:679–685.

Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507- 513.

Chen X, Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. *Global Health Research and Policy.* 2020; 5(1):1-9.

Clark IA, Vissel B (2017) The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge. *Semin Immunopathol* 39(5): 505–516.
<https://doi.org/10.1007/s00281-017-0628-y>

Collins AR (2002) In vitro detection of apoptosis in monocytes/ macrophages infected with human coronavirus. *Clin Diagn Lab Immunol* 9(6):1392–1395.
<https://doi.org/10.1128/cdli.9.6.1392-1395.2002>

Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, Tenenbaum T. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 8562805.

Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, Talbot PJ (2007) Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res* 130(1-2):228–240.
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.06.016>

Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ (2014) Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and

neuropathogenesis. Virus Res 194:145–158.
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>

Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoïn A, Lajoie L, Dube M, Talbot PJ (2019) Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 12(1).
<https://doi.org/10.3390/v1201>

Dijkman R, Jebbink MF, Koekkoek SM, Deijns M, Jonsdottir HR, Molenkamp R, Ieven M, Goossens H, Thiel V, van der Hoek L (2013) Isolation and characterization of current human coronavirus strains in primary human epithelial cell cultures reveal differences in target cell tropism. *J Virol* 87(11):6081–6090. <https://doi.org/10.1128/JVI.03368-12>

Ferrarese, C., Silani, V., Priori, A., Galimberti, S., Agostoni, E., Monaco, S., ... & Italian Society of Neurology (SIN). (2020). An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurological Sciences*, 41, 1355-1359.

Ferrucci, R., Dini, M., Groppo, E., Rosci, C., Reitano, M. R., Bai, F., ... & Priori, A. (2021). Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. *Brain Sciences*, 11(2), 235.

Girard, T. D., Thompson, J. L., Pandharipande, P. P., Brummel, N. E., Jackson, J. C., Patel, M. B., ... & Ely, E. W. (2018). Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine*, 6(3), 213-222.

Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202: 415–24.

Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S., Jolly, A., Grant, J. E., Patrick, F., ... & Mehta, M. A. (2020). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N= 84,285 online study. *MedRxiv*.

Han H.B., Lee K.E., Choi J.H. Functional dissociation of theta oscillations in the frontal and visual cortices and their long-range network during sustained attention. *eNeuro*. 2019;6

Helms, J.; Kremer, S.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Kummerlen, C.; Collange, O.; Boulay, C.; Fafi-Kremer, S.; Ohana, M.; et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 2268–2270.

Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D., & 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.

Hoesch RE, Lin E, Young M, Gottesman RF, Altaweel L, Nyquist PA, Stevens RD (2012) Acute lung injury in critical neurological illness. *Crit Care Med* 40(2):587–593. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182329617>

Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Lohr V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 50–6.

Inoue, S., Hatakeyama, J., Kondo, Y., Hifumi, T., Sakuramoto, H., Kawasaki, T., ... & Nishida, O. (2019). Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute medicine & surgery*, 6(3), 233-246.

Jaywant, A., Vanderlind, W. M., Alexopoulos, G. S., Fridman, C. B., Perlis, R. H., & Gunning, F. M. (2021). Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*, 1-6.

Kanmogne, G. D., Fonsah, J. Y., Umlauf, A., Moul, J., Doh, R. F., Kengne, A. M., ... & Heaton, R. K. (2020). Effects of HIV infection, antiretroviral therapy, and immune status on the speed of information processing and complex motor functions in adult Cameroonians. *Scientific reports*, 10(1), 1-12.

Kolb, B.; Whishaw, I. (2002) *Cerebro y Conducta*. Madrid: Mc Graw Hill

Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe* 2013; 13: 379–93.

Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, Messe SR, Sehgal AR, Kusek J, DeSalvo KB, Cornish-Zirker D, Cohan J, Seliger SL, Chertow GM, Go AS et al (2011) *Clin J Am Soc Nephrol* 6(2):248–256.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02660310>

Leonardi, M., Padovani, A., & McArthur, J. C. (2020). Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *Journal of neurology*, 267, 1573-1576.

Levine, A., Sacktor, N., & Becker, J. T. (2020). Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: lessons learned from 35 years of neuroHIV research. *Journal of neurovirology*, 1-15.

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus- infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

Lochhead JJ, Thorne RG (2012) Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev* 64(7):614–628.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.11.002>

Lochhead JJ, Kellohen KL, Ronaldson PT, Davis TP (2019) Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration. *Sci Rep* 9(1):2621.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-39191-5>

Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020, 77, 683–690.

Matsuda K, Park CH, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, Umemura T (2004) The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Vet Pathol* 41(2): 101–107.
<https://doi.org/10.1354/vp.41-2-101>

- McMorris, T., Hale, B. J., Barwood, M., Costello, J., & Corbett, J. (2017). Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 74, 225-232.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ (2020) H1h Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1307–15.
- Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral invasion at the blood-brain barrier. *Curr Opin Immunol* 2016; 38: 18–23.
- Mitko A., Rothlein D., Poole V., Robinson M., McGlinchey R., DeGutis J. Individual differences in sustained attention are associated with cortical thickness. *Hum. Brain Mapp.* 2019;40:3243–3253
- Mori I (2015) Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain. *Acta Virol* 59(4):338–349. https://doi.org/10.4149/av_2015_04_338
- Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, de Sire A, et al. Neuropsychological features of severe hospitalized COVID-19 patients at clinical stability and clues for post-acute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020. 2020.
- Organización Mundial de la Salud. (2020, Abril) Enfermedad del COVID 19. [Online]. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-forpublic/q-a-coronaviruses>
- Park CH, Ishinaka M, Takada A, Kida H, Kimura T, Ochiai K, Umemura T (2002) The invasion routes of neurovirulent A/Hong Kong/483/97 (H5N1) influenza virus into the central nervous system after respiratory infection in mice. *Arch Virol* 147(7):1425–1436. <https://doi.org/10.1007/s00705-001-0750-x>

Patel AV, Wade JB, Thacker LR, Sterling RK, Siddiqui MS, Stravitz RT, Sanyal AJ, Luketic V, Puri P, Fuchs M, Matherly S, White MB, Unser A, Heuman DM, Bajaj JS (2015) Cognitive reserve is a determinant of health-related quality of life in patients with cirrhosis, independent of covert hepatic encephalopathy and model for endstage liver disease score. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(5):987–991. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.049>

Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., Chan K.S., Hung I.F., Poon L.L. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767–1772.

Piras, M. R., Magnano, I., Canu, E. D. G., Paulus, K. S., Satta, W. M., Soddu, A., ... & Aiello, I. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 878-885.

Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. McGrawHill.

Priori, A.; Baisi, A.; Banderali, G.; Biglioli, F.; Bulfamante, G.; Canevini, M.P.; Cariati, M.; Carugo, S.; Cattaneo, M.; Cerri, A.; et al. The Many Faces of Covid-19 at a Glance: A University Hospital Multidisciplinary Account from Milan, Italy. *Front. Public Health* 2021, 8, 575029

Rains, G.D. (2003) *Principios de Neuropsicología Humana*. México: Mc Graw Hill

Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 730-748.

Ritchie, K., Chan, D., & Watermeyer, T. (2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. *Brain communications*, 2(2), fcaa069.

Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., ... & Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology*, 95(8), e1060-e1070.

- Sasannejad, C., Ely, E. W., & Lahiri, S. (2019). Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Critical care*, 23(1), 1-12.
- Sartori, A.C., Vance, D.E., Slater, L.Z., Crowe, M., 2012. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for health care practice and research. *J. Neurosci. Nurs.* 44 (4), 206. <http://doi:10.1097/JNN.0b013e3182527690>.
- Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: Summary of NICE SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372: n136.
- Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F (2020) Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117(21):11727–11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- Sheng B., Cheng S.K., Lau K.K., Li H.L., Chan E.L. The effects of disease severity, use of corticosteroids and social factors on neuropsychiatric complaints in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients at acute and convalescent phases. *Eur. Psychiatr. : J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 2005;20:236–242.
- Sepehrinezhad, A., Shahbazi, A., & Negah, S. S. (2020). COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *Journal of neurovirology*, 26, 324-329.
- Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care*. 2019;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z.
- Van Sonderen, A., Thijs, R. D., Coenders, E. C., Jiskoot, L. C., Sanchez, E., De Bruijn, M. A., ... & Titulaer, M. J. (2016). Anti-LG11 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 87(14), 1449-1456.
- Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., ... & Plant, G. (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19

in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*, 7(10), 875-882.

Vintimilla R., Hall J., Johnson L., O'Bryant S. The relationship of CRP and cognition in cognitively normal older Mexican Americans: a cross-sectional study of the HABLE cohort. *Medicine*. 2019;98

Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061- 1069.

Warren-Gash, C., Forbes, H. J., Williamson, E., Breuer, J., Hayward, A. C., Mavrodaris, A., ... & Smeeth, L. (2019). Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.

Wendelken, L. A., & Valcour, V. (2012). Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *Journal of neurovirology*, 18(4), 256-263.

Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, Schmiedel S, Addo MM, Gerloff C, Heesen C, Schulze Zur Wiesch J, Friese MA. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2): fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205. PMID: 33376990; PMCID: PMC7717144.

Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265-9.

Xu, B., & Kraemer, M. U. (2020). Open access epidemiological data from the COVID-19 outbreak.

Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res* 2020; 129:98–102.

Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101642.

Anexo A

Tabla 3

Características de los estudios seleccionados

Estudio	Muestra	Diseño	Medición
1. Ferrucci et al (2020)	38 participantes M*: 11; H*: 27 (22-74 años)	Estudio exploratorio	MoCA*, BRB-NT*, SRT-LTS*, SRT-CLTR*, SPART-D*, SDMT*, PASAT-2*, PASAT-3*, WLG*,
2. Zhou et al (2020)	58 participantes M: 22; H: 36 (30-64 años) GC: 29 GE: 29	Estudio caso-control	TMT*, SCT*, CPT*, DST*
3. Jaywant et al (2021)	57 participantes M: 14; H: 43 ($M^* = 64,5$ años, $DT^* = 13,9$)	Estudio exploratorio	BMET
4. Negrini et al (2020)	9 participantes (21-77 años)	Serie de casos	Entrevistas estructuradas, MMSE*, FAB*
5. Almeria, Cejudo, Sotoca, Deus y Krupinski (2020)	35 participantes (24-60 años) GC: 5 GE: 30	Estudio de cohorte	TAVEC*, WMS-IV*, SDMT, NN*, TMT*, ICog*
6. Alemano et al (2021)	87 participantes M: 25; H: 62 G1: 31 ($M = 59,9$ años, $DT = 8,92$)	Estudio exploratorio	MMSE, MoCa, HRSD*, FIM*

	G2: 18 (<i>M</i> =72,61 años, <i>DT</i> = 8,15) G3: 29 (<i>M</i> =73,17 años, <i>DT</i> = 12,19) G4: 4 (<i>M</i> = 62,56 años, <i>DT</i> = 20, 06)		
7. Woo et al (2020)	28 participantes M: 10; H: 8 (17-71 años) GC: 10 GE: 18	Estudio caso-control	TICS-M*, PHQ-9*, Fatigue Assesment Scale.
8. Hampshire et al (2020)	84285 participantes	Estudio exploratorio	GLM*

M*= Mujeres; H= Hombres; M= Media; DT= Desviación típica MoCa= Montreal Cognitive Assessment; BRB-NT= Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests; SRT-LTS= Serial Recall Test Long-Term Storage; SRT-CLTR= Serial Recall Test Consistent Long-Term Retrieval; SRT-D= Serial Recall Test (Delayed Recall); SPART = Spatial Recall Test; SPART-D= Spatial Recall Test (Delayed Recall); SDMT= Symbol-Digit Modalities Test; PASAT= Paced Auditory Serial Addition Test; WLG= Word List Generation; TMT= Trail Making Test; SCT= Sign Coding Test; CPT= Continuous Performance Test; DST= Digital Span Test; MMSE= Mini-Mental State Examination; FAB= Frontal Assessment Battery TAVEC= Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; WMS-IV= Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale -IV, NN= NEURONORMA Project; TMT= Digits forward and Backward, Letter and Numbers, Trail Making Test A and B; ICog= Cognitive Index; HRSD= Hamilton Rating Scale for Depression; FIM= Functional Independence Measure; TICS-M= Modified Telephone Interview for Cognitive Status; PHQ-9= Patient Health Questionnaire-9; GLM= Generalised linear modelling