

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



GRADO EN PSICOLOGÍA
CURSO 2021/2022

LA MEMORIA DE TRABAJO EN PACIENTES CON COVID PERSISTENTE

Trabajo empírico

LUCÍA GONZÁLEZ BLANCO

Oviedo, junio de 2022

Resumen

El COVID-19 persistente se caracteriza por síntomas que se prolongan en el tiempo una vez superada la infección aguda, entre los que destacan los síntomas cognitivos, sobre todo en la memoria de trabajo. El presente estudio analiza las puntuaciones obtenidas por 201 pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19 persistente en la tarea de dígitos inversos, siendo el principal objetivo determinar qué factores demográficos y clínicos influyen en los déficits de la memoria de trabajo. Para ello se realizan correlaciones entre dichos factores y las puntuaciones en la tarea, y comparaciones entre diferentes grupos de edad para observar los contrastes en el rendimiento. Los resultados revelan que los pacientes con hipertensión arterial y más jóvenes muestran un menor desempeño que los de mayor edad, discrepando con estudios previos al no encontrarse diferencias en cuanto al sexo y otras variables clínicas. Los déficits en memoria de trabajo son independientes de la hospitalización y el tiempo de evolución de la enfermedad. Por ello, es importante hacer estudios longitudinales e indagar sobre los mecanismos de infección para conocer el alcance de los daños en la memoria de trabajo y la evolución de los pacientes.

Palabras clave: COVID-19 persistente, síntomas cognitivos, memoria de trabajo

Abstract

Persistent COVID-19 is characterised by symptoms that persist for a long time after the acute infection has been overcome, including cognitive symptoms, especially in working memory. The present study analyses the scores obtained by 201 patients diagnosed or suspected of persistent COVID-19 in the inverse digit task, the main objective being to determine which demographic and clinical factors influence working memory deficits. For this, Correlations are made between these factors and scores on the task, and comparisons are made between different age groups to observe contrasts in performance. The results reveal that patients with arterial hypertension and younger patients show lower performance than older patients, disagreeing with previous studies as no differences were found in terms of gender and other clinical variables. Deficits in working memory are independent of hospitalisation and time of disease progression. Therefore, is important make longitudinal studies and investigate the mechanisms of infection in order to know the significance of damage in working memory and the evolution of the patients.

Key words: persistent COVID-19, cognitive symptoms, working memory

Introducción

En diciembre de 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada sobre la existencia de casos de neumonía de etiología desconocida por medio de la Comisión Municipal de la Salud y Sanidad de Wuhan (Hubei, China). El virus causante de esta patología fue identificado como perteneciente a la familia Coronaviridae y pasó a denominarse síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), cuyas manifestaciones clínicas se agrupan bajo el término COVID-19.

La presentación clínica más frecuente es la infección respiratoria aguda (IRA), aunque también destacan otra serie de síntomas como fiebre, tos, mialgias, cefaleas y diarrea. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de unas dos semanas cuando la enfermedad ha sido leve, y de tres a seis semanas cuando la enfermedad ha sido grave. No obstante, no todos los pacientes se recuperan y siguen presentando síntomas tras la infección aguda. Bouza et al. (2021) destacan que entre el 20 y el 90% de los pacientes que han sufrido COVID-19 siguen presentando síntomas meses después de la infección.

Los síntomas presentes una vez superada la enfermedad se han agrupado bajo la denominación de post-covid, COVID-19 persistente o COVID-19 prolongado, sin haber un criterio establecido para dichas definiciones. Greenhalgh et al. (2020) lo define como una enfermedad asociada al COVID-19 y que perdura más de doce semanas tras el inicio de los síntomas. El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo definen como un “conjunto de signos y síntomas que surgen durante o después de una infección compatible con COVID-19, persisten durante más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo”. Otros autores hacen referencia a síntomas que persisten más de 3 semanas (Baig, 2020; Halpin et al., 2020).

Fernández de las Peñas et al. (2021) proponen que para determinar la presencia de COVID-19 prolongado debe existir una relación temporal entre los síntomas y el COVID-19. Además, los síntomas deben darse una vez superada la infección aguda. No obstante, no todas las personas reciben dicho diagnóstico.

El COVID prolongado muestra manifestaciones clínicas muy variables, caracterizándose principalmente por fatiga y síntomas cognitivos, para los cuales se ha

acuñado el término “niebla mental”, que es inespecífico y no explica la gran variabilidad de síntomas cognitivos de los que se quejan los pacientes.

Una explicación de los déficits cognitivos asociados al COVID-19 persistente, y en la memoria de trabajo en particular, podrían ser el deterioro cognitivo transitorio o permanente producido por infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) (Warren-Gash et al., 2019) o procesos inflamatorios (Sartori et al., 2012), ya que tienen un fuerte impacto sobre las funciones cognitivas, al liberarse mediadores proinflamatorios que provocan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica causando neuroinflamación. Sin embargo, no está claro si los efectos del SARS-Cov-2 en el cerebro son indirectos (respuesta inflamatoria extrema), directos (invasión del virus en el cerebro), o ambos (Lucchese y Floel, 2020; Natoli et al., 2020; Zhou et al., 2021).

Otros estudios señalan la presencia del virus latente en el sistema nervioso central, que puede reactivarse y causar problemas neurológicos (Camargo-Martínez et al., 2021) y el desarrollo de anticuerpos, que pueden causar lesiones en los nervios periféricos al contener estructuras proteicas similares al patógeno (Gupta et al., 2021).

Asimismo, Carod-Artal y García-Moncó (2021) señalan que el daño viral directo no es el mecanismo principal, por lo que destacan dos vías por las que el COVID-19 podría ingresar al SNC. Por un lado, la vía olfativa, por la que el virus accede al epitelio olfativo por transmisión aérea, penetrando en las terminaciones nerviosas, siguiendo la vía axonal del tracto olfatorio, y alcanzando la corteza cerebral. Y, por otro lado, la vía gastrointestinal, por la que el virus llegaría al SNC al infectar el sistema gastrointestinal, alcanzando las ramas terminales del nervio vago y llegando al tronco encefálico por transporte retrógrado.

Entre los síntomas cognitivos relacionados con el COVID-19 persistente destacan déficits en atención, velocidad de procesamiento, fluidez verbal y memoria de trabajo (Altuna et al., 2021; Ritchie et al., 2020).

La memoria de trabajo hace referencia a la capacidad de mantener una cantidad limitada de información a través del ensayo activo durante cortos periodos de tiempo (Baddeley y Hitch, 1974). Mantener dicha información requiere atención, por lo que es fácil cometer errores cuando la carga de información es alta o se están realizando otras actividades cognitivas.

Según Jeneson y Squire (2012) la memoria de trabajo no se puede definir en base a ningún intervalo de retención en particular. No obstante, existen medidas de amplitud que establecen una capacidad de manipulación de 7-8 unidades de información.

Varios estudios observaron más problemas de memoria de trabajo en pacientes con COVID-19 30 días después de haber superado la enfermedad, por lo que parece haber relación entre la infección y los déficits de memoria de trabajo (Cirulli et al., 2020; Garrigues et al., 2020; Davis et al., 2021). Del mismo modo, los pacientes con COVID-19 prolongado muestran un desempeño menor en las tareas de memoria de trabajo respecto de controles sanos, evaluado a través de la prueba de dígitos inversos (Delgado-Alonso, 2022).

Los déficits en memoria de trabajo no se relacionan con la gravedad de la enfermedad ni con las complicaciones respiratorias, ya que pueden darse después de una enfermedad leve y en cualquier grupo de edad (Townsend et al., 2020). No se encontraron diferencias entre la probabilidad de desarrollar problemas de memoria de trabajo después de la infección y el sexo (Garg et al., 2021). Sin embargo, Almería et al. (2020) encontraron mayores déficits en aquellos pacientes que referían cefalea, mientras que Carod-Artal y García-Moncó (2021) refirieron más problemas de memoria de trabajo en aquellos pacientes que requirieron cuidados intensivos (52% vs 33.8%).

En otros estudios ajenos al COVID-19 relacionados con el deterioro cognitivo, Soto Añari et al. (2018) encontraron que los pacientes de mayor edad rinden peor que los jóvenes en tareas relacionadas con la memoria de trabajo, debido a una mejor retención y manipulación de la información. A pesar de ello, el sujeto puede mostrar menores déficits gracias a la reserva cognitiva (Stern, 2006; 2009) y nivel educativo, estableciéndose un rendimiento mayor en aquellos con una educación superior (Pool et al., 2016; Soto y Arcos, 2010; Stern, 2009; Soto Añari et al., 2018).

Hasta entonces la mayoría de los estudios acerca del COVID-19 persistente se han basado en casos pequeños o pruebas breves, en lugar de baterías neuropsicológicas más detalladas y con muestras suficientes que permitan la detección de problemas cognitivos. Se sabe poco sobre los efectos a largo plazo en el cerebro y sus consecuencias cognitivas. Igualmente, no hay estudios suficientes sobre el deterioro en la memoria de trabajo relacionado con la infección por COVID-19, por lo que el conocimiento sobre la memoria de trabajo asociado con la infección es limitado.

Por ello, el objetivo de este estudio es comprobar qué factores demográficos y clínicos influyen en la memoria de trabajo en pacientes con COVID-19 persistente. Así, en base a los resultados de estudios mencionados anteriormente, se espera encontrar mayores déficits en pacientes con una reserva cognitiva y educación menor, así como en aquellos de mayor edad y que requirieron cuidados intensivos. Sin embargo, no se esperan encontrar diferencias en cuanto al sexo.

Método

Participantes

En el presente estudio participaron de manera voluntaria 201 sujetos con diagnóstico o en proceso de diagnóstico de Covid Persistente. De esta muestra, 181 (90%) eran mujeres y 20 (10%) eran hombres. Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 26 y los 69 años, con una media de 47,5 (DT 7,9). Para participar en el estudio, se recopilaron otras variables sociodemográficas como el nivel educativo (Tabla 1) y variables clínicas como el tiempo de evolución de la enfermedad (Tabla 2). La media de escolaridad fue de 20 años, mientras que la reserva cognitiva media fue de 16,5. De la muestra total 46 pacientes requirieron ingreso hospitalario con un rango entre 1 y 180 días y, de ellos, 4 estuvieron en UCI con un rango entre 7 y 17 días.

Tabla 1

Datos demográficos de los pacientes con infección por COVID-19

Características	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad (años)	26	69	47,5	7,9
Educación (años)	12	24	20	3,9
Reserva Cognitiva (PD)	9	24	16,5	3

Tabla 2

Datos clínicos de los pacientes con infección por COVID-19

Características	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Hospitalización (días)	0	180	3,4	14
UCI (días)	0	17	0,2	1,7

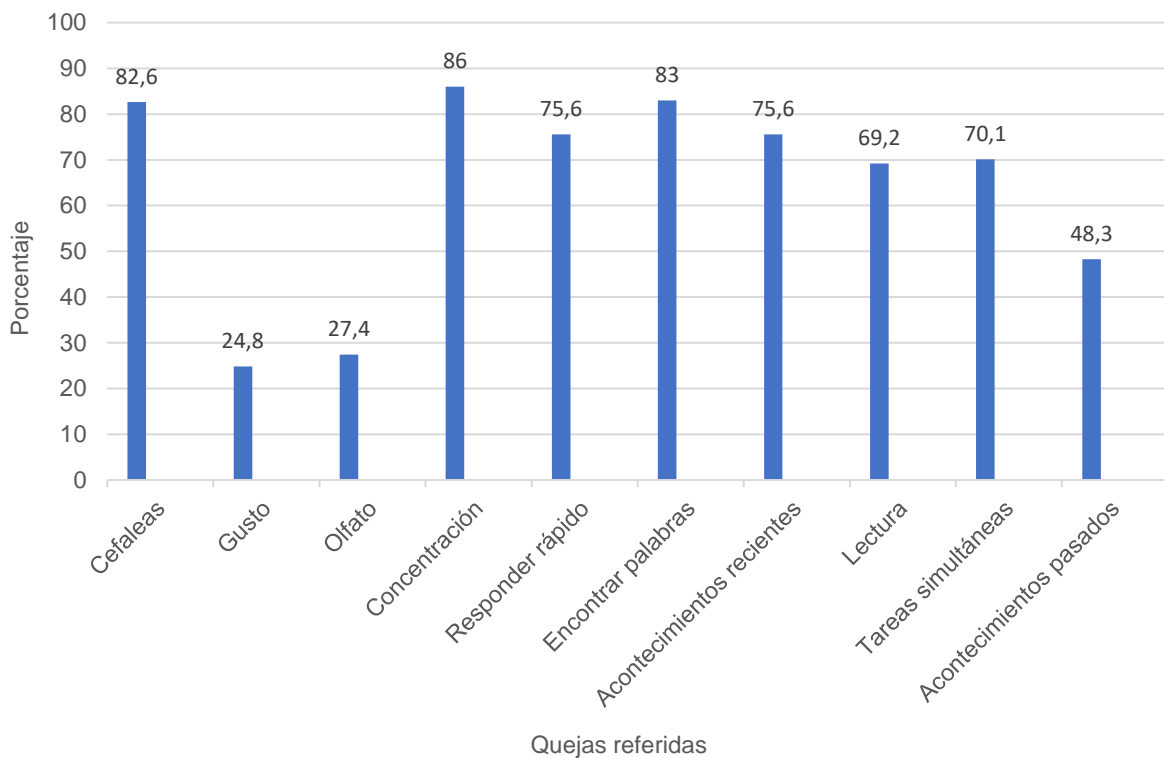
Evolución (días)	131	997	502	153,6
Hipertensión arterial	0	21	0,1	0,3
Hipotiroidismo	0	22	0,1	0,3

Las principales quejas referidas por los pacientes fueron cefaleas (164), pérdida o disminución del gusto (50), pérdida o disminución del olfato (55), dificultad para concentrarse (171), dificultad para responder de forma rápida (152), dificultades para encontrar las palabras adecuadas para expresarse (167), dificultades para recordar acontecimientos o conversaciones recientes (152), dificultades para leer o para comprender lo que se lee (139), problemas para realizar varias tareas simultáneamente (141) y dificultades para recordar acontecimientos del pasado (97) (Figura 1).

Se incluyeron en el estudio sujetos con infección por COVID-19 desde al menos tres meses, y que informaron de quejas cognitivas prolongadas relacionadas con la infección. Se excluyeron sujetos menores de edad, con cualquier trastorno neurológico potencialmente asociado con deterioro cognitivo y no hablantes nativos del castellano.

Figura 1

Porcentaje de principales quejas referidas por los pacientes



Todos los sujetos participantes firmaron, previamente a la realización del estudio, un consentimiento informado en el que se les aportaban detalles sobre la naturaleza del mismo y la posibilidad de retirada en cualquier momento.

Materiales

Para la realización de este estudio se seleccionó la prueba de dígitos inversos, que formaba parte de un protocolo neuropsicológico más amplio en la que se encontraban los siguientes test:

- *Test Breve de Atención* (Schretlen, 1996): al paciente se le leen diez series de números y letras mezclados y debe indicar cuántos números hay. Después, debe hacer lo mismo con las letras.
- *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense* (Benedet y Alejandre, 2014): al paciente se le presenta una lista de aprendizaje, una lista de interferencia y una lista de reconocimiento, evaluando la memoria verbal a corto y largo plazo.
- *Figura de Rey* (Rey, 1997): el paciente debe copiar un dibujo que se le muestra para reproducirlo de memoria de forma inmediata y demorada.
- *Stroop* (Golden, 2020): al paciente se le presentan tres láminas donde debe leer las palabras escritas, nombrar el color de unas cruces y nombrar el color de la tinta en la que está escrita una palabra.
- *Matrices* (WAIS-IV, Weschler, 2012): el paciente debe seleccionar entre cinco opciones posibles, la que mejor completa la matriz que observa.
- *Torre de Hanoi* (Edouard, 1883) el paciente debe mover las piezas de la torre uno a la torre tres, quedando estas en el mismo orden.
- *Fluidez verbal* (Portellano Pérez y Martínez Arias, 2020): el paciente debe nombrar durante 1 minuto todos los animales que se le ocurran, palabras que empiecen por la letra 'p', palabras que no lleven la letra 'e' y cosas que podamos hacer.
- *Denominación de objetos y acciones* (BETA, Cuetos y González-Nosti, 2009): el paciente debe nombrar el objeto u acción que se le muestra.
- *Lectura de palabras y pseudopalabras* (BETA, Cuetos y González-Nosti, 2009): el paciente debe leer las palabras o pseudopalabras que se le muestran.

- *Lectura de un texto* (BETA, Cuetos y González-Nosti, 2009): el paciente debe leer un texto en voz alta.
- *Emparejamiento de sinónimos* (BETA, Cuetos y González-Nosti, 2009): el paciente debe escoger entre cuatro palabras cuál es sinónima de otra palabra mostrada.
- *Definición-palabra* (BETA, Cuetos y González-Nosti, 2009): el paciente debe decidir cuál de las cuatro palabras mostradas se corresponde con una definición anteriormente leída.
- *Escritura de palabras y pseudopalabras*: el paciente debe escribir a mano una serie de palabras y pseudopalabras que se le dictan en voz alta.
- *Denominación a definición* (BETA, Cuetos y González-Nosti, 2009): el paciente debe decir a qué palabra se corresponde una definición que se le lee en voz alta.
- *Escritura de un texto* (BETA, Cuetos y González-Nosti, 2009): el paciente debe escribir a mano una historieta a partir de una imagen formada por seis viñetas.
- *Memoria prospectiva de tiempo y evento*: el paciente debe recordar, por un lado, realizar una acción anteriormente expuesta transcurridos 20 minutos y, por otro, cuando se le diga una frase concreta.

Las tareas de escritura al dictado de palabra y pseudopalabras fueron diseñadas para este estudio controlando las variables psicolingüísticas más importantes.

La tarea seleccionada para este trabajo es la de dígitos inversos, que pertenece a la Escala de Inteligencia de Weschler para adultos (WAIS-IV, Weschler, 2012) y consiste en leerle al paciente una serie de números que debe repetir en orden inverso al presentado. Las series aumentan progresivamente de longitud y se para cuando el sujeto comete dos fallos consecutivos. Las puntuaciones directas se transforman en puntuaciones escalares para corregir en función de la edad y del nivel educativo. Para obtener las puntuaciones escalares, se utilizaron los datos del Proyecto Neuronorma (Tamayo et al., 2012).

También se utilizó el Cuestionario de Reserva Cognitiva (Rami et al., 2011), formado por ocho ítems que miden diferentes aspectos de la actividad intelectual como la escolaridad propia y de los padres, cursos de formación, ocupación laboral, formación musical, idiomas, actividad lectora y juegos intelectuales. La puntuación máxima es de

25 puntos, resultado de la suma de cada ítem. A mayor puntuación, mayor reserva cognitiva.

Procedimiento

Antes de comenzar las evaluaciones, se contactó con los pacientes por correo electrónico para llevar a cabo la presentación y la explicación acerca del procedimiento a seguir, donde además se les adjuntaba el consentimiento informado y el cuestionario de reserva cognitiva que debían cumplimentar. La evaluación se realizó en formato online, para lo que los pacientes necesitaban disponer de ordenador, micrófono, cámara web y un sitio tranquilo donde permanecer hasta la finalización de las tareas.

Todas las evaluaciones se realizaron entre el 27 de septiembre de 2021 y el 3 de marzo de 2022 a través de la aplicación *ZOOM Cloud Meetings*. Las pruebas se mostraban al paciente en un PowerPoint compartido a través de dicho servicio.

La evaluación se realizó siempre en el mismo orden durante aproximadamente hora y media dividida en dos partes, una de una hora y otra de media hora, tratando de realizarse ambas en un mismo día. Sin embargo, si la persona mostraba signos de fatiga que le impidiesen continuar, se establecía una nueva cita para realizar la segunda parte, procurando que ambos días estuviesen lo más próximos posible.

En la primera parte se administraban nueve tareas en el siguiente orden: *Test Breve de Atención (BTA)*, *memoria prospectiva de evento*, *TAVEC*, *figura de rey*, *dígitos directos*, *dígitos inversos*, *stroop*, *matrices*, *torre de Hanoi*, *recuerdo demorado de la figura de rey* y *recuerdo de la memoria prospectiva de evento*. En la segunda parte se llevaron a cabo diez tareas en el siguiente orden: *memoria prospectiva de tiempo*, *fluidez verbal*, *denominación de objetos*, *denominación de acciones*, *lectura de palabras*, *lectura de pseudopalabras*, *emparejamiento de sinónimos*, *asociación definición-palabra*, *escritura al dictado de palabras y pseudopalabras*, y *denominación a definición*. Una vez finalizada la evaluación, a los pacientes se les enviaba un nuevo correo electrónico donde se les adjuntaban dos textos y una imagen, para lo cual debían grabarse leyendo dichos textos y sacar una fotografía o escanear la historieta que habían escrito a mano para enviarlo por correo electrónico a su evaluador correspondiente.

Todas las tareas fueron aplicadas por la misma persona para cada paciente y siguiendo la misma estructura: indicarles las instrucciones de cada prueba y asegurarse

de que lo habían comprendido. Así, tanto en el caso de los dígitos inversos (Weschler, 2012) como en el resto de las tareas, se les presentaban dos ensayos. Se les proporcionaba feedback al finalizar cada prueba con el objetivo de animar al paciente a continuar y se agradecía de nuevo su participación en el estudio al finalizar la evaluación completa.

Análisis de datos

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS Statistics versión 28. En un primer nivel de estudio se utilizaron análisis descriptivos para conocer la media de las puntuaciones directas y escalares de los pacientes en la tarea de dígitos inversos (Weschler, 2012). Se realizaron correlaciones (coeficiente de correlación de Pearson) para ver si existían relaciones entre los resultados de la tarea respecto a edad, sexo, reserva cognitiva, estudios finalizados, tiempo de evolución, hospitalización y la presencia o ausencia de hipertensión arterial e hipotiroidismo. Los hallazgos se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

En un segundo nivel de análisis se utilizó un Análisis Multivariado de Varianza (MANOVA) pruebas para comparar los resultados significativos entre grupos, comprobando la homogeneidad de varianzas con el estadístico de Levene. Se realizaron comparaciones múltiples entre categorías de edad según los resultados en la prueba mediante el estadístico de Tukey.

Para analizar los resultados de la prueba de dígitos inversos (Weschler, 2012) se transformaron las puntuaciones directas en puntuaciones escalares, ajustándolas por edad y nivel educativo, siguiendo los datos normativos del Proyecto Neuronorma (Tamayo et al., 2012). En las puntuaciones escalares, se considera una puntuación normal entre 8 y 10, y se consideran puntuaciones patológicas aquellas puntuaciones escalares ajustadas por edad y educación iguales o inferiores a 7.

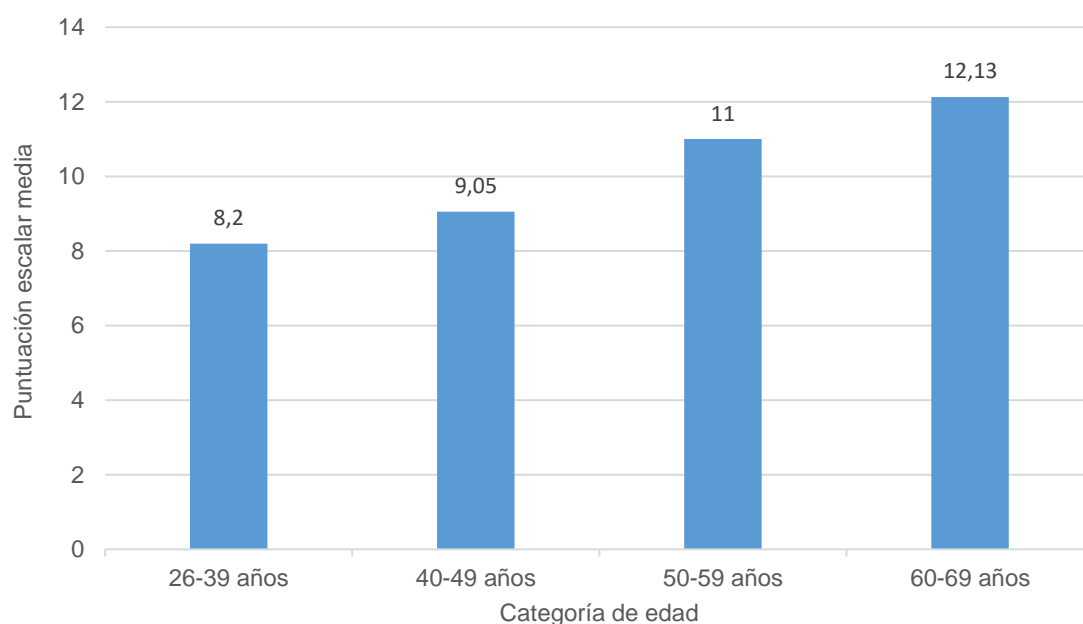
Resultados

La media general de las puntuaciones escalares es de 9,8, con una desviación típica de 3,5, mientras que en las puntuaciones directas se obtiene una media de 4,4 y una desviación típica de 1,1. El 23,4% de los pacientes obtuvo puntuaciones escalares iguales o inferiores a 7.

La media de las puntuaciones directas en función de la edad es de 4,1 (DT 1,2) para aquellas comprendidas entre los 26 y 39 años; 4,4 (DT 1,1) para las comprendidas entre los 40 y 49 años; 4,6 (DT 1,1) para las comprendidas entre 50 y 59 años; y 4,7 (DT 1) para las comprendidas entre 60 y 69 años. La diferencia de las puntuaciones escalares obtenidas en la tarea de dígitos inversos (Weschler, 2012) en función del grupo de edad se pueden observar en Figura 1.

Figura 1

Puntuación escalar media en dígitos inversos según edad



Para analizar las correlaciones entre los resultados obtenidos en la tarea de dígitos inversos con las diversas características clínicas y demográficas de los pacientes (Tabla 1) se observa un índice de correlación de 0,31 ($p < 0,05$) entre los resultados y la edad, por lo que ambas variables se relacionan entre sí. Es decir, a mayor edad se observan mejores puntuaciones escalares en la tarea de dígitos inversos. También se encuentra relación entre los resultados en la tarea y la presencia de hipertensión arterial, mostrada a través de una correlación de 0,23 ($p < 0,05$). No se observa significación entre la tarea y el resto de variables.

Tabla 1

Correlaciones entre las PE en la tarea de dígitos inversos con edad, sexo, reserva cognitiva, estudios finalizados, tiempo de evolución y hospitalización

		PE Dígitos Inversos
Edad	Correlación de Pearson	0,31
	Sig. (bilateral)	<0,00
Sexo	Correlación de Pearson	0,02
	Sig. (bilateral)	0,82
Reserva Cognitiva	Correlación de Pearson	0,04
	Sig. (bilateral)	0,600
Estudios finalizados	Correlación de Pearson	0,04
	Sig. (bilateral)	0,55
Tiempo evolución	Correlación de Pearson	0,1
	Sig. (bilateral)	0,17
Hospitalización	Correlación de Pearson	-0,07
	Sig. (bilateral)	0,33
Hipertensión arterial	Correlación de Pearson	0,23
	Sig. (bilateral)	0,00
Hipotiroidismo	Correlación de Pearson	-0,02
	Sig. (bilateral)	0,81

Para comparar las puntuaciones entre grupos de edad se comprueba la homogeneidad de varianzas, y se asumen varianzas iguales. A través de comparaciones múltiples, mediante el estadístico de Tukey se analizan las diferencias entre los grupos de menor edad y los de mayor de edad (Tabla 2). Se seleccionaron cuatro categorías de edad: categoría 1 (26-39 años), categoría 2 (40-49 años), categoría 3 (50-59 años), y categoría 4 (60-69 años). Se observan resultados estadísticamente significativos al obtener $p < 0,05$, entre el grupo 1 con los grupos 3 y 4, y entre el grupo 2 con los grupos 3 y 4, lo que señala que los grupos de menor edad obtienen puntuaciones más deficitarias en comparación con aquellos de mayor edad.

Tabla 2

Comparaciones múltiples entre PE en la tarea de dígitos inversos por categorías de edad

	Categoría de edad	Significación
HSD Tukey	1 – 2	0,61
	1 – 3	<0,00
	1 - 4	0,00
	2 – 1	0,61
	2 – 3	0,00
	2 – 4	0,01
	3 – 1	<0,00
	3 – 2	0,00
	3 – 4	0,62
	4 – 1	0,00
	4 – 2	0,01
	4 – 3	0,62

Discusión

El COVID-19 persistente es una patología novedosa que aún no ha sido definida con precisión. A pesar de las claras manifestaciones cognitivas, el futuro de los pacientes recuperados por COVID-19 es algo incierto, sobre todo en relación a los problemas en la memoria de trabajo. Además, son escasos los estudios neuropsicológicos previos que hay sobre el tema.

Por ello, el presente estudio examina la memoria de trabajo en pacientes con COVID-19 persistente con el objetivo de determinar cómo y en qué medida influye el virus en dicha función cognitiva. Los resultados indican que los pacientes más jóvenes infectados por COVID-19 y que tienen sintomatología compatible con un diagnóstico de COVID-19 persistente, muestran un peor rendimiento en tareas relacionadas con la memoria de trabajo en comparación con pacientes de mayor edad. Esto difiere de lo encontrado por Soto Añari et al. (2018) en estudios de deterioro cognitivo ajenos al COVID-19 persistente, donde señalan que rinden peor los pacientes de mayor edad en tareas de memoria de trabajo.

Según los estudios de Sartori et al. (2012) en relación al impacto que tienen los procesos inflamatorios sobre las funciones cognitivas, los resultados obtenidos se pueden explicar por dichos procesos, al tener gran relevancia sobre la memoria de trabajo. Los jóvenes, al poseer un mejor sistema inmunológico, reaccionarían con una mayor liberación de mediadores proinflamatorios (tormenta de citoquinas), causando, por tanto, una mayor neuroinflamación al alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Igual que encontraron Garg et al (2021), los resultados de este estudio concuerdan con ellos puesto que no se han encontrado relaciones entre el sexo y la gravedad de la enfermedad con los déficits en memoria de trabajo. También se encuentra que el hecho de padecer hipertensión arterial aumenta las probabilidades de padecer problemas de memoria de trabajo una vez superada la infección aguda por COVID-19.

Sin embargo, se discrepa con los hallazgos señalados por Carod-Artal y García-Moncó (2021), Pool et al. (2016), Soto Añari et al. (2018), Soto y Arcos (2010) y Stern (2006; 2009), porque no se han encontrado diferencias entre la presentación de mayores problemas de memoria de trabajo respecto al nivel educativo, reserva cognitiva o haber requerido cuidados intensivos. Esta discrepancia puede deberse a que únicamente en uno de los estudios se han utilizado pacientes con COVID-19 persistente.

En conclusión, el hallazgo más importante es que las personas con COVID-19 persistente presentan menos problemas en memoria de trabajo a medida que avanza la edad. Además, parece ser que las alteraciones cognitivas, y específicamente los déficits en memoria de trabajo, son frecuentes incluso en casos que no requieren hospitalización e independientes de la duración de la enfermedad. Es decir, parece ser que los problemas asociados a la memoria de trabajo pueden darse tanto en pacientes que han superado la infección aguda en varios días como en aquellos que han tardado semanas o meses.

El estudio cuenta con una serie de limitaciones. El porcentaje de hombres se encuentra por debajo de la mitad del total de participantes, por lo que no se pueden sacar conclusiones exactas respecto al sexo. Aun así, en prácticamente todos los estudios previos sobre COVID-19 persistente se encuentra un mayor porcentaje de mujeres. De igual modo, la memoria de trabajo únicamente ha sido evaluada a través de

la tarea de dígitos inversos, por lo que el estudio quedaría más completo si se utilizaran más tareas que evaluaran la memoria de trabajo.

Sin embargo, se utilizan estrictos procesos de corrección, ya que se cuenta con el estudio NEURONORMA, que incluye a miles de pacientes para salvar las limitaciones que puedan darse al no contar con evaluaciones neuropsicológicas previas de los participantes.

Se debería estudiar más acerca del alcance de los daños, puesto que los déficits varían de un paciente a otro y los mecanismos de infección pueden ser multifactoriales. Asimismo, sería de utilidad hacer estudios longitudinales para conocer la evolución cognitiva de los pacientes, así como conocer si hay factores protectores en las personas que no experimentan secuelas cognitivas y cuáles son.

Referencias

- Almería, M., Cejudo, J. C., Sotoca, J., Deus, J., y Krupinski, J. (diciembre 2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behavior & Immunity – Health*, 9. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>
- Altuna, M., Sánchez-Saudínós, M. B., y Lleó, A. (diciembre 2021). Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurology Perspectives*, 1(1), 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.10.005>
- Bouza, E., Cantón Moreno, R., De Lucas Ramos, P., García-Botella, A., García-Lledó, A., Gómez-Pavón, J., González del Castillo, J., Hernández-Sampelayo, T., Martín-Delgado, M. C., Martín Sánchez, F. J., Martínez-Sellés, M., Molero García, J. M., Moreno Guillén, S., Rodríguez-Artalejo, F. J., Ruiz-Galiana, J., De Pablo Brühlmann, S., Porta Etessam, J., y Santos Sebastián, M. (abril 2021). Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(4), 269-279. <http://doi.org/10.37201/req/023.2021>
- Camargo-Martínez, W., Lozada-Martínez, I., Escobar-Collazos, A., Navarro-Coronado, A., Moscote-Salazar, L., Pacheco-Hernández, A., Janjua, T., y Bosque-Varela, P. (junio 2021). Post-COVID-19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *Journal of Clinical Neuroscience*, 88, 219-225. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.001>
- Delgado-Alonso, C., Valles-Salgado, M., Delgado-Álvarez, A., Yus, M., Gómez-Ruiz, N., Jorquera, M., Polidura, C., Gil, M. J., Marcos, A., Matías-Guiu, J., y Matías-Guiu, J. A. (junio 2022). Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *Journal of Psychiatric Research*, 150, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033>
- Ezpeleta, D. y García Azorín, D. (agosto 2020). *Manual COVID-19 para el neurólogo general*. Ediciones SEN.
- Feldberg, C., Stefani, D., Tartaglino, M. F., Hermina, P. D., Moya García, L., Somale, M. V., y Allegri, R. (mayo 2020). La influencia de la educación y la complejidad laboral en el desempeño cognitivo de adultos mayores con deterioro cognitivo leve. *Ciencias Psicológicas*, 14(1). <https://dx.doi.org/22235/cp.v14i1.2194>

- Fernández-de-las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L., y Florencio, L. L. (marzo 2021). Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
- Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, M., Buxton, M., y Husain, L. (2020). Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- Jeneson, A., y Squire, L. R. (marzo 2022). Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 14(3). <https://doi.org/10.1101/lm.024018.111>
- Majolo, F., Liberato da Silva, G., Vieira, L., Anli, C., Saraiva Macedo Timmers, L. F., Laufer, S., y Goettert, M. I. (septiembre 2021). Neuropsychiatric Disorders and COVID-19: What We Know So Far. *Pharmaceuticals*, 14(9). <https://doi.org/10.3390/ph14090933>
- Maltezou, H. C., Pavli, A., y Tsakris, A. (mayo 2021). Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- Miskowiak, K. W., Johnsen, S., Sattler, S. M., Nielsen, S., Kunalan, K., Rungby, J., Lapperre, T., y Porsberg, C. M. (mayo 2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*, 46, 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2020, 18 de diciembre). *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- Omer Ahmed, J., Absubakr Ahmad, S., Nasih Hassan, M., Kakamad, F. H., Salih, R. Q., Abdulla, B. A., Rahim Fattah, F. H., Mohammed, S. H., Ali, R. K., y Salih, A. M. (abril 2022). Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*, 76. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103440>

- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021, 6 de octubre). Una definición de caso clínico de afección pos-COVID-19 por el proceso de consenso Delphi.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/349926>
- Oronsky, B., Larson, C., Hammond, T. C., Oronsky, A., Kerasi, S., Lybeck, M., y Reid, T. R. (febrero 2021). A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
- Patrian-Soto, G. (2020). Presence and Expression of ACE2 Receptor (Target of SARS-Cov-2) in Huma Tissues an Oral Cavity. Possible Routes Infection in Oral Organs. *International journal of odontostomatology*, 14(4).
<https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400501>
- Ritchie, K., Chan, D., y Watermeyer, T. (mayo 2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: colateral damage? *BRAIN COMMUNICATIONS*, 2(2), 1-5. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>
- Rodríguez Rodríguez, E., Gómez Gómez-Acebo, F., Armenteros del Olmo, L., y Rodríguez Ledo, M. P. (mayo 2021). *GUÍA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN AL PACIENTE LONG COVID/COVID PERSISTENTE*. ERGON
- Soto Añari, M. F., Valencia Vásquez, J., y Morante Ortiz, P. (noviembre 2018). VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y MEMORIA DE TRABAJO EN ADULTOS MAYORES: IMPLICANCIAS PARA EL ENVEJECIMIENTO COGNITIVO NORMAL Y PATOLÓGICO. *Revista de Psicología*, 1, 11-26.
<https://revistas.ucsp.edu.pe/index.php/psicologia/article/view/1>
- Squire, L. R., y Dede, A. J. O. (marzo 2022). Conscious and Unconscious Memory Systems. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 14(3).
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667>