



Facultad de Psicología

Trabajo de
fin de máster

Modalidad 2:
“Estudio empírico”

Problemas de
memoria en pacientes
con afección posterior
a la COVID-19

Autora del TFM

Ana García Miró

Máster en Psicología General Sanitaria
Año 2023

Trabajo de Fin de Máster presentado en la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Máster en Psicología General Sanitaria

Resumen

INTRODUCCIÓN. La afección posterior a la COVID-19 se caracteriza por la experimentación de sintomatología cognitiva y psicológica tras el periodo de infección aguda, siendo frecuentes los problemas de memoria y concentración, así como la sintomatología ansioso-depresiva. **OBJETIVOS.** Analizar las quejas subjetivas de memoria en pacientes con afección posterior a la COVID-19 y su rendimiento objetivo en función de la sintomatología neurológica durante la infección, y determinar la contribución de variables clínicas y psicopatológicas a estas quejas. **MÉTODO.** Se evaluó el rendimiento cognitivo de 100 personas hospitalizadas por COVID-19, con especial interés en la memoria, y se valoró el estado psicológico, 6 meses después del alta. **RESULTADOS.** Un 43,4% de la muestra manifestó tener problemas de memoria (MFE-30). Sin embargo, no se encontró relación entre estas quejas y su rendimiento objetivo en tests de aprendizaje verbal (MoCA_MIS, FCSRT), ni diferencias en función de la presencia de sintomatología neurológica. No se encontró relación entre las variables clínicas y las quejas de memoria, pero sí entre estas y la sintomatología psicológica. **CONCLUSIONES.** Los datos parecen indicar que las quejas subjetivas de memoria responden al malestar psicológico más que a deterioro de la memoria por daño neural.

Palabras clave:

Afección posterior a la COVID-19, afectación cognitiva, memoria, quejas subjetivas, sintomatología neurológica, psicopatología.

Número de palabras del trabajo: 16.774

Abstract

INTRODUCTION. Post-COVID-19 condition is characterized by the experience of cognitive and psychological symptomatology after the acute infection period, being frequent memory and concentration problems, as well as anxious-depressive symptomatology. *OBJECTIVES.* To analyze subjective memory complaints in patients with post-COVID-19 involvement and their objective performance as a function of neurological symptomatology during infection, and to determine the contribution of clinical and psychopathological variables to these complaints. *METHOD.* The cognitive performance of 100 persons hospitalized for COVID-19 was evaluated, with special interest in memory, and psychological status was assessed, 6 months after discharge. *RESULTS.* A 43.4% of the sample reported having memory problems (MFE-30). However, no relationship was found between these complaints and their objective performance in verbal learning tests (MoCA_MIS, FCSRT), nor differences according to the presence of neurological symptomatology. No relationship was found between clinical variables and memory complaints, but there was a relationship between these and psychological symptomatology. *CONCLUSIONS.* The data seem to indicate that subjective memory complaints respond to psychological distress rather than to memory impairment due to neurological damage.

Keywords:

Post-COVID-19 condition, cognitive impairment, memory, subjective complaints, neurological symptomatology, psychopathology.

Índice

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Índice.....	5
Lista de acrónimos	6
Introducción	7
Método	17
1 Participantes.....	17
2 Instrumentos.....	19
3 Procedimiento	23
4 Análisis	25
Resultados.....	27
1 Funcionamiento cognitivo general.....	27
2 Relación entre quejas subjetivas de memoria y rendimiento objetivo.....	28
3 Sintomatología psicopatológica	34
4 Contribución de las variables clínicas y psicopatológicas a las quejas subjetivas de memoria.....	37
Discusión	39
1 Limitaciones y propuestas futuras	48
Conclusiones	49
Referencias bibliográficas	51
Índice de tablas.....	61

Lista de acrónimos

BSI-18: Inventario Breve de 18 Síntomas (*Brief Symptom Inventory-18*).

FCSRT: Test de Recuerdo Selectivo Libre y con Claves (*Free and Cued Selective Reminding Test*).

IES-R: Escala Revisada de Impacto de Eventos (*Impact of Event Scale-Revised*).

ISG: Índice de Severidad Global del BSI-18.

MFE-30: Cuestionario de Fallos de Memoria en la Vida Diaria (*Memory Failures of Everyday Questionnaire*).

MIS: Índice de Memoria del MoCA (*Memory Index Score*).

MoCA: Test de Evaluación Cognitiva Montreal (*Montreal Cognitive Assessment*).

SN+: con sintomatología neurológica durante el periodo de infección.

SN-: sin sintomatología neurológica durante el periodo de infección.

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático.

Introducción

1 La pandemia de COVID-19

La COVID-19 es la enfermedad causada por la infección del virus SARS-CoV-2, cuyas manifestaciones clínicas principales son fiebre, tos improductiva y disnea (Pinzon et al., 2022). Apareció por primera vez a finales de 2019 en la ciudad de Wuhan (China) y en marzo de 2020 la OMS declaró la situación de pandemia. Desde entonces, se ha extendido por todo el mundo, afectando a más de 676 millones de personas y causando más de 6,8 millones de fallecimientos (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2023). Solo en España se han registrado más de 13,7 millones de contagios y más de 119.000 defunciones debidas a este virus (Ministerio de Sanidad, 2023). Desde su aparición, la incidencia ha ido progresando en forma de olas en las que el número de contagios ha ido variando, a lo que se le suma la aparición de nuevas variantes del virus con distinta sintomatología y gravedad. Al inicio del 2023 los contagios seguían descendiendo, pero todavía se producía una media semanal de 2.133 hospitalizaciones, de las que 169 requerían UCI (datos actualizados a 10 de marzo de 2023). El 4 de mayo de este mismo año, tras la decimoquinta reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional sobre la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19), la OMS ha declarado el fin de la emergencia sanitaria, de forma que la COVID-19 pasa a ser considerada un problema de salud establecido y persistente que ya no constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (OMS, 2023).

1.1. Etiopatogenia de la COVID-19

En cuanto a la naturaleza del virus, dentro de los 4 géneros de coronavirus identificados (α , β , γ , δ), el SARS-CoV-2 forma parte del grupo β y posee una estructura molecular similar a la de los coronavirus SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus*) y MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome-Corona Virus*) (Abarca et al., 2021), ambos causantes de graves síndromes respiratorios. Tras la infección por este virus, los primeros síntomas suelen aparecer en un plazo de 5-6 días, habitualmente con una intensidad leve o moderada, siendo los más característicos fiebre, tos, cansancio y pérdida del gusto o el olfato (WHO, 2023). Sin embargo, el cuadro clínico puede variar de una persona a otra tanto en duración como en gravedad, apareciendo otros síntomas como dolor de cabeza o de garganta, molestias o dolores, o disnea.

1.2. Mecanismos de acción

Respecto a los mecanismos de acción de la COVID-19, el SARS-CoV-2 emplea la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2) para introducirse en las células. Esto es debido a que posee una proteína llamada espiga o proteína S, que reconoce a la ECA-2 como su receptor. La ECA2 es una proteína de la membrana plasmática que se expresa principalmente en las células alveolares; por lo tanto, el neumocito tipo II del alveolo es la principal célula afectada por este virus en el pulmón, lugar donde inicia su replicación, lo que ocasionaría dificultad respiratoria y aumento en la mortalidad (Ramírez y Flores-Soto, 2020). Sin embargo, la ECA-2 se encuentra en otros tejidos tales como las células epiteliales del intestino delgado, las arterias coronarias y las neuronas del sistema nervioso central, de ahí la relevancia neuropsicológica. Así, tras replicarse en el neumocito tipo II, el virus se propaga por el sistema circulatorio infectando otros órganos que expresan ECA-2, lo que puede llegar a generar un fallo multiorgánico (Abarca et al., 2021).

Además, se está estudiando otro posible receptor para este virus, la glicoproteína transmembrana denominada NRP1 (neuropilina 1), cuya ubicación principal se encuentra en las células endoteliales del tejido nervioso, lo que, según Abarca et al. (2021) sería una posible explicación de los fenómenos neurológicos de los que se ha informado en relación con la COVID-19.

2 Afección posterior a la COVID-19

A medida que ha ido avanzando la pandemia se ha observado que algunos pacientes, tras haber superado el periodo de infección aguda, siguen experimentando síntomas tanto físicos como cognitivos. En su metaanálisis, Ceban et al. (2022) recogen que aproximadamente un 80% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 pueden llegar a experimentar secuelas post-COVID, y que estas secuelas aparecen en más de un 30% de los afectados incluso siendo asintomáticos durante el periodo de infección. Por otro lado, la OMS (2021) plantea que entre un 10% y un 15% de las personas que desarrollan COVID-19 experimentan efectos a medio y largo plazo tras recuperarse de la enfermedad inicial. Pese a que el porcentaje de afectados es variable en función de la fuente que se consulte, se hace manifiesto el hecho de que una parte de la población sigue presentando secuelas tras haberse recuperado de la infección. Además, cabe mencionar que previamente han sido descritos síndromes postinfecciosos en supervivientes de otros coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV (Carod-Artal, 2021), con secuelas que incluyen fatiga, dolor musculoesquelético, dificultades neurocognitivas y alteraciones del estado de ánimo (López-Sampalo et al., 2022).

Estos datos, junto con los avances médicos que han producido un descenso considerable en el número de hospitalizaciones y defunciones, precipitan un cambio en la dirección de las investigaciones, desplazando el foco de atención de la sintomatología presente durante la fase aguda a la fase post-aguda.

En este contexto, en octubre de 2021 la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) define la afección posterior a la COVID-19 o “COVID de larga duración” como una condición que:

“ocurre en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses después del inicio de la COVID-19 con síntomas que duran al menos 2 meses y no se pueden explicar por un diagnóstico alternativo. Los síntomas comunes incluyen fatiga, dificultad para respirar, disfunción cognitiva, pero también otros que por lo general tienen un impacto en el funcionamiento cotidiano. Los síntomas pueden ser de nueva aparición, después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19, o persistir desde la

enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o recaer con el tiempo. Puede aplicarse una definición distinta a los niños”. (WHO, 2021)

Rodríguez (2021) destaca los siguientes aspectos básicos en relación con la definición de la afección posterior a la COVID-19:

- Persistencia de los síntomas más allá de las 4-12 semanas tras el contagio por SARS-CoV-2.
- Diagnóstico por prueba de detección de infección activa para COVID-19 en la fase aguda de la COVID-19, cuando ésta ha estado accesible, o diagnóstico clínico en el resto de las circunstancias.
- Presentación independiente de la gravedad de la fase aguda de la COVID-19, su sintomatología no es fruto de las secuelas de la enfermedad aguda.
- Inexistencia de periodo de curación de la fase aguda (no post-COVID).
- Distribución en todas las edades, incluso en edad pediátrica, con predominio en la mediana edad.
- Presencia en ambos sexos, con predominio en las mujeres.
- Frecuente fluctuación de los síntomas y/o curso clínico en forma de brotes.
- Inexistencia de explicación por una enfermedad subyacente alternativa.

2.1. Etiopatogenia

Se sabe que los coronavirus pueden eludir la respuesta inmunitaria, diseminándose hacia células distintas de las del tracto respiratorio, y han mostrado capacidad para ser neuroinvasivos (Biagianti et al., 2022). Además, teniendo en cuenta el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la afección posterior a la COVID-19, es probable que el origen de esta patología sea multifactorial. En esta línea, Carod-Artal (2021) recoge distintas hipótesis que pretenden explicar la aparición de nuevos síntomas y la fluctuación de estos en pacientes con COVID-19 de larga duración:

- a) la presencia de una respuesta inmunitaria defectuosa por parte del huésped, que favorecería la replicación vírica por un tiempo más prolongado;
- b) la existencia de un

daño sistémico secundario a una respuesta inflamatoria excesiva o a una alteración del sistema inmunitario (síndrome de la tormenta de citocinas); c) la presencia de secuelas físicas (deterioro físico) o mentales/psicosociales (ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático, efectos del confinamiento o aislamiento social), y, más improbable, d) la reinfección por la misma o por una variante diferente del SARS-CoV-2. (Carod-Artal, 2021)

Por el momento, los datos parecen respaldar la hipótesis de la tormenta de citocinas o hipercitocinemia como la causante de las alteraciones neurológicas y síntomas físicos que se observan en estos pacientes a largo plazo. Esta hipótesis plantea la existencia de un daño sistémico secundario a una respuesta inflamatoria excesiva o a una alteración del sistema inmunitario (síndrome de la tormenta de citocinas) (Carod-Artal, 2021). En este sentido, “se ha postulado que la principal causa de las alteraciones neurológicas en la COVID-19 no es la acción directa del virus, sino las alteraciones sistémicas producidas por el estado inflamatorio y la hipercoagulabilidad” (Hernando, 2021), que afecta tanto al sistema vascular cerebral como a la barrera hematoencefálica.

De este modo, tras la infección por COVID-19, la replicación y exocitosis viral en las células del pulmón produce un aumento de permeabilidad vascular, permitiendo la infiltración de linfocitos. Esto desencadena la liberación masiva de distintas células inmunitarias como las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias, dentro de las cuales la principal mediadora es la interleucina-6 (IL-6). A su vez, este fenómeno estimulará a las células inmunes para tratar de contrarrestar la replicación viral, desarrollando lo que se conoce como tormenta de citocinas o síndrome de liberación de citocinas, potenciándose la actividad inflamatoria y procoagulante (Abarca et al., 2021). Este síndrome de liberación de citocinas es, por tanto, una reacción del sistema inmunitario ante un agente patógeno, en el que se produce una retroalimentación positiva entre las citocinas y las células inmunitarias, con un elevado número de citocinas (Pedroso, 2021). Este estado proinflamatorio inducido por las citocinas produce una amplia gama de manifestaciones clínicas, pudiendo surgir lesiones desmielinizantes (Matar-Khalil, 2022).

2.2. Principales síntomas

Aunque todavía no se dispone de información concluyente acerca de todos los efectos posibles de la afección posterior a la COVID-19 sobre la salud de las personas, sí existe

consenso con respecto a que se trata de una afectación multiorgánica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas (Gallegos y Caycho-Rodríguez, 2022). En esta línea, Michelen et al. (2021) refieren que los síntomas de la afección posterior a la COVID-19 están pobremente definidos y que los propios pacientes los describen como una enfermedad fluctuante con síntomas dispares. Además, debe tenerse en cuenta que se trata de una problemática relativamente reciente, y son pocos los estudios que incluyan datos pasados más de 6 meses tras la infección, por lo que todavía no se cuenta con información suficiente sobre las repercusiones a largo plazo.

Por el momento, la OMS (2021) recoge que entre los síntomas más comunes se encuentran la disnea o dificultad respiratoria; la tos persistente; la fiebre; la pérdida del olfato o del gusto; el dolor torácico; las mialgias o dolores musculares; la fatiga; los problemas de memoria, concentración o sueño; la dificultad para hablar y la sintomatología ansioso-depresiva. A este listado de síntomas, autores como Cairoli (2021) y Jennings et al. (2022) añaden otros como: cefalea, artralgias, diarrea y, lo que se ha dado en llamar, «niebla mental»; todos ellos fluctuantes y heterogéneos en características e intensidad. López-Sampalo et al. (2022) apuntan que se han descrito más de 200 síntomas y que entre los más comunes a largo plazo encuentran la fatiga (52%), los síntomas cardiorrespiratorios (30-42%) y los síntomas neurológicos (40%).

A partir de la clasificación que realiza el NICE (2021), Carod-Artal (2021) elabora una clasificación de los síntomas de la afección posterior a la COVID-19 agrupándolos en cinco sistemas: síntomas respiratorios, síntomas cardiovasculares, síntomas gastrointestinales, síntomas sistémicos y síntomas neurológicos. Centrándonos en este último grupo, este autor diferencia entre los síntomas psiquiátricos, donde incluye la ansiedad y la depresión, y los síntomas cognitivos, donde destacan los problemas de memoria y concentración y la “niebla mental”. Además, incluye otros síntomas como la cefalea, el mareo, los trastornos del sueño y el dolor muscular. En este caso, Carod-Artal (2021) contempla la fatiga, el dolor y las artalgias como síntomas sistémicos y no neurológicos.

Este conjunto de síntomas tanto físicos como cognitivos producen un impacto funcional significativo en la vida de las personas que los padecen (García-Molina et al., 2022). Así lo indica la OMS (2021), donde se contempla que aquellas personas con COVID-19 de larga duración pueden experimentar dificultades para desenvolverse en la vida cotidiana, interfiriendo esto en áreas como el trabajo o las tareas domésticas. Sin embargo, tal

y como se venía apuntando, los datos sugieren que los síntomas no siguen una distribución homogénea en la población afectada, de forma que varía tanto su presencia como su prevalencia.

2.3. Afectación cognitiva

Junto con la fatiga, que se encuentra en aproximadamente el 44% de pacientes con COVID-19 de larga duración (Jennings et al., 2021), estas personas manifiestan quejas subjetivas relacionadas con alteraciones cognitivas. Así mismo, entre los supervivientes de la COVID-19 son frecuentes las quejas relacionadas con problemas de salud mental (Han, 2022).

Existen estudios que se centran en evaluar de forma global el rendimiento cognitivo de los pacientes que han pasado la COVID-19 utilizando pruebas de cribado cognitivo. En su revisión sistemática, Biaginati et al. (2022) recogen los hallazgos de distintas investigaciones en las que se observa que existe alteración del rendimiento cognitivo en aquellos pacientes que han pasado la infección, con un porcentaje variable en función del estudio, y que las alteraciones cognitivas encontradas son mayores en aquellos pacientes que pasaron la COVID-19 con síntomas leves o moderados que aquellos graves. Además, se observa una disminución de la prevalencia de estas alteraciones a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde la infección.

Siguiendo esta línea, Pinzon et al (2022) centran su análisis sistemático y metaanálisis en las manifestaciones neurológicas que persisten en aquellas personas que han superado la COVID-19. Tras analizar un total de 36 estudios (9944 participantes), estos autores concluyen que los síntomas neurológicos son habituales en aquellas personas con afección posterior a la COVID-19, siendo de nuevo la fatiga el síntoma más prevalente, seguido de alteraciones cognitivas. Sin embargo, en la mayoría de los estudios el seguimiento de los pacientes no fue superior a 6 meses, encontrando mayor prevalencia de síntomas de COVID-19 de larga duración durante los primeros meses tras el alta.

Aquellos estudios que centran su investigación en las alteraciones neuropsicológicas que persisten a largo plazo tras la infección, sugieren que ésta provoca déficits en atención, concentración, velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas, así como alteraciones lingüísticas en forma de anomia (García-Molina et al., 2022). Estas alteraciones se observan aproximadamente en el 15-20% de los pacientes afectados (Jennings et al.,

2021), aunque tal y como recogen Ceban et al. (2022) en su metaanálisis, la prevalencia varía en función de la metodología utilizada para su evaluación, siendo las medidas objetivas aquellas que detectan una mayor presencia de alteraciones cognitivas.

Biagiante et al. (2022), en su revisión sistemática (19 artículos, 1.197 sujetos) encuentran que los dominios cognitivos más frecuentemente deteriorados son las funciones ejecutivas, la atención y la memoria. Por otro lado, en su revisión sistemática y metaanálisis (18 artículos, 8.591 sujetos hospitalizados y no hospitalizados), Han et al. (2022) recogen que, entre los síntomas más prevalentes registrados tras un año de seguimiento, las principales alteraciones cognitivas afectan a la capacidad de atención y la memoria. Estos autores encuentran que, pasados más de 12 meses de la infección, entre las alteraciones cognitivas más habituales se encuentran las pérdidas de memoria u olvidos (19%, IC 95%: 7–31) y problemas de concentración (18%, IC 95%: 2–35) (Han et al., 2022).

Ampliando el foco de análisis, Badenoch et al. (2021) realizan una revisión sistemática y metaanálisis centrándose en las alteraciones neuropsiquiátricas más prevalentes en pacientes que han superado la COVID-19, encontrando como síntoma más prevalente la alteración del sueño, seguido por la fatiga, deterioro cognitivo, ansiedad y estrés postraumático. Estos autores no encontraron diferencias significativas de prevalencia en función de la gravedad de la infección, la duración del seguimiento o el hecho de haber sido hospitalizado o no. Sin embargo, Han et al. (2022) sí recogen que la evidencia actual sugiere que aquellas personas cuyos síntomas al inicio de la infección fueron más graves presentan más probabilidades de sufrir secuelas un año después de la infección.

2.4. Afección posterior a la COVID-19 y trastorno de estrés postraumático

El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT por sus siglas) es un trastorno mental recogido en el DSM 5 dentro de los Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés. Se manifiesta tras la exposición directa propia o de un ser cercano a situaciones que han sido excepcionalmente amenazantes o terroríficas, y se caracteriza por el recuerdo y reexperimentación constante de este suceso (APA, 2014). Las características de la crisis sanitaria mundial causada por la pandemia de la COVID-19, es decir, el elevado número de contagios y la alta mortalidad, el confinamiento y las restricciones impuestas, el desconocimiento inicial acerca de la evolución de la situación, etc., pueden llevar a la

vivencia del suceso como un hecho traumático, lo cual puede conducir al desarrollo de este trastorno (Becerra-Canales et al., 2022; Bourmistrova et al., 2022; Yunitri et al., 2022).

Según recogen Badenoch et al. (2021), en la literatura científica centrada en las alteraciones psicológicas presentes tras la COVID-19 se sugiere morbilidad psiquiátrica específica para la depresión, ansiedad y estrés postraumático en la COVID-19. En esta línea, Yunitri et al. (2022) indican que aquellas personas que hayan pasado la COVID-19 pueden experimentar sentimientos de trauma debido, por una parte, a la hospitalización y a la propia enfermedad, pero también por la estigmatización de familiares y amigos tras recuperarse o salir de la cuarentena debido a la naturaleza viral del brote.

Tras analizar un total de 51 estudios (n = 1.8917 sujetos) en busca de las alteraciones neuropsiquiátricas más prevalentes en pacientes que han pasado la COVID-19, Badenoch et al. (2021) encontraron que el TEPT se encuentra entre los más frecuentes [15,7% (9,9–24,1%)].

Además, en su revisión sistemática, en la que se incluyen un total de 33 artículos (6.743 participantes), Bourmistrova et al. (2022) tras analizar los efectos a largo plazo de la COVID-19 en la salud mental de las personas que han pasado la infección, encuentran una prevalencia similar de TEPT, ansiedad y depresión. Los datos analizados ponen de manifiesto que existe una mayor prevalencia en aquellos pacientes que pasaron la infección con sintomatología grave (19% de 200 sujetos), que aquellos con sintomatología leve (17,68% de 3.405 sujetos), y que la prevalencia en aquellas cohortes seguidas durante más de tres meses era mayor que la de cohortes con un seguimiento inferior a tres meses (18,99% y 12,19% respectivamente). Estos autores también encontraron que aquellos pacientes con antecedentes psiquiátricos tenían mayor probabilidad de desarrollar estos trastornos. Sin embargo, los datos fueron en su mayoría recogidos entre 1 y 6 meses tras la infección por lo que, de nuevo, no existe información a largo plazo.

Al compararlo con las anteriores epidemias de MERS y SARS, Bourmistrova et al. (2022) encontraron que la prevalencia de TEPT, al igual que la de ansiedad y depresión, es menor, aunque al interpretar estos datos debe tenerse en cuenta que los datos recogidos con respecto a la COVID-19 son todavía muy recientes.

A pesar de que en la literatura científica se resalta la posibilidad de desarrollar TEPT tras la infección por COVID-19, son pocas las investigaciones que ponen el foco en el estudio

de este trastorno en población con afección posterior a la COVID-19, centrándose principalmente en la sintomatología ansioso-depresiva.

3 Objetivos

Teniendo en cuenta las quejas subjetivas de los pacientes con afección posterior a la COVID-19 con respecto a problemas de memoria, así como la evidencia científica que señala la existencia de alteraciones neuropsicológicas y las alteraciones en el bienestar psicológico de esta población, los objetivos del presente trabajo son:

- a) analizar el funcionamiento cognitivo general de la muestra y estudiar si guarda relación con la presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección.
- b) describir las quejas subjetivas de memoria que manifiestan los pacientes con afección posterior a la COVID-19 y analizar la relación con el rendimiento objetivo en pruebas de memoria-aprendizaje.
- c) analizar la presencia de sintomatología psicopatológica en la muestra y describir la sintomatología compatible con TEPT.
- d) determinar la contribución de las variables clínicas y psicopatológicas (ansiedad, depresión, estrés postraumático) a las quejas subjetivas de memoria que presentan las personas con afección posterior a la COVID-19.

Método

1 Participantes

Para la selección de participantes en el estudio se utilizó como criterio de inclusión haber estado hospitalizado por COVID-19, con diagnóstico confirmado mediante prueba de detección de infección activa para COVID-19, y tener entre 18 y 60 años en el momento de la hospitalización. Se excluyeron del estudio aquellos participantes que cumplían alguno de los siguientes criterios: a) padecer patologías previas neurológicas o psiquiátricas neuropsicológicamente relevantes (tales como enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cerebrovasculares, tumores, traumatismo craneoencefálico, etc.); b) abuso/dependencia de drogas o consumo de fármacos con efectos relevantes sobre la cognición (antipsicóticos, antiepilépticos, etc.); c) padecer déficits sensoriales o motores incompatibles con la realización de las pruebas.

La muestra final evaluada estuvo compuesta por un total de 100 sujetos de ambos sexos, 49 mujeres y 51 hombres, con edades comprendidas entre ≥ 25 y ≤ 61 años, ($M = 50,46$; $DT = 7,21$). En cuanto a los datos sociodemográficos de la muestra (Tabla 1), los años de escolarización oscilan entre ≥ 7 y ≤ 18 ($M = 12,15$; $DT = 3,50$), es decir, existen personas que únicamente completaron la educación básica obligatoria, mientras que otras cursaron estudios secundarios o superiores; todos tenían como lengua materna el castellano o gallego; y el 95% de la muestra eran personas diestras.

Tabla 1*Variables sociodemográficas de la muestra total y en función del sexo*

	Mujeres	Hombres	Total
Edad	49,80 ±8,04	51,1 ±6,33	50,46 ±7,21
	25-61	34-60	25-61
Años de escolaridad	12,35 ±3,44	11,96 ±3,59	12,15 ±3,50
	8-18	7-18	7-18

Respecto a las características clínicas de la muestra (Tabla 2), todos los sujetos estuvieron hospitalizados por COVID-19. Los días de hospitalización oscilan entre 1 y 40 ($M = 9,44$; $DT = 7,20$). En cuanto a los datos médicos obtenidos a través de la plataforma del IANUS, el 14% requirió ingreso en UCI, donde permanecieron entre 3 y 19 días ($M = 10,14$; $DT = 4,55$). Del total de la muestra, el 56% experimentó sintomatología neurológica durante el momento de la infección (SN+), con una prevalencia similar de cefalea e hiposmia y/o ageusia (32%), siendo los mareos el síntoma menos frecuente (15%). Además, hubo un alto porcentaje de diagnósticos de neumonía (74%) y gran parte de la muestra requirió de un tratamiento con oxígeno adicional para respirar, ya sea con suplemento de oxígeno (terapia con oxígeno) (76%) o con ventilación mecánica invasiva (13%). Las evaluaciones se llevaron a cabo entre el 14 de enero de 2021 y el 23 de febrero de 2023, y todas se realizaron a los 9 meses tras la infección por COVID-19.

Por otro lado, en el 16,3% de los casos existía psicopatología previa, y un 15,3% había consumido psicofármacos alguna vez a lo largo de su vida. Cabe mencionar que estos datos se obtuvieron a través del IANUS, donde se registra el historial médico completo de cada paciente; por lo tanto, estos datos hacen referencia a la historia previa, no al momento de hospitalización.

En ningún caso constaba historia familiar de demencia en familiares de primer grado ni existían antecedentes de problemas de memoria registrados en el historial médico. Sin embargo, en las preguntas de cribado realizadas durante la evaluación, 8 personas manifestaron haber notado problemas previos de memoria y 2 de estas indicaron haber consultado al médico por estos problemas antes de la infección por COVID-19.

Tabla 2*Variables clínicas de la muestra total y en función del sexo por frecuencias (% y n)*

	Mujeres	Varones	Total
Ingreso en UCI	14,3% (7)	13,7% (7)	14% (14)
Neumonía	67,3% (33)	80,4% (41)	74,7% (74)
Terapia con oxígeno	73,5% (36)	78,4% (40)	76% (76)
Ventilación mecánica invasiva	12,2% (6)	13,7% (7)	13% (13)
Sintomatología neurológica	51% (25)	60,8% (31)	56% (56)
<i>Cefalea</i>	37,7% (18)	27,5% (14)	32% (32)
<i>Mareos</i>	10,2% (5)	19,6% (10)	15% (15)
<i>Hiposmia y/o ageusia</i>	26,5% (13)	37,3% (19)	32% (32)
Psicopatología previa	25% (12)	7,8% (4)	16,3% (16)
Consumo de psicofármacos	26,5 (13)	3,9% (2)	15,3% (15)
Historia familiar demencia	0	0	0

2 Instrumentos

Para la realización de la evaluación neuropsicológica se administró la Versión 3.0 del protocolo de investigación del proyecto “Estado neurocognitivo tras la recuperación de la COVID-19 (Neurocog-COVID19)”, diseñado por M. Corral. Este protocolo cuenta con dos versiones paralelas que se administran en diferentes momentos temporales tras haber superado la infección por COVID-19.

Las pruebas incluidas en el protocolo son: el Cuestionario de Fallos de Memoria en la Vida Diaria (MFE-30) de Sunderland, et al., (1984, adaptación española de Lozaya-Delgado et al., 2012), para la evaluación de los olvidos cotidianos y las quejas subjetivas de memoria; el Test de Evaluación Cognitiva Montreal (*Montreal Cognitive Assessment - MoCA*) de Nasreddine et al., (2005), para la evaluación del estado cognitivo general; el Test de Fluidez Verbal (P y Animales / F y Frutas y Verduras), para la evaluación de la fluidez semántica; el Test de la Figura Compleja de Rey (FCR) Copia y Memoria Inmediata, para la evaluación de las habilidades visoconstructivas y las funciones ejecutivas, así como de la memoria visual inmediata; el Test de recuerdo selectivo libre y con claves (*Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT*) de Buschke (1984), para la evaluación del aprendizaje y memoria

auditivo-verbal; el Subtest de Clave de Números de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III (WAIS-III), para la evaluación de la atención y la velocidad de procesamiento; el Subtest de Dígitos (directos e inversos) de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III (WAIS-III), para la evaluación del *span* atencional y la memoria de trabajo; la prueba de Juicio de Orientación de Líneas (JOL) de Benton et al., (1983), Forma V, para la evaluación de la percepción visoespacial; el Inventario Breve de 18 Síntomas (BSI-18) de Derogatis (2001), para el cribado de psicopatología; la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS-5) de Fischer (1999), para la evaluación de la fatiga; la Escala Revisada de Impacto de Eventos (IES-R) de Horowitz et al., (1979, adaptación española de Báguena et al., 2001), para la evaluación del estrés postraumático; la Escala de Calidad de Vida WHOQOL-BREF (Lucas R. Versión española del WHOQOL, OMS), para la evaluación de la calidad de vida; y el Inventario Breve de los Cinco Grandes (BFI-2-S) de Soto y John (2017), para la evaluación de la personalidad.

A continuación, se describen en detalle las diferentes pruebas incluidas en el protocolo utilizadas para responder a los objetivos de este trabajo.

El MoCA es una prueba breve, que requiere aproximadamente 10-15 minutos para su administración, diseñada para detectar disfunción cognitiva leve. Evalúa las siguientes áreas: atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, visoconstrucción, cálculo y orientación. La prueba cuenta con distintas versiones alternativas con la intención de disminuir los posibles efectos de aprendizaje cuando se utiliza de manera repetida en una misma persona. La puntuación máxima es de 30 puntos y el punto de corte se sitúa en una puntuación igual o superior a 26. Hasta el momento, este instrumento ha sido la prueba de cribado más utilizada para evaluar déficits cognitivos en población con afección posterior a la COVID-19, ya que ha demostrado tener mayor sensibilidad para la detección de déficit cognitivo leve en esta población (Biagianti et al., 2022).

Respecto a las propiedades psicométricas del test, cuenta con aceptable consistencia interna (α de Cronbach = 0,76). Además, los resultados son fiables en el tiempo con una fiabilidad test-retest de 0,921 y una fiabilidad inter-examinadores de 0,914 (Blanco-Campal et al., 2019).

El MoCA incluye una breve tarea de memoria que consiste en el aprendizaje de una lista de 5 palabras, que se lee dos veces al paciente, y este debe repetir. Más adelante se le

pide al paciente que diga todas aquellas palabras que recuerda (recuerdo diferido libre). En el caso de que no las evoque todas, en primer lugar, se ofrecen claves para facilitar el recuerdo de las palabras; si aun así todavía quedan palabras por recordar, se pasa a la fase de reconocimiento, en la que el paciente debe escoger entre tres opciones cuál es la palabra que tenía que memorizar previamente. Por ello, una puntuación de 5 en la fase de recuerdo diferido libre (RD_Libre) indicaría un recuerdo completo, y puntuaciones mayores en el recuerdo diferido con claves (RD_Claves) y en el reconocimiento (RD_Reconocimiento) indicarían dificultades en la recuperación de la información o el aprendizaje.

Otra medida que se extrae de esta prueba y que refleja el rendimiento en memoria es el Índice de Memoria (*Memory Index Score*, MIS), que se obtiene a partir de la suma de las palabras correctas en el recuerdo libre demorado (donde cada palabra correcta equivale a 3 puntos), en el recuerdo con claves (donde cada palabra correcta equivale a 2 puntos) y en el reconocimiento (donde cada palabra correcta equivale a 1 punto), siendo el máximo posible 15 y el mínimo 0, en el caso de que la persona sea incapaz de reconocer ninguna palabra. Tal y como indican Kessels et al. (2022), pese a ser una medida de cribado, el MIS ofrece información relevante sobre los procesos mnésicos en personas con déficit cognitivo o posibles problemas de memoria.

El MFE-30 es un cuestionario autoadministrado utilizado para evaluar los olvidos cotidianos. Las distintas categorías de olvidos que recoge son “hablar, leer y escribir”, “nombres y caras”, “acciones” y “aprender cosas nuevas” (Montejo et al., 2014). Está compuesto por 30 ítems que se responden mediante una escala Likert con 5 opciones de respuesta: 0-Nunca o casi nunca; 1-Pocas veces; 2-A veces sí, a veces no; 3-Muchas veces; 4-Siempre o casi siempre. Se emplean dos procedimientos para la valoración del rendimiento. Por un lado, a partir de la puntuación total se establecen cuatro categorías o niveles de funcionamiento: <8, funcionamiento mnésico óptimo; 8-35, funcionamiento normal con fallos de memoria poco significativos, sin influencia en el desempeño cotidiano; 36-50, deterioro en la función mnésica, con alguna repercusión en la actividad diaria; >50, deterioro mnésico moderado o grave, con mayor impacto en su funcionamiento cotidiano. Por otro lado, a partir de la suma de las dos categorías superiores de frecuencia de los síntomas (3-“Muchas veces” y 4-“Siempre o casi siempre” se establecen los siguientes niveles de funcionamiento: 0, funcionamiento mnésico óptimo; 1-4, funcionamiento mnésico normal; 5-8, déficit mnésico de intensidad leve; ≥ 9 , deterioro mnésico moderado o grave.

En cuanto a las propiedades psicométricas, el cuestionario cuenta con apropiada consistencia interna (α de Cronbach = 0,93) y correlaciones ítem-test superiores a $r = 0,3$, lo que respalda la capacidad discriminativa de todos ellos (Lozaya-Delgado et al., 2012). Los autores concluyen que se trata de un inventario unifactorial de síntomas que valora un único constructo al que denominan “quejas cognitivas” (o “quejas de memoria” si se tiene en cuenta cómo los pacientes se refieren a sus errores cotidianos).

El *FCSRT* es una prueba utilizada para la evaluación de la memoria episódica verbal en la que se presentan 16 palabras por escrito, las cuales deben ser aprendidas. Cada palabra pertenece a una categoría semántica diferente que se da explícitamente al sujeto para promover un procesamiento controlado del material. Tras la fase de identificación, en la que el sujeto debe asociar cada palabra con la categoría a la que pertenece, se realizan tres fases de recuerdo libre, tras cada una de las cuales se facilita el recuerdo de las palabras no citadas ofreciendo como clave la categoría a la que pertenecen. Se obtienen 6 variables de la prueba: recuerdo libre en el primer ensayo (RL1, rango 0–16); recuerdo libre total (RLT, rango 0–48); recuerdo total (RT, rango 0–48); recuerdo diferido libre (RDL, rango 0–16); recuerdo diferido total (RDT, rango 0–16); índice de retención (IR, rango 0–1) (Grau-Guinea et al., 2017). La prueba cuenta con una versión paralela en la que se mantienen las categorías semánticas.

El BSI-18 es un cuestionario autoinformado de papel y lápiz diseñado para evaluar la sintomatología psicopatológica. Está compuesto por 18 ítems que se responden en una escala tipo Likert de 5 puntos en la que el paciente debe indicar el grado de malestar que le generan los síntomas descritos, siendo 0 “Nada” y 4 “Mucho”. Los ítems se agrupan en 3 dimensiones (Somatización, Depresión y Ansiedad) y la prueba ofrece información sobre el nivel general de distrés psicológico, calculado a partir del Índice de Severidad Global (ISG).

Este cuestionario cuenta con una consistencia interna aceptable, con unos coeficientes alfa para las tres dimensiones sintomáticas y el ISG de ,74 (Somatización), ,84 (Depresión), ,79 (Ansiedad) y ,89 (ISG) (Derogatis, 2001). La validez de constructo del BSI-18 se evaluó correlacionando las puntuaciones de las tres dimensiones sintomáticas y el ISG con las puntuaciones correspondientes del SCL-90-R (cuestionario original), siendo todas las correlaciones superiores a 0,90 (Derogatis, 2001).

Por último, el IES-R es una escala autoadministrada cuyo objetivo es la evaluación del malestar subjetivo que experimenta la persona tras la vivencia de una experiencia estresantes y/o traumática. Consta de 22 ítems que se agrupan en tres subescalas distintas: Intrusión, Evitación e Hiperactivación (Báguena et al., 2001). Para responder la escala, la persona debe valorar la frecuencia con la que ha experimentado los síntomas que se describen, en relación con un evento estresante concreto, durante los últimos 7 días y escoger entre 4 opciones de respuesta: 0-Nunca; 1-Rara vez; 3-A veces; 5-A menudo. Para su corrección deben sumarse las puntuaciones directas, siendo la puntuación máxima 110, con el punto de corte establecido en 24/25 o 33 según se utilice la entrevista psiquiátrica u otro autoinforme como criterio externo para evaluar sintomatología de estrés postraumático, respectivamente. En este caso, se pedía a los participantes que respondiesen en relación con el evento de hospitalización.

En cuanto a las propiedades psicométricas, se trata de una prueba con alta consistencia interna (α de Cronbach = 0,95), pero baja estabilidad temporal, medida a través de los coeficientes test-retest (r de Pearson = 0,23), siendo mayor en el factor de intrusión/hiperactivación en mujeres (0,80) que en hombres (0,10) (Báguena et al., 2001). Por tanto, a diferencia de lo que ocurre con la población de hombres estudiada, en las mujeres se aprecia una estabilidad temporal elevada en estos aspectos sintomáticos. Para dar explicación a esta diferencia, los autores plantean que hombres y mujeres parten de una línea base de malestar subjetivo distinta, que a lo largo del tiempo persiste más en mujeres que en hombres, y que son ellas quienes más lo verbalizan.

3 Procedimiento

El procedimiento seguido para la captación de la muestra y la recogida de datos se describe detalladamente a continuación.

En primer lugar, la facultativa responsable se encarga de identificar a aquellas personas que cumplen los criterios de inclusión citados anteriormente de entre aquellos pacientes que acuden a la consulta COVID-19 del servicio de medicina interna del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Tras explicarles el objetivo del estudio, en el caso de que accedan a participar, les facilita el consentimiento informado,

en el cual se incluyen los datos de contacto del paciente. Este documento se le entrega a la psicóloga general sanitaria, encargada de citar y evaluar a los participantes.

A continuación, se contacta con el paciente, ya sea en persona o telefónicamente, para proponerle una fecha para la evaluación. Además, una vez identificado el paciente se procede a su seudonimización, asignándole un código de identificación. A partir de este momento, este código será el utilizado tanto en los documentos de evaluación como en la base de datos para identificar a cada participante. El consentimiento informado, único documento en el que figuran los datos de identificación del paciente, se custodia por separado, siendo responsable del mismo el investigador principal del proyecto.

Posteriormente, se clasifica a los pacientes de acuerdo con la sintomatología neurológica durante la fase de hospitalización, según las variables definidas por los facultativos del área de Neurología. Además, se recoge información sobre distintas variables para determinar la gravedad de la afectación y posibles factores de riesgo asociados, así como variables relativas al periodo de hospitalización. Esta información es recabada por personal facultativo del Servicio de Medicina Preventiva, por lo que la psicóloga encargada de la evaluación neuropsicológica es ciega a esa condición.

Seguidamente, se procede a la evaluación neuropsicológica. En primer lugar, se recogen los datos sociodemográficos, datos médicos e información relativa al consumo de tabaco, alcohol (AUDIT-C, versión abreviada del *Alcohol Use Disorders Identification Test* o Test para la Identificación de los Trastornos por Uso de Alcohol) y otras sustancias. Seguidamente se procede a la administración de las distintas pruebas y cuestionarios mencionados en el apartado “Instrumentos”, siguiendo el orden descrito. Aquellos cuestionarios autoadministrados (IES-R y BFI-2-S) pueden ser rellenados en la sala de espera, antes o después de la evaluación; en tal caso, al recogerlos se revisan las respuestas y posibles dudas que hayan podido surgir con la investigadora responsable de la evaluación.

Una vez terminada la fase de la recogida de datos, se procede a la corrección de las pruebas y su introducción y codificación en el programa de análisis estadístico IBM SPSS Statistics 22. Por último, se realiza la depuración y transformación de los datos para su análisis exploratorio y estadístico.

4 Análisis

En primer lugar, se efectuó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas de la muestra en su conjunto y en función del sexo. Para ello, se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión a fin de determinar las características de la muestra.

Para llevar a cabo el primer objetivo, es decir, analizar el funcionamiento cognitivo general en pacientes con afección posterior a la COVID-19 y estudiar si guarda relación con la presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección, se emplearon las puntuaciones escalares totales obtenidas por los pacientes en el MoCA ajustadas por edad y nivel educativo. Para estudiar si las alteraciones cognitivas guardan relación con la presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección se realizó una Prueba t de comparación de medias para muestras independientes, en la que se comparó el rendimiento de aquellas personas que experimentaron sintomatología neurológica con el de aquellas que no. También se realizó una prueba chi-cuadrado para estudiar la distribución de la muestra por categorías de rendimiento cognitivo.

En cuanto al segundo objetivo, describir las quejas subjetivas de memoria que manifiestan los pacientes con afección posterior a la COVID-19 y analizar la relación con el rendimiento objetivo en pruebas de memoria-aprendizaje, en primer lugar, se realizó un análisis de las frecuencias de respuesta del MFE-30 y se determinó el porcentaje de personas con afectación de la memoria a partir de la puntuación directa obtenida en el cuestionario. Además, se realizó una prueba chi-cuadrado para estudiar la distribución de la muestra por categorías de afectación. Para analizar el rendimiento objetivo en pruebas de memoria-aprendizaje en pacientes con afección posterior a la COVID-19, se utilizaron las puntuaciones escalares obtenidas en el FCSRT, así como las puntuaciones directas en la subprueba de memoria del MoCA junto con el MIS. Se realizó una Prueba t de comparación de medias para muestras independientes, en la que se comparó el rendimiento de aquellas personas que experimentaron sintomatología neurológica con el de aquellas que no en cada una de las pruebas. Para estudiar una posible relación entre las quejas subjetivas de memoria que manifiestan los pacientes y su rendimiento objetivo en pruebas de memoria se realizó una prueba de correlaciones bivariadas entre las puntuaciones obtenidas en MFE-30 y las obtenidas en las pruebas de memoria anteriormente mencionadas.

En tercer lugar, se realizó un análisis de las frecuencias de respuesta del IES-R para describir los principales síntomas compatibles con TEPT presentes en la muestra evaluada y se analizaron las puntuaciones en esta escala para determinar la prevalencia de dichos síntomas. Mediante una Prueba t de comparación de medias para muestras independientes se estudió si existían diferencias significativas en función del sexo. Asimismo, se analizó la incidencia de ansiedad, depresión y somatización en la muestra, y se evaluó el grado de malestar general experimentado.

Por último, se estudió si estas quejas subjetivas de memoria guardan relación con variables psicopatológicas, variables clínicas, o el rendimiento objetivo en memoria. Para ello, se realizó un modelo de regresión lineal para predecir el efecto de la sintomatología compatible con TEPT (IES-R), la presencia de psicopatología (ISG del BSI-18), los días de hospitalización, la presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección, el ingreso en UCI, haber recibido terapia con oxígeno, el tratamiento con ventilación mecánica invasiva y el rendimiento en la subprueba de memoria del MoCA (MIS) sobre las quejas subjetivas de memoria (MFE-30). Tras estudiar el efecto de las distintas variables de forma individual sobre las quejas subjetivas de memoria, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple en el que se incluyeron aquellas variables que contribuían significativamente.

Resultados

1 Funcionamiento cognitivo general

Para determinar el nivel de funcionamiento cognitivo general de los pacientes, evaluado mediante su desempeño en el test de cribado MoCA, se utilizaron los baremos propuestos por Ojeda et al. (2016), que ofrecen la puntuación escalar ajustada por edad y nivel educativo. En relación con el funcionamiento cognitivo general, un 67,3% de la muestra total tendría un rendimiento deficitario o por debajo de lo esperado para su edad y nivel educativo (Deterioro cognitivo grave: PE = 2–3, Pc <1; Deterioro cognitivo moderado: PE = 4–6, Pc = 2–12; Deterioro cognitivo leve: PE = 7–9, Pc = 13–43; Sin deterioro: PE = 10–18, Pc = 44–>99) (Tabla 3).

Tabla 3

Frecuencias de alteración a partir de la puntuación obtenida en el MoCA para la muestra total y según afectación neurológica (% y n)

	Total	SN+	SN-
Sin alteración	32,7% (32)	36,4% (20)	27,9% (12)
Deterioro cognitivo leve	40,8% (40)	41,8% (23)	39,5% (17)
Deterioro cognitivo moderado	22,4% (22)	21,8% (12)	23,3% (10)
Deterioro cognitivo grave	4,1% (4)	0	9,3% (4)

* p <,05

Al analizar los resultados en función de la sintomatología neurológica durante el periodo de infección se observa que, de los 43 pacientes SN-, el 72,1% de ellos obtuvo un rendimiento inferior al esperado; mientras que, de los 56 pacientes que conforman el grupo SN+, el 63,6% obtuvo un rendimiento compatible con deterioro cognitivo leve o moderado. Además, en este segundo grupo no se registraron ejecuciones compatibles con deterioro cognitivo grave. La prueba chi-cuadrado indicó que no existen diferencias significativas en la distribución de la muestra en función de niveles de gravedad ($t_{(3)} = 5,70, p = ,13$).

En cambio, tras realizar una Prueba t para muestras independientes se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el funcionamiento cognitivo general de los pacientes en función de la sintomatología neurológica durante la infección, donde las puntuaciones de SN- ($M = 7,40; DT = 2,41$) fueron menores a las de SN+ ($M = 8,40; DT = 2,20$) en la PE del MoCA ($t_{(96)} = -2,15, p = ,034$).

2 Relación entre quejas subjetivas de memoria y rendimiento objetivo

En relación con las quejas subjetivas de memoria que manifiestan los pacientes con afección posterior a la COVID-19, tras analizar las respuestas del MFE-30 se observa que aquellos ítems en los que más de un 25% de los sujetos respondieron “Muchas veces” o “Siempre o casi siempre” y que, por tanto, reflejarían los problemas o quejas de memoria más habituales, fueron los siguientes (Tabla 4):

- Ítem 14. Tengo una palabra “en la punta de la lengua”. Sé lo que quiero decir, pero no encuentro la expresión adecuada (43,5%)
- Ítem 6. Tengo que volver a comprobar si he hecho alguna cosa que tenía la intención de hacer (33,4%)
- Ítem 2. Olvido dónde he puesto alguna cosa. Pierdo cosas por casa (30,3%)
- Ítem 15. Olvido cosas que quería hacer o que había planeado hacer. Se me olvidan las citas (29,3%)

- Ítem 22. Olvido anécdotas o chistes que me han contado anteriormente (29,3%)
- Ítem 9. Olvido algo que me dijeron ayer o hace pocos días (26,3%)
- Ítem 25. Olvido dónde guardo las cosas o las busco en sitios equivocados (25,3%)

Tabla 4*Frecuencias de respuesta de los ítems del MFE-30 para la muestra total*

	Nunca o casi nunca	Pocas veces	A veces sí, a veces no	Muchas veces	Siempre o casi siempre
Ítem 1	29,3	34,4	24,2	10,1	2
Ítem 2	13	32,3	24,2	26,3	4
Ítem 3	47,5	30,3	12,1	9,1	1
Ítem 4	59,6	17,2	17,2	4	2
Ítem 5	51,5	34,3	10,1	4	0
Ítem 6	15,2	23,2	28,3	28,3	5,1
Ítem 7	17,2	30,3	31,3	18,2	3
Ítem 8	27,3	27,3	24,2	19,2	2
Ítem 9	22,2	25,3	26,3	25,3	1
Ítem 10	46,5	22,2	18,2	9,1	4
Ítem 11	40,4	24,2	20,2	14,1	1
Ítem 12	77,8	12,1	5,1	5,1	0
Ítem 13	42,4	31,3	19,2	6,1	1
Ítem 14	4	27,3	25,3	37,4	6,1
Ítem 15	24,2	21,2	25,3	27,3	2
Ítem 16	34,3	28,3	22,2	14,1	1
Ítem 17	32,3	31,3	22,2	14,1	0
Ítem 18	39,4	19,2	19,2	19,2	3
Ítem 19	36,4	29,3	18,2	15,2	1
Ítem 20	81,8	8,1	7,1	1	1
Ítem 21	35,4	35,4	20,2	7,1	1
Ítem 22	18,2	27,3	25,3	24,2	5,1
Ítem 23	41,4	32,3	17,2	9,1	0
Ítem 24	57,6	23,2	10,1	9,1	0
Ítem 25	18,2	31,3	25,3	19,2	6,1
Ítem 26	54,5	27,3	12,1	4	2
Ítem 27	56,6	24,2	13,1	6,1	0
Ítem 28	45,5	20,2	13,1	20,2	1
Ítem 29	57,6	25,3	11,1	6,1	0
Ítem 30	45,5	19,2	16,2	14,1	5,1

Para la clasificación del funcionamiento cognitivo de los pacientes en función de sus respuestas en el cuestionario MFE-30 se utilizaron los baremos propuestos por Lozaya-Delgado et al. (2012), que realizan una clasificación a partir de la puntuación directa total obtenida. De acuerdo con las quejas subjetivas de memoria manifestadas por los pacientes, considerando a la muestra en su conjunto, un 43,4% del total tendría un rendimiento deficitario o por debajo de lo esperado (Tabla 5).

Tabla 5

Frecuencias de alteración a partir de la puntuación obtenida en el MFE-30 para la muestra total y según afectación neurológica (% y n)

	Total	SN+	SN-
Funcionamiento óptimo	9,1% (9)	10,7% (6)	7% (3)
Funcionamiento normal	47,5% (47)	48,2% (27)	46,5% (20)
Deterioro leve	21,2% (21)	17,9% (10)	25,6% (11)
Deterioro moderado-grave	22,2% (22)	23,2% (13)	20,9% (9)

* $p < ,05$

De los 43 pacientes que no experimentaron sintomatología neurológica durante la infección (SN-), el 46,5% de ellos tendría un perfil compatible con algún tipo de deterioro del funcionamiento mnésico según las puntuaciones obtenidas en el MFE-30, restando un 53,5% con un rendimiento normal y, por tanto, sin alteración de esta función. Por otro lado, de los 56 pacientes con sintomatología neurológica (SN+), un 41,1% manifestaron problemas de memoria que reflejarían un deterioro del funcionamiento mnésico; mientras que en el 58,9% restantes no manifestó fallos de memoria relevantes que interfirieran en su día a día. La prueba chi-cuadrado indicó que no existen diferencias significativas en la distribución de la muestra ($t_{(3)} = 1,13, p = ,77$).

En relación con el rendimiento objetivo en tareas de memoria, por un lado, se analiza la ejecución en la tarea de memoria que incluye el MoCA, compuesta por dos ensayos de aprendizaje y tres de recuerdo demorado (recuerdo libre, recuerdo libre con claves y reconocimiento), y de la que se extrae el MIS (Tabla 6). Teniendo en cuenta el total de la muestra, en la fase de aprendizaje los pacientes evocan una media de 4,68 palabras ($\pm 0,60$) en el primer ensayo y 4,92 palabras ($\pm 0,37$) en el segundo ensayo, siendo en ambos casos el mínimo de palabras evocadas 2 y el máximo 5.

Tabla 6

Media, desviación típica y rango de las puntuaciones directas de la subprueba de memoria del MoCA y MIS para la muestra total y según afectación neurológica

	Total	SN+	SN-
Recuerdo inmediato_1	4,68 ±0,60 2-5	4,63 ±0,59 3-5	4,74 ±0,62 2-5
Recuerdo inmediato_2	4,918 ±0,37 2-5	4,96 ±0,19 4-5	4,86 ±0,52 2-5
RD_Libre	3,08 ±1,42 0-5	3,09 ±1,36 0-5	3,07 ±1,52 0-5
RD_Claves	0,82 ±0,88 0-4	0,87 ±0,91 0-4	0,74 ±0,85 0-4
RD_Reconocimiento	0,96 ±1,05 0-5	0,87 ±0,94 0-4	1,07 ±1,16 0-5
Índice de Memoria (MIS)	11,83 ±2,56 4-15	11,87 ±2,33 6-16	11,77 ±2,85 4-14

En cuanto a la fase de recuerdo, la media de palabras recordadas sin ningún tipo de ayuda es de 3,08 ($\pm 1,43$), oscilando entre personas que son incapaces de recordar ninguna y personas que alcanzan un recuerdo total. La media de palabras recordadas con ayuda de claves verbales es de 0,82 ($\pm 0,88$), con un mínimo de 0 y un máximo 4; y la media de palabras identificadas en la fase de reconocimiento es de 0,96 ($\pm 1,05$), con un mínimo de 0 y un máximo 5. Es decir, parte de la muestra llega a esta última fase sin haber sido capaz de recuperar ninguna de las palabras. Por último, la media de puntuaciones obtenidas en el MIS es de 11,83 ($\pm 2,56$, rango = 4–15). Cabe recordar que mayores puntuaciones en el recuerdo con claves y el reconocimiento son indicativos de un peor rendimiento mnésico, pues reflejan dificultades en el almacenamiento y recuperación de la información.

Al analizar los datos por grupos, la Prueba t para muestras independientes teniendo en cuenta si hubo sintomatología neurológica durante la infección (SN+ vs. SN-) mostró que en ningún caso hay diferencias significativas en las distintas puntuaciones extraídas de la subprueba de memoria del MoCA ($p > ,05$) (Tabla 7).

Tabla 7*Prueba T de comparación de medias para la subprueba de memoria del MoCA y MIS*

	t	gl	Sig. (bilateral)
Recuerdo inmediato_1	,93	98	,36
Recuerdo inmediato_2	-1,37	96	,17
RD_Libre	-,07	96	,94
RD_Claves	-,72	96	,48
RD_Reconocimiento	,93	96	,36
Índice de Memoria (MIS)	-,20	96	,84

La interpretación de las puntuaciones en el FCSRT se realizó con base en los criterios establecidos por Guilmette et al. (2020), según los cuales una puntuación escalar de 10 indicaría un rendimiento dentro de la normalidad, asignándose etiquetas por cada desviación típica adicional por encima y por debajo de la media hasta tres desviaciones típicas, lo que daría como resultado cinco etiquetas de puntuación de pruebas en total. Así, al analizar el rendimiento de la muestra total en el FCSRT (Tabla 8) observamos que en el recuerdo libre del primer ensayo el 41% de la muestra obtiene una PE <10; en el recuerdo libre total, un 60% de la muestra obtiene una PE <10; en el recuerdo total, un 67% de la muestra obtiene una PE <10; en el recuerdo diferido libre, un 52% de la muestra obtiene una PE <10; y, por último, en el recuerdo diferido total un 49% obtiene una PE <10.

Tabla 8*Media, desviación estándar y rango de las puntuaciones escalares de los distintos índices del FCSRT para la muestra total y según afectación neurológica*

	Total	SN+	SN-
Recuerdo libre 1r ensayo (RL1)	9,70 ±3,11 3-18	9,63 ±2,88 3-18	10 ±3,40 3-18
Recuerdo libre total (RLT)	8,74 ±3,15 2-18	8,70 ±3,10 2-18	8,79 ±3,25 2-15
Recuerdo total (RT)	8,48 ±3,11 1-18	8,28 ±2,71 4-17	8,74 ±3,59 1-18
Recuerdo diferido libre (RDL)	9,32 ±3,52 2-18	9,05 ±3,51 2-18	9,67 ±3,55 3-18
Recuerdo diferido total (RDT)	11,30 ±4,95 2-19	11,61 ±5,07 2-19	10,88 ±4,81 3-19

Tras realizar una Prueba t para muestras independientes teniendo en cuenta si hubo sintomatología neurológica durante la infección (SN+ vs. SN-), se observa que en ningún caso existen diferencias estadísticamente significativas en las distintas puntuaciones extraídas del FCSRT ($p > ,05$) (Tabla 9). Es decir, el rendimiento en esta prueba de memoria verbal episódica es similar en ambos grupos.

Tabla 9

Prueba T de comparación de medias para las puntuaciones escalares del FCSRT

	t	gl	Sig. (bilateral)
Recuerdo libre 1r ensayo	,59	98	,56
Recuerdo libre total	,14	98	,89
Recuerdo total	,74	98	,46
Recuerdo diferido libre	,87	98	,39
Recuerdo diferido total	-,73	98	,47

Para medir el grado de relación entre las quejas subjetivas de memoria y el rendimiento objetivo, se realizó una prueba de correlaciones bivariadas con la que se obtuvieron los coeficientes de correlación lineal de Pearson para el MIS, FCSRT y MFE-30 (Tabla 10).

Tabla 10

Correlación entre pruebas objetivas de memoria y quejas subjetivas

	FCSRT_RLT	FCSRT_RT	FCSRT_RDL	FCSRT_RDT	MFE-30
MoCA_MIS	,50**	,34**	,48**	,30**	-,08
FCSRT_RLT	-	,73**	,77**	,47**	-,05
FCSRT_RT		-	,58**	,50	-,07
FCSRT_RDL			-	,59**	-,08
FCSRT_RDT				-	-,07

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

El coeficiente de correlación de Pearson puso de manifiesto que existe correlación estadísticamente significativa entre el rendimiento en aquellas pruebas que evalúan memoria de forma objetiva, con correlaciones altas y moderadas entre los índices del FCSRT y correlaciones moderadas o bajas entre los índices del FCSRT y el MIS. Sin embargo, los

resultados de la correlación entre las quejas subjetivas de memoria y las pruebas que evalúan memoria de manera objetiva no alcanzan significación estadística.

Puesto que las puntuaciones obtenidas con el MIS no están corregidas por edad ni por sexo, dos variables que influyen en la memoria, se evaluó si estas influían en el rendimiento en este índice. Tras realizar un análisis ANOVA no se encontró efecto de la edad ($F_{(1)} = 2,80$, $p = ,097$) ni del sexo ($F_{(1)} = 3,69$, $p = ,06$) sobre el desempeño en el MIS.

3 Sintomatología psicopatológica

Teniendo en cuenta la relación entre sintomatología ansioso-depresiva y memoria ampliamente descrita en la literatura, y el contexto en el que se desarrolla la pandemia, se procede a valorar el estado psicológico de la muestra evaluada, analizando la presencia de estrés postraumático y alteraciones del estado de ánimo.

Para determinar la prevalencia de estrés postraumático a partir de la puntuación directa obtenida en el IES-R se utilizó como punto de corte 33 (según Costa & Gil, 2007). Al analizar la incidencia en la muestra total, observamos que en casi la mitad de los casos existe sintomatología compatible con el diagnóstico de TEPT (Tabla 11).

Tabla 11

Frecuencia de la presencia de TEPT para la muestra total (% y n)

	Total	Mujeres	Varones
Sintomatología TEPT_Sí	48 (48)	61,2 (30)	35,3 (18)
Sintomatología TEPT_No	52 (52)	38,8 (19)	64,7 (33)

Por otro lado, la Prueba t para muestras independientes muestra que existen diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones totales del IES-R en función del sexo, donde las puntuaciones de las mujeres ($M = 42,88$; $DT = 27,60$) fueron mayores a las de los hombres ($M = 26,74$; $DT = 25,49$) ($t_{(97)} = 3,02$, $p = ,003$).

En cuanto a la presencia de sintomatología compatible con TEPT, al analizar las respuestas del IES-R se observa que los cinco ítems en los que más sujetos han respondido “A veces” o “A menudo” son (Tabla 12):

- Ítem 18. Tenía problemas de concentración (61,7%). Ítem de Hiperactivación según la clasificación de Báguena et al. (2001).
- Ítem 2. Tenía problemas para permanecer dormido (53,6%). Ítem de Intrusión según la clasificación de Báguena et al. (2001).
- Ítem 15. Tenía problemas para conciliar el sueño (49,5%). Ítem de Hiperactivación según la clasificación de Báguena et al. (2001).
- Ítem 4. Me sentía irritable y enojado (48,4%). Ítem de Hiperactivación según la clasificación de Báguena et al. (2001).

El análisis de la presencia de sintomatología psicopatológica se realiza a través del BSI-18, que ofrece puntuaciones T ($M = 50$, $DT = 10$) por sexos. En la muestra evaluada se observa que aquella dimensión en la que los sujetos obtienen puntuaciones más altas es en Somatización ($M = 61,72 \pm 10,35$; rango = 40–81), seguida por Depresión ($M = 56,81 \pm 10,24$; rango = 41–78) y Ansiedad ($M = 56,21 \pm 10,46$; rango = 38–80), con una media en el ISG = $59,66 (\pm 9,33$; rango = 35–79).

Tabla 12*Frecuencias de respuesta en los ítems del IES-R para la muestra total*

	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo
Ítem 1	37,4	21,2	25,3	16,2
Ítem 2	24,2	22,2	25,3	28,3
Ítem 3	33,3	24,2	30,3	12,1
Ítem 4	33,3	18,2	34,3	14,1
Ítem 5	40,4	18,2	25,3	16,2
Ítem 6	44,4	16,2	24,2	15,2
Ítem 7	56,6	14,1	20,2	9,1
Ítem 8	58,6	17,2	16,2	8,1
Ítem 9	41,4	19,2	24,2	15,2
Ítem 10	54,5	20,2	15,2	10,1
Ítem 11	36,4	20,2	24,2	19,2
Ítem 12	47,5	15,2	23,2	14,1
Ítem 13	55,6	20,2	17,2	6,1
Ítem 14	66,7	12,1	17,2	4
Ítem 15	28,3	22,2	22,2	27,3
Ítem 16	46,5	19,2	20,2	14,1
Ítem 17	44,4	10,1	21,2	24,2
Ítem 18	17,2	21,2	35,4	26,3
Ítem 19	61,6	16,2	11,1	11,1
Ítem 20	57,6	20,2	15,2	7,1
Ítem 21	54,5	13,1	14,1	18,2
Ítem 22	54,5	17,2	17,2	11,1

4 Contribución de las variables clínicas y psicopatológicas a las quejas subjetivas de memoria

Los análisis previamente realizados ponen de manifiesto que no existe relación entre las quejas subjetivas en memoria que manifiestan los pacientes con afección posterior a la COVID-19 y su rendimiento objetivo en pruebas de memoria. Por ello, el siguiente paso a realizar es analizar si estas quejas pueden ser explicadas por el estado psicológico (ansiedad, depresión, somatización, TEPT) o por variables clínicas indicativas de la gravedad de la infección (presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección, días de hospitalización, ingreso en UCI, terapia con oxígeno y ventilación mecánica invasiva).

Para ello, se calculó un modelo de regresión lineal simple con método de entrada Intro para predecir el efecto de la sintomatología compatible con TEPT (IES-R), la presencia de psicopatología (ISG del BSI-18), el rendimiento según el Índice de Memoria del MoCA (MIS), la presencia de sintomatología neurológica durante la infección, los días de hospitalización, el ingreso un UCI, haber recibido terapia con oxígeno y el tratamiento con ventilación mecánica asistida sobre las quejas subjetivas de memoria (MFE-30).

En cuanto a las puntuaciones obtenidas en el IES-R, la ecuación de regresión fue estadísticamente significativa ($F_{(1,97)} = 34,91, p < ,001$). El valor de la R^2 fue de ,27, lo que indica que el 27% del cambio en la puntuación del MFE-30 puede ser explicado por el modelo de regresión que incluye la puntuación obtenida en el IES-R. La ecuación de la regresión fue de $20,93 + 0,39$ (IES-R), donde el número de quejas subjetivas de memoria aumenta 0,39 puntos con la presencia de cada nuevo síntoma de TEPT.

Por otro lado, al analizar el efecto de la presencia de psicopatología (ISG del BSI-18) la ecuación de regresión fue estadísticamente significativa ($F_{(1,97)} = 40,25, p < ,001$). El valor de la R^2 fue de ,29, lo que indica que el 29% del cambio en la puntuación del MFE-30 puede ser explicada por el modelo de regresión que incluye la puntuación obtenida en el ISG. La ecuación de la regresión fue de $19,70 + 0,84$ (ISG), donde el número de quejas subjetivas de memoria aumenta 0.84 puntos con el aumento de sintomatología psicopatológica.

Con respecto al MIS, la ecuación de regresión no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,95)} = 0,58, p = ,45$), por lo que los cambios en las quejas subjetivas de memoria no pueden ser explicados en función del rendimiento en la subprueba de memoria del MoCA.

En cuanto a la presencia de sintomatología neurológica durante la infección, la ecuación de regresión no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,97)} = 0,004, p = ,95$), por lo que los cambios en las quejas subjetivas de memoria tampoco pueden ser explicados en función de si los pacientes experimentaron o no sintomatología neurológica.

Respecto a los días de hospitalización, la ecuación de regresión no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,97)} = 1,33, p = ,25$). Por tanto, los cambios en las quejas subjetivas de memoria no pueden ser explicados en función de los días que los pacientes estuvieron ingresados en el hospital.

Al contemplar el ingreso en UCI, la ecuación de regresión no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,97)} = 0,00, p = ,98$). Por tanto, los cambios en las quejas subjetivas de memoria no pueden ser explicados en función de si se requirió ingreso en UCI.

En cuanto a la terapia con oxígeno, la ecuación de regresión no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,97)} = 0,03, p = ,86$). Por tanto, los cambios en las quejas subjetivas de memoria no se explican por haber recibido oxígeno suplementario.

Por último, respecto al tratamiento con ventilación mecánica invasiva, la ecuación de regresión no fue estadísticamente significativa ($F_{(1,97)} = 0,41, p = ,52$). Por tanto, los cambios en las quejas subjetivas de memoria no pueden ser explicados por haber recibido respiración artificial.

Tras estos resultados, se calculó un modelo de regresión lineal múltiple con método de entrada Enter para predecir el efecto del ISG y la PD del IES-R sobre las quejas subjetivas de memoria. La ecuación de regresión fue estadísticamente significativa ($F_{(2, 96)} = 25,59, p = < ,001$). El valor de la R^2 fue de ,348, lo que indica que el 35% del cambio en las puntuaciones del MFE-30 puede ser explicado por el modelo con el Índice de Gravedad General y la puntuación total del IES-R.

La ecuación de regresión de $16,84 + 0,57 * (ISG) + 0,22 * (IES-R)$, donde la puntuación en el MFE-30 aumenta 0,57 puntos con el aumento de sintomatología psicopatológica, y 0,22 puntos por cada síntoma adicional compatible con TEPT.

Discusión

Desde la proclamación del estado de alarma el 14 de marzo de 2020, los meses que duró el confinamiento y la posterior evolución de la crisis sanitaria por la COVID-19 estuvieron marcados por una gran incertidumbre y malestar psicológico en la población general. Esto es debido al desconocimiento que existía sobre el propio virus, el aislamiento, las medidas implantadas por el gobierno para intentar reducir la incidencia de contagios, etc. Con la disminución del número de defunciones, la atención se desplazó de la sintomatología presente durante la infección (fiebre, tos, dificultad respiratoria, fatiga, etc.) a las secuelas que quedaban tras esta, puesto que se observó que, tras el periodo de infección aguda, hasta un 30% de los pacientes seguían presentando síntomas tanto físicos como cognitivos (Ceban et al., 2022). Dentro de este conjunto de síntomas, que la OMS recoge bajo el término “afección posterior a la COVID-19” o “COVID de larga duración”, los más prevalentes son la fatiga, la disnea y la disfunción cognitiva, dentro de la cual destacan los problemas de memoria y concentración; pero existen otros síntomas igual de incapacitantes tales como alteración del sueño, depresión y ansiedad (OMS, 2023), que repercuten negativamente en la capacidad funcional y calidad de vida de las personas que los sufren.

Todo ello ha llevado al planteamiento de este trabajo en el que, tras analizar el funcionamiento cognitivo general de un grupo de pacientes con afección posterior a la COVID-19, se han estudiado las quejas subjetivas de memoria que manifiestan y su rendimiento objetivo en distintas pruebas de memoria, con el fin de valorar si existen diferencias en función de la presencia o no de sintomatología neurológica durante el periodo de infección. Además, se ha analizado el estado psicológico de la muestra y se ha estudiado si

estas quejas de memoria están relacionadas con la gravedad de la infección y la presencia de sintomatología neurológica durante este periodo o bien, dadas las características de la situación de pandemia, podrían explicarse mejor a partir de variables psicopatológicas.

Con respecto a la afectación cognitiva debida a patologías con afectación respiratoria, en la literatura aparece descrita la presencia de deterioro cognitivo en pacientes que han experimentado dificultades respiratorias, independientemente de la causa (Sasannejad et al., 2019), repercutiendo esto en su calidad de vida. En esta línea, Altuna et al. (2021) recogen que, en el momento del alta hospitalaria, la prevalencia de deterioro cognitivo en este tipo de pacientes puede oscilar entre el 70% y el 100%, pudiendo alcanzar el 80% al año del alta; y que esto, además, se asocia con limitaciones funcionales. Asimismo, centrándose en la COVID-19, recogen que la mayoría de los casos publicados de deterioro cognitivo tras la infección por este virus describen pacientes que han requerido hospitalización o incluso UCI debido a la gravedad de la infección (Altuna et al., 2021).

En nuestra muestra de pacientes hospitalizados y seleccionados de acuerdo a estrictos criterios de inclusión (< de 60 años, sin historia previa de patología neurológica o psiquiátrica), tras la evaluación del rendimiento cognitivo general se observa que un 67,3% de la muestra obtiene un rendimiento por debajo de lo esperado, mientras que el 32,7% restante muestra un rendimiento normal o dentro de lo esperable para su edad y nivel educativo. Estos resultados se obtienen tras la administración del MoCA, una prueba breve de cribado que permite detectar dificultades cognitivas leves, y van en la línea de lo encontrado por Biagianti et al. (2022) en su revisión sistemática, donde los estudios que valoraron el rendimiento general en pacientes graves con el MoCA identificaron puntuaciones patológicas que oscilaban entre el 46% y el 70%.

Un análisis más detallado de este rendimiento en función de la presencia o no de sintomatología neurológica durante el periodo de infección revela diferencias significativas en la distribución de la muestra, con un mejor rendimiento en aquellos sujetos que experimentaron algún tipo de sintomatología neurológica. En tal sentido, llama la atención que todos aquellos sujetos con un rendimiento compatible con deterioro cognitivo grave se encuentran dentro del grupo con ausencia de sintomatología neurológica; no obstante, si se tiene en cuenta la distribución de la muestra en las distintas categorías de alteración, estas diferencias no se encuentran.

Siguiendo con el análisis del rendimiento cognitivo, cabe mencionar que los criterios utilizados para la corrección de las pruebas y clasificación de la muestra están ajustados por edad y nivel educativo. Esto, sumado a los estrictos criterios de selección de la muestra, en los que se han controlado variables previas que podrían afectar al rendimiento cognitivo (patología neurológica o psiquiátrica previa), nos lleva a esperar que la muestra seleccionada siga una distribución normal. Por tanto, resulta destacable el elevado número de participantes con un rendimiento inferior al esperado, lo cual podría indicar la presencia de alteración de los procesos cognitivos evaluados.

Los resultados obtenidos van parcialmente en la línea de lo encontrado por Llana et al. (2022) quienes, tras administrar el MoCA a un grupo de pacientes con afección posterior a la COVID-19, encontraron puntuaciones más bajas en aquellas personas con anosmia en comparación con quienes no presentaban este síntoma, pero sin llegar a existir diferencias significativas entre ambos grupos. Además, los resultados revelaron que, tras la evaluación del funcionamiento cognitivo con esta prueba de cribado, los participantes con afección posterior a la COVID-19 mostraban un rendimiento inferior, independientemente de la presencia o no de anosmia (Llana et al., 2022).

No obstante, los datos publicados relacionados con el rendimiento cognitivo en función de la sintomatología neurológica experimentada durante la infección son limitados en comparación con aquellos centrados en el estudio de diferencias en función de la gravedad de la infección, por lo que la interpretación de estos resultados en base a investigaciones previas es difícil. Una posible explicación a esto podríamos encontrarla en la investigación llevada a cabo por Premraj et al. (2022), cuyos datos apuntan a que los síntomas como anosmia, disgeusia y dolor de cabeza son más comunes durante la fase aguda de la infección por COVID-19. Al valorar pacientes que han superado la infección, estos autores encontraron que la prevalencia de síntomas neurológicos se reduce considerablemente, indicando que en general existe una mejora con respecto a estos síntomas o no persisten en el tiempo. Sin embargo, otros síntomas como ansiedad, depresión, “niebla mental”, fatiga e insomnio aumentaron en frecuencia desde el seguimiento de medio a largo plazo, lo que puede indicar que estos síntomas tienen más probabilidades de desarrollarse después de la infección (Premraj et al., 2022). Por tanto, parece lógico que el interés resida en los síntomas que más prevalecen o aumentan una vez superada la fase aguda de la infección.

Como mencionábamos, a la hora de estudiar las secuelas cognitivas en población con afección posterior a la COVID-19, el grueso de la literatura se centra en la gravedad de la infección, teniendo en cuenta variables como el ingreso en UCI o problemas respiratorios. Así, en su revisión sistemática, Biagianti et al. (2022) observan que aquellos estudios que administran el MoCA como instrumento de cribado encuentran una proporción considerablemente mayor de puntuaciones patológicas en sujetos con afectación moderada en comparación con una afectación grave durante el periodo de infección. Alemanno et al. (2021) proponen que esto es debido a que los pacientes con presentaciones graves de la COVID-19, que presentaron sintomatología grave (p.ej., aquellos que requieren ventilación invasiva) o recibieron tratamientos más agresivos (p. ej., intubación), experimentaron menor daño hipóxico en el cerebro; por el contrario, los pacientes moderados podrían haber sufrido estados hipóxicos durante un tiempo más prolongado, mostrando así secuelas cognitivas más graves.

Centrándonos en la memoria, si se realiza una clasificación del funcionamiento de la muestra en su conjunto teniendo en cuenta los fallos de memoria y despistes que manifiestan tener, un 43,4% de los pacientes presentarían alteraciones del funcionamiento mnésico, con un deterioro moderado-grave en el 22,2% de los casos. A diferencia de los datos obtenidos respecto al rendimiento cognitivo general, en este caso no se encontraron diferencias significativas en función de la presencia de sintomatología neurológica durante la infección, es decir, ambos grupos siguen una distribución similar en cuanto al nivel de afectación percibido. Teniendo en cuenta que el objetivo del cuestionario utilizado es evaluar los fallos en memoria que se producen en la vida cotidiana, estos datos apuntan a que los problemas de memoria percibidos implican una afectación funcional importante, repercutiendo negativamente en el día a día de las personas que los padecen.

Aunque con una prevalencia menor, en la línea de los datos obtenidos en nuestra muestra, en su revisión sistemática y metaanálisis Han et al. (2022) recogen que, tras la infección por COVID-19, la pérdida de memoria/quejas de memoria/olvido y dificultades de concentración fueron frecuentes, con prevalencias agrupadas del 19% ($n = 5$; IC 95%: 7–31; $I^2 = 98,3\%$) y del 18% ($n = 3$; IC 95%: 2–35; $I^2 = 95,8\%$), respectivamente.

Las principales quejas recogidas en nuestra muestra se relacionan con problemas de anomia, memoria de trabajo y memoria prospectiva. Si bien todas estas quejas se registran a través de un cuestionario que parece valorar el funcionamiento mnésico, un análisis en

profundidad de los ítems revela que no evalúan un único constructo, ya que los distintos ítems que lo componen hacen referencia a dificultades vinculadas a la atención (“empiezo a leer algo sin darme cuenta de que ya lo había leído antes”), el acceso al léxico (“tengo una palabra en la punta de la lengua; sé lo que quiero decir pero no encuentro la expresión adecuada”), o la flexibilidad cognitiva (“no me adapto a los cambios en mis rutinas diarias”), entre otras. Por tanto, nos encontramos con que casi la mitad de la muestra evaluada manifiesta presentar dificultades que atribuyen a problemas de memoria, cuando realmente los procesos subyacentes a esas dificultades percibidas son otros.

Tras el inicio de la pandemia, estas quejas aparentemente de memoria han sido ampliamente descritas y se han agrupado bajo el término acuñado como niebla mental o *brain fog*, concepto utilizado para describir problemas de concentración, memoria y confusión (Altuna et al., 2021). Aunque no existe una definición unánime para este término ni un consenso sobre la sintomatología que agrupa, Hampshire et al. (2021) recogen que los síntomas psicológicos auto-reportados más prevalentes son baja energía, problemas de concentración, desorientación y dificultad para encontrar las palabras adecuadas, los cuales coinciden con las principales quejas recogidas en nuestra muestra.

En cuanto al rendimiento objetivo en memoria, son varias las revisiones y estudios que encuentran alteraciones del funcionamiento mnésico en pacientes con afección posterior a la COVID-19 (Biagianti et al., 2022; Han et al., 2022; Premraj et al., 2022).

En relación con la subprueba de memoria del MoCA y el MIS, los pacientes de los grupos SN+ y SN- obtienen un rendimiento similar, por lo que la presencia de sintomatología neurológica durante la infección no tendría un impacto en la ejecución de esta tarea. Sin embargo, aunque no se observan diferencias significativas entre ambos grupos, al analizar el patrón de rendimiento se observa que aquellos sujetos que experimentaron sintomatología neurológica durante la infección (SN+) son capaces de evocar un mayor número de palabras en la fase de aprendizaje (3-5, 4-5) que los sujetos en los que esta sintomatología no estuvo presente (SN-) (2-5, 2-5). Además, los sujetos del grupo SN- identifican un mayor rango de palabras en la fase del reconocimiento (0-5) que el grupo SN+ (0-4), es decir, evocan un menor número de palabras en las fases anteriores, por lo que requieren de esta fase para identificarlas.

En cuanto a la evaluación de la memoria episódica verbal, realizada con el FCSRT, en las fases de aprendizaje es donde un mayor porcentaje de la muestra total obtiene un rendimiento inferior a la media (60% en RLT y 67% en RT), reduciéndose a la mitad de la muestra en la fase de recuerdo diferido. Por tanto, aquellos ensayos en los que existen mayores dificultades serían el recuerdo libre total y el recuerdo total tras la fase de aprendizaje. Sin embargo, pasado un tiempo se observa una mejora en el rendimiento, reflejado en mejores puntuaciones en recuerdo diferido.

En este caso, tampoco se observaron diferencias significativas según la presencia o no de sintomatología neurológica durante la infección, por lo que se puede concluir que el rendimiento de ambos grupos en esta tarea de memoria fue similar.

De nuevo, los datos encontrados en relación al rendimiento en memoria tomando en consideración la presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección son escasos. No obstante, en la línea de los análisis planteados, Llana et al. (2022) investigaron si la anosmia tenía una influencia sobre la memoria declarativa y procedimental, encontrando mayores déficits en la consolidación de la memoria procedimental y la recuperación inmediata de información declarativa, en comparación con la adquisición de estas memorias, en pacientes con este síntoma neurológico. Además, a diferencia de los datos obtenidos con nuestra muestra, estos autores encontraron que, en pacientes con afección posterior a la COVID-19, la retención de información a largo plazo era más vulnerable que la adquisición de nueva información, independientemente de si existía anosmia (Llana et al., 2022).

Tras la descripción y análisis de la quejas subjetivas de memoria en nuestra muestra y su rendimiento objetivo en distintas tareas, se procedió a medir el grado de relación entre estas variables. Los datos obtenidos ponen de manifiesto que existe relación entre aquellas pruebas que evalúan memoria de manera objetiva. Las correlaciones obtenidas son altas y moderadas entre los índices del FCSRT, y moderadas o bajas entre los índices del FCSRT y el MIS. Esto puede ser debido a que las distintas variables del FCSRT forman parte de una única prueba y se codifican con base en los mismos criterios, con un ajuste según edad y nivel educativos (puntuaciones escalares); sin embargo, el MIS es un índice obtenido a partir de una breve prueba de cribado, en el que únicamente se tiene en cuenta la puntuación directa. Además, al formar parte de una prueba de cribado, esta puntuación podría discernir entre aquellos pacientes con una afectación importante de la memoria, pero no entre aquellos con una alteración leve o sin alteración, produciéndose un efecto techo.

Por otro lado, los resultados de la correlación entre las quejas subjetivas de memoria y las pruebas que evalúan memoria de manera objetiva no alcanzan significación estadística, por lo que, según nuestros datos, no existiría relación entre estas variables.

Por tanto, nos encontramos con que parte de la muestra con afección posterior a la COVID-19 refiere problemas de memoria que interfieren en su día a día, pero que estos no guardan relación con el rendimiento observado en pruebas que evalúan esta función cognitiva de manera objetiva. Estos datos llevan a plantear si las mencionadas quejas de memoria manifestadas por los pacientes guardan relación con las variables clínicas indicativas de gravedad de la infección y la presencia de afectación neurológica, o bien se explican mejor por variables psicopatológicas.

En cuanto a las variables psicopatológicas, como se menciona anteriormente, las características de la crisis sanitaria mundial causada por la pandemia de la COVID-19 pueden llevar a la vivencia de este suceso como un hecho traumático, pudiendo desarrollar las personas sintomatología relacionada con el trastorno de estrés postraumático. Esta sintomatología consiste en la presencia de pensamientos y reacciones continuas e incontroladas relacionados con el suceso (intrusión), la evitación de estímulos tanto externos como internos asociados al hecho traumático, un aumento en el nivel de alerta y reactividad, y una alteración negativa del estado de ánimo, junto con creencias negativas y percepciones distorsionadas (APA, 2014).

Con respecto a la incidencia de TEPT en la población estudiada, en el metaanálisis llevado a cabo por Yunitri et al. (2022) reportan una alta prevalencia de este trastorno en pacientes que han pasado la COVID-19 (15,45%; IC 95%: 10,59–21,99). Por otro lado, Becerra-Canales et al. (2022) analizaron la prevalencia de este trastorno en pacientes con afección posterior a la COVID-19 atendidos en Atención Primaria, registrando una prevalencia del 34,4% en pacientes que habían sido hospitalizados.

En cuanto a nuestra muestra total, se encontraron elevados niveles de TEPT, con una prevalencia que se sitúa en el 48%, y mayor incidencia en mujeres que en hombres. Estos resultados estarían en consonancia con las investigaciones iniciales sobre TEPT, que apuntan al sexo como un factor de riesgo a la hora de desarrollar este trastorno (Báguena et al., 2001). Sin embargo, en preciso tener en consideración que la prueba utilizada para evaluar la presencia de este trastorno utiliza un mismo punto de corte para ambos sexos. En este

sentido, los resultados obtenidos por Báguena et al. (2001) sugieren que la línea base en malestar subjetivo es mayor en las mujeres que en los hombres, por lo que la presentación de datos normativos o medias conjuntas puede llevar a interpretaciones erróneas en la dirección de infraestimar el malestar subjetivo del hombre e sobreestimar el de la mujer.

Al analizar los niveles de estrés postraumático en nuestra muestra se observa que los síntomas más prevalentes se relacionan con problemas de sueño, irritabilidad, y dificultades de concentración. En esta línea, en su metaanálisis y revisión sistemática, Badenoch et al. (2021) encontraron que el síntoma neuropsiquiátrico más prevalente en pacientes tras la COVID-19 fueron las alteraciones del sueño [prevalencia combinada = 27,4%, IC 95%: 21,4–34,4%].

En este sentido, el sueño es un proceso fisiológico que juega múltiples roles en los seres humanos, y su relación con la memoria ha sido ampliamente descrita. Así, entre las principales funciones del sueño se encuentran el restablecimiento o conservación de la energía, la regulación y restauración de la actividad eléctrica cortical y la consolidación de la memoria (Lira y Custodio, 2018), entre otras. Algunos de los procesos que se producen durante el sueño permiten que las personas funcionen de manera óptima durante el día, y alteraciones en estos se relacionan con un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, dificultades para mantener el estado de alerta, dirigir la atención hacia la información relevante, etc., lo cual repercute en los procesos de adquisición, consolidación y recuperación de la información.

En cuanto a la presencia de psicopatología (ansiedad, depresión, somatización) en nuestra muestra, de nuevo es importante tener en cuenta el contexto en el que se lleva a cabo este estudio, puesto que, tal y como aportan Escudero y Melchor (2022), las vivencias altamente estresantes se asocian con mayores niveles de estrés, ansiedad y depresión. Así, a partir de la información publicada al respecto, en su revisión sistemática Jennings et al. (2021) reportan elevados niveles de sintomatología ansioso-depresiva en pacientes con afección posterior a la COVID-19, con una prevalencia de depresión del 32% y una prevalencia de ansiedad del 34%.

En cuanto a nuestra muestra total, las puntuaciones más altas se han obtenido en el índice de Somatización, seguida por Depresión y Ansiedad. Además, la media del ISG,

indicativo de la gravedad global, se sitúa en una puntuación percentil superior a 75, lo que apunta a una alta prevalencia de distrés psicológico en la muestra evaluada.

Teniendo en cuenta la relación anteriormente descrita entre las variables clínicas indicativas de gravedad y el deterioro cognitivo general, así como las alteraciones en memoria en particular, se procedió a estudiar si estas también estaban relacionadas con las quejas de memoria manifestadas por los pacientes, o bien podían ser mejor explicadas a partir de la presencia de sintomatología neurológica o por variables psicopatológicas.

Al estudiar el papel de las variables clínicas indicativas de la gravedad de la infección se observa que los cambios en las quejas subjetivas de memoria no pueden explicarse por los días de hospitalización, el ingreso en UCI, haber recibido terapia con oxígeno o haber requerido de ventilación mecánica invasiva, ya que no se encuentran relaciones significativas entre estas variables. Del mismo modo, tampoco se encuentra relación entre las quejas de memoria y la presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección.

Sin embargo, cuando se analiza el papel de las variables psicopatológicas, sí se encuentra relación entre estas y los problemas de memoria manifestados por los pacientes, de forma que tanto el ISG, indicativo de gravedad psicológica global, como la presencia de estrés postraumático contribuyen a estas quejas de memoria.

En esta línea, a nivel neuroanatómico, Voruz et al. (2022) plantean que en la base de las alteraciones cognitivas descritas en pacientes que han pasado la COVID-19 se encontraría una posible alteración de la conectividad local y global tras un evento traumático, en este caso la infección por SARS-CoV-2, que podría potenciar los efectos del propio virus. De hecho, existen patrones de desconexión asociados al TEPT, que consisten en hiperactividad e hiperconectividad de la red de saliencia, la cual tiene nodos en la ínsula, corteza cingulada anterior dorsal y posiblemente la amígdala (Voruz et al., 2022), áreas relacionadas con la emoción y la memoria.

Además, tal y como indican Altuna et al. (2021), existen síntomas altamente prevalentes en la afección posterior a la COVID-19 como la fatiga y los síntomas afectivos (ansiedad o depresión) que pueden influir en la percepción de los pacientes de su propio rendimiento cognitivo. En tal caso, esto se vería reflejado en quejas o la manifestación de dificultades que no coincidirían con el rendimiento objetivo en las pruebas administradas.

1 Limitaciones y propuestas futuras

Por último, es preciso tener en cuenta que este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser tomadas en cuenta. Por un lado, el estudio se llevó a cabo únicamente con un grupo de pacientes con afección posterior a la COVID-19. En este sentido, a pesar de los estrictos criterios utilizados para la selección de la muestra, sería conveniente contar con un grupo control formado por sujetos sanos con el que comparar los resultados obtenidos. Por otro lado, el reducido número de investigaciones similares encontradas en las que se tenga en cuenta la presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección dificultó contrastar los resultados obtenidos. Un tercer aspecto a considerar es el uso del IES-R, y más concretamente los puntos de corte planteados por los autores, para determinar la presencia TEPT en nuestra muestra. En tal sentido, debrían tenerse en cuenta las diferencias de sexo descritas en cuanto a la línea base de malestar subjetivo, y utilizar puntuaciones ajustadas por sexo que tengan en consideración la distribución que sigue la sintomatología evaluada en la población general.

Por todo ello, se hace evidente la necesidad de mayor investigación al respecto, poniendo el foco en aquellas alteraciones que parecen caracterizar la afección posterior a la COVID-19 (fatiga, disfunción cognitiva, con trastornos de la atención y problemas de memoria, y trastornos del sueño) y el impacto funcional que tienen en las personas que lo padecen. Así, con vistas a plantear una intervención dirigida a esta población, la rehabilitación de aquellas funciones alteradas, ampliamente descritas en la literatura, y el entrenamiento en estrategias compensatorias, dirigidas a minimizar la repercusión funcional de los déficits cognitivos, debería complementarse con intervenciones psicológicas en las que se tenga en cuenta el estado físico y emocional de la persona.

Conclusiones

Los datos aportados parecen indicar que, tras la pandemia por COVID-19, se ha producido un empeoramiento de la salud mental de aquellas personas con afección posterior a la COVID-19, con elevados niveles de ansiedad, depresión y estrés postraumático, lo cual puede repercutir negativamente en su funcionamiento cognitivo o en su percepción sobre este.

En primer lugar, los resultados obtenidos parecen apuntar a un menor rendimiento cognitivo general tras la infección por COVID-19, en la base del cual podrían encontrarse una serie de alteraciones que no habían sido reportadas previamente al inicio de la pandemia. Sin embargo, estas alteraciones no parecen estar relacionadas con la presencia de sintomatología neurológica durante el periodo de infección.

En segundo lugar, los datos revelan un elevado número de quejas relacionadas con problemas de memoria por parte de las personas con afección posterior a la COVID-19, independientemente de la presencia o no de sintomatología neurológica durante la infección. No obstante, el análisis de estas quejas parece indicar que no se corresponden con procesos relacionados puramente con la memoria, sino que en la base de estas dificultades percibidas podrían encontrarse otras funciones implicadas en los procesos de adquisición, consolidación y recuperación de la información, como la atención. Asimismo, estas quejas subjetivas no parecen estar relacionadas con el rendimiento real observado en tareas de memoria-aprendizaje.

Por último, además de las alteraciones cognitivas, se observa una elevada presencia de sintomatología relacionada con ansiedad, depresión, somatización y TEPT. La prevalencia de esta sintomatología es superior a la que se encuentra en la población general, y puede tener un impacto significativo sobre el rendimiento cognitivo de las personas. Concretamente, se ha visto que la sintomatología relacionada con ansiedad, depresión y TEPT, a diferencia de las variables clínicas y la sintomatología neurológica, guardan relación con las quejas subjetivas de memoria, aumentando el número de quejas en la medida en la que aumenta la presencia de estos trastornos.

Referencias bibliográficas

Abarca, B., Dadlani, P., Widerstrom, J., Vargas, J., & García, J. (2021). Mecanismos de acción de agentes propuestos para el tratamiento farmacológico específico de la infección por SARS-CoV-2. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 37(2), 139-148.

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).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>

Altuna, M., Sánchez-Saudinós, M.B. & Lleó, A. (2021). Cognitive symptoms after COVID-19- *Neurology Perspectives*, 1(1), 16-24.

American Psychological Association [APA]. (2014). *Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª Edición (DSM-5)*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Badenoch, J.B., Rengasamy, E.R., Watson, C., Jansen, K., Chakraborty, S., Sundaram, R.D., Hafeez, D., Burchill, E., Saini, A., Thomas, L., Cross, B., Hunt, C.K., Conti, I., Ralovska, S., Hussain, Z., Butler, M., Pollak, T.A., Koychev, I., Michael, B.D., Holling, H., ... Rooney, A.G. (2021). Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain communications*, 4(1), fcab297. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab297>

- Báguena, M.J., Villarroya, E., Beleña, A., Díaz, A., Roldán, C., & Reig, R. (2001). Propiedades psicométricas de la versión española de la Escala Revisada de Impacto del Estresor (EIE-R). *Análisis y modificación de conducta*, 27(114), 581-604.
- Becerra-Canales, B., Campos-Martínez, H.M., Campos-Sobrino, M., & Aquije-Cárdenas, G.A. (2022). Trastorno de estrés postraumático y calidad de vida del paciente post-COVID-19 en Atención Primaria. *Atención Primaria*, 54(10), 102460.
- Benton, A.L., Varney, N.R., & Hamsher, K.D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of Neurology*, 35(6), 364-367.
- Biagianti, B., Di Liberto, A., Nicolò Edoardo, A., Lisi, I., Nobilia, L., de Ferrabonc, G.D., Zanier, E. R., Stocchetti, N., & Brambilla, P. (2022). Cognitive Assessment in SARS-CoV-2 Patients: A Systematic Review. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 909661. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.909661>
- Blanco-Campal, A., Diaz-Orueta, U., Navarro-Prados, A.B., Burke, T., Libon, D.J., & Lamar, M. (2019). Features and psychometric properties of the Montreal Cognitive Assessment: review and proposal of a process-based approach version (MoCA-PA). *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-15. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1681996>
- Bourmistrova, N.W., Solomon, T., Braude, P., Strawbridge, R., & Carter, B. (2022). Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 299, 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.031>
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Cairolí, E. (2021). ¿De qué hablamos cuando hablamos de pos-COVID-19? *Revista Clínica Española*, 221(10), 614.
- Calvo, L., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognomi, T., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA Young Adults Project): Norms for the Visual Object and Space Perception Battery and Judgment of Line Orientation

Tests. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 28(3), 153-159.

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.007>

- Carod-Artal, F.J. (2021). Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Revista de Neurología*, 72(11), 384-396.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para los tests de fluencia verbal. *Neurología*, 28(1), 33-40.
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L.M.W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K.M., et al. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior and Immunity*, 101, 93-135.
- Costa, G. & Gil, F. (2007). Propiedades psicométricas de la escala revisada del impacto del evento estresante (IES-R) en una muestra española de pacientes con cáncer. *Análisis y modificación de conducta*, 33(149), 311-332.
- Corporación de Radio y Televisión Española, RTVE. (27 de enero de 2023). *Mapa del coronavirus en el mundo: casos, muertes y los últimos datos de su evolución*. RTVE. Recuperado el 28/02/23 de <https://www.rtve.es/noticias/20230127/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
- Creamer, M., Bell, R., & Failla, S. (2003). Psychometric properties of the impact of event scale-revised. *Behaviour research and therapy*, 41(12), 1489-1496.
- Derogatis, L.R. (2001). BSI 18, Brief Symptom Inventory 18: Administration, scoring and procedures manual. NCS Pearson, Incorporated. Adaptación Española de Pearson Educación (2013).
- Escudero, J. L. V., & Melchor, A. (2022). Ansiedad, depresión y TEPT durante el confinamiento: un estudio longitudinal. *Avances en Psicología*, 30(2), e2595-e2595.
- Fisk, J.D, Pontefract, A., Ritvo, P.G., Archibald, C.J., & Murray, T.J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *The Journal of Neurological Sciences. Le Journal canadien des sciences neurologiques*, 21(1), 9-14.

- Gallegos, M., & Caycho-Rodríguez, T. (2022). Long COVID-19: síntesis de indicadores clínicos. *Revista médica de Chile*, *150*(4), 564-566.
- García-Molina, A., García-Carmona, S., Espiña-Bou, M., Rodríguez-Rajo, P., Sánchez-Carrión, R., & Enseñat-Cantallops, A. (2022). Rehabilitación neuropsicológica en el síndrome post-COVID-19: resultados de un programa clínico y seguimiento a los 6 meses. *Neurología*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.06.008>
- Gasser, A.I., Descloux, V., Con Siebenthal, A., Cordonier, N., Rossier, P., & Zumbach, S. (2020). Benton judgment of line orientation test: Examination of four short forms. *The Clinical Neuropsychologist*, *34*(3), 580-590. <https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1611927>
- Guilmette, T.J., Sweet, J.J., Hebben, N., Koltai, D., Mahone, E.M., Spiegler, B.J., ... & 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.
- Grau-Guinea, L., Pérez-Enríquez, C., García-Escobar, G., Arronddo-Elizarán, C., Pereira-Cutiño, B., Florido-Santiago, M., Piqué-Candini, J., Planas, A., Paez, M., Peña-Casanova, J. & Sánchez-Benavides, G. (2017). Desarrollo, estudio de equivalencias y datos normativos de la versión española B del Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.02.002>
- Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S.R., Jolly, A.E., Grant, J.E., Patrick, F., ... & Mehta, M.A. (2021). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*, *39*, 101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
- Han, Q., Zheng, B., Daines, L., & Sheikh, A. (2022). Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, *11*(2), 269. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>
- Hernando, J.E.C. (2021). Seguimiento de los pacientes con secuelas no respiratorias de la COVID-19. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, *28*(2), 81-89.

- Horowitz, M.J., Wilner, N., & Álvarez, W. (1979). Impact of Event Scale: A measure of subjective stress. *Psychosomatic Medicine*, *41*, 209-218.
- Jennings, G., Monaghan, A., Xue, F., Duggan, E., & Romero-Ortuño, R. (2022). Comprehensive Clinical Characterisation of Brain Fog in Adults Reporting Long COVID Symptoms. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(12), 3440.
- Jennings, G., Monaghan, A., Xue, F., Mockler, D., & Romero-Ortuño, R. (2021). A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs Post-COVID-19 Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, *10*, 5913.
<https://doi.org/10.3390/jcm10245913>
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. (10 de marzo de 2023). *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)*. Recuperado el 22 de junio de 2023 de <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kessels, R.P., de Vent, N.R., Bruijnen, C.J., Jansen, M.G., de Jonghe, J.F., Dijkstra, B.A., & Oosterman, J.M. (2022). Regression-Based Normative Data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Its Memory Index Score (MoCA-MIS) for Individuals Aged 18-91. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(14), 4059.
<https://doi.org/10.3390/jcm11144059>
- Kos, D., Kerckhofs, E., Carrera, I., Verza, R., Ramon, M., & Jansa, J. (2005). Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *11*(1), 76-80.
<https://doi.org/10.1191/135245805ms1117oa>
- Lira, D., & Custodio, N. (2018). Los trastornos del sueño y su compleja relación con las funciones cognitivas. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, *81*(1), 20-28.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v81i1.3270>
- Llana, T., Mendez, M., Zorzo, C., Fidalgo, C., Juan, M., & Mendez-Lopez, M. (2022). Anosmia in COVID-19 could be associated with long-term deficits in the consolidation of procedural and verbal declarative memories. *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 1082811. doi: 10.3389/fnins.2022.1082811

- López-Sampalo, A., Bernal-López, M. R., & Gómez-Huelgas, R. (2022). Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Revista clínica española*, 222(4), 241-250. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.10.003>
- Lozoya-Delgado, P., Ruiz-Sánchez de León, J.M., & Pedrero-Pérez, E.J. (2012). Validación de un cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes: relación entre las quejas subjetivas de memoria, la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Revista de Neurología*, 54, 137-150.
- Lucas, R. (1998). Versión Española del WHOQOL. Madrid: Ediciones Ergon.
- Lucas-Carrasco, R. (2012). The WHO quality of life (WHOQOL) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Quality of life Research*, 21(1), 161-165.
- Matar-Khalil, S. (2022). Neurocovid-19: efectos del COVID-19 en el cerebro. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46.
- Mazariegos-Herrera, C.J., Ozaeta-Gordillo, C.M., Menéndez-Veras, R.A., & Conde-Pereira, C.R. (2020). El papel de las pruebas diagnósticas en el manejo de la pandemia COVID-19: un enfoque desde el laboratorio clínico. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 7(3), 461-476.
- Meca-Lallana, V., Brañas-Pampillón, M., Higuera, Y., Candelieri-Merlicco, A., Aladro-Benito, Y., Rodríguez-De la Fuente, O., ... & Ballesteros, J. (2019). Assessing fatigue in multiple sclerosis: Psychometric properties of the five-item Modified fatigue Impact Scale (MFIS-5). *Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational and Clinical*, 5(4), 2055217319887987.
- Michelen, M., Manoharan, L., Elkheir, N., Cheng, V., Dagens, A., Hastie, C., O'Hara, M., Suett, J., Dahmash, D., Bugaeva, P., Rigby, I., Munblit, D., Harriss, E., Burls, A., Foote, C., Scott, J., Carson, G., Olliaro, P., Sigfrid, L., & Stavropoulou, C. (2021). Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ global health*, 6(9), e005427. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005427>
- Ministerio de Sanidad. (19 de mayo de 2023). *Actualización n° 669. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19)*. Recuperado el 02/06/23 de

https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_669_COVID-19.pdf

Montejo, P., Montenegro, M., Sueiro, M. J., & Huertas, E. (2014). Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (MFE). Análisis de factores con población española. *Anales de Psicología/Annals of Psychology*, 30(1), 320-328.

Murgieri, M. WHOQOL-100 y WHOQOL-BREF. EN red. Última actualización 30/03/2009. http://www.llave.connmed.com.ar/portalnoticias_vernoticia.php?codigonoticia=17621

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2021). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. <https://www.mocatest.org>

Ojeda, N., del Pino, R., Ibarretxe-Bilbao, N., Schretlen, D., & Peña, J. (2016). Test de evaluación cognitiva de Montreal: normalización y estandarización de la prueba en población española. *Revista de Neurología*, 63(11), 488-496. <https://doi.org/10.33588/rn.6311.2016241>

Organización Mundial de la Salud. (2021). *Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la covid-19*. Consultado en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA jóvenes Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*, 28, 226-235.

Pedroso, R.M. (2021). Tormenta de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, 20(3).

- Peña-Casanova, J. (1990). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Manual. Test Barcelona*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Úbeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badanes, D., et al. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory) and the Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 371-393. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp041>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA Project): Norms of verbal fluency test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 395-411.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J.L., ... & Antúez, C. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 321-341. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp038>
- Pinzon, R.T., Wijaya, V.O., Jody, A.A., Nunsio, P.N., & Buana, R.B. (2022). Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of infection and public health*, 15(8), 856–869. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.06.013>
- Premraj, L., Kannapadi, N.V., Briggs, J., Seal, S. M., Battaglini, D., Fanning, J., ... & Cho, S. M. (2022). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 434, 120162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
- Ramírez, L.M.M., & Flores-Soto, E. (2020). COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 63(4), 30-34.
- Ritvo, P.G., Fischer, J.S., Miller, D.M., Andrews, H., Paty, D. & LaRocca, N. (1997). Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI): A user's manual. *New York: The Consortium of Multiple Sclerosis Society*, 65.

- Rodríguez Ledo, P. (2021). Guía clínica para la atención al paciente long covid/covid persistente.
- Rothan, H.A., & Byrareddy, S.N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, *109*, 102433.
- 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*, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2626-z>
- Skevington, S.M., Lotfy, M. & O'Connell, K.A. (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Quality of life Research*, *13*(2), 299, 310.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test*. Los Angeles: Western Psychological Services. TEA Ediciones S.A. (2002)
- Soto, C.J. & John, O.P. (2017). Short and extra-short forms of the Big Five Inventory-2: The BFI-2-S and BFI-2-XS. *Journal of Research in Personality*, *68*, 69-81.
- Soto, C.J., & John, O.P. (2017). The next Big Five Inventory (BFI-2): Developing and assessing hierarchical model with 15 facets to enhance bandwidth, fidelity and perspective power. *Journal of Personality and Social Psychology*, *113*(1), 117-143.
- Sunderland, A., Harris, J.E. & Gleave, J. (1984). Memory failures in everyday life following severe head injury. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *6*, 127-142.
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., ... & Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*, *27*(6), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.020>
- Torres, M., Quezada, M., Rioseco, R., Ducci, M.E. (2008). Calidad de vida de adultos mayores pobres de viviendas básicas: Estudio comparativo mediante uso de WHOQOL-BREF. *Revista médica de Chile*, *136*(3), 325-333.

Voruz, P., Cionca, A., Jacot de Alcântara, I., Nuber-Champier, A., Allali, G., Benzakour, L., ... & Péron, J. A. (2023). Brain functional connectivity alterations associated with neuropsychological performance 6–9 months following SARS-CoV-2 infection. *Human Brain Mapping, 44*(4), 1629-1646.

Weiss, D.S. & Marmar, C. (1997). The Impact of Event Scale-Revised. En J.P. Wilson y T.M. Keane, eds): *Assessing psychological trauma and PTSD*, 399-411. New York: The Guilford Press.

Whoqol Group. (1998). Development of the World Health Organization WOHQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine, 28*(3), 551-558.

Woodard, J.L., Benedict, R.H., Roberts, V.J., Goldstein, F.C., Kinner, K.M., Capruso, D.X., & Clarck, A.N. (1996). Short-form alternatives to the Judgment of Line Orientation test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 18*(6), 898-904.
<https://doi.org/10.1080/01688639608408311>

World Health Organization. (2021). *A clinical case definition of post COVID-19 condition by Delphi consensus, 6 October 2021*. (No. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1). World Health Organization.

World Health Organization. (2023). *Coronavirus. Síntomas*. Recuperado el 06/02/23 de https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_3

World Health Organization. (2023). *Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic*. Recuperado el 02/06/23 de [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

Índice de tablas

Tabla 1. Variables sociodemográficas de la muestra total y en función del sexo	18
Tabla 2. Variables clínicas de la muestra total y en función del sexo por frecuencias (% y n)	19
Tabla 3. Frecuencias de alteración a partir de la puntuación obtenida en el MoCA para la muestra total y según afectación neurológica (% y n)	27
Tabla 4. Frecuencias de respuesta de los ítems del MFE-30 para la muestra total.....	29
Tabla 5. Frecuencias de alteración a partir de la puntuación obtenida en el MFE-30 para la muestra total y según afectación neurológica (% y n)	30
Tabla 6. Media, desviación típica y rango de las puntuaciones directas de la subprueba de memoria del MoCA y MIS para la muestra total y según afectación neurológica	31
Tabla 7. Prueba T de comparación de medias para la subprueba de memoria del MoCA y MIS	32
Tabla 8. Media, desviación estándar y rango de las puntuaciones escalares de los distintos índices del FCSRT para la muestra total y según afectación neurológica	32
Tabla 9. Prueba T de comparación de medias para las puntuaciones escalares del FCSRT ...	33
Tabla 10. Correlación entre pruebas objetivas de memoria y quejas subjetivas	33
Tabla 11. Frecuencia de la presencia de TEPT para la muestra total (% y n)	34
Tabla 12. Frecuencias de respuesta en los ítems del IES-R para la muestra total	36