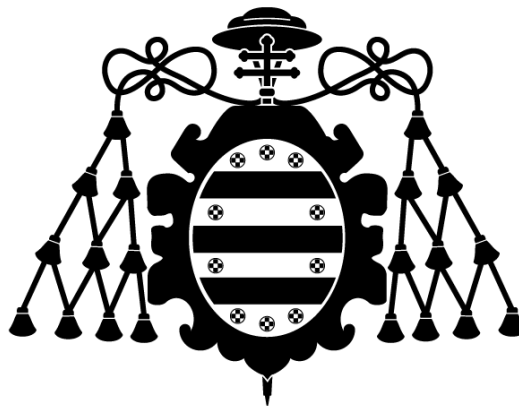


UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



GRADO EN PSICOLOGÍA

CURSO 2021-2022

**ALTERACIONES DE LA FLUIDEZ VERBAL EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE COVID PERSISTENTE**

**ALTERATIONS IN VERBAL FLUENCY IN PATIENTS WITH LONG COVID
SYNDROME**

Trabajo empírico

LUCÍA FERNÁNDEZ MANZANO

Oviedo, Julio de 2022

Resumen

Muchos pacientes que sufrieron la infección del SARS-CoV-2 padecen lo que se conoce como long COVID o COVID persistente, nombre empleado para denominar la condición en la que se puede expresar una amplia gama de síntomas similares a los vivenciados durante la fase aguda de la infección pero a largo plazo, así como síntomas neurocognitivos que no parecen remitir. La fluidez verbal es una capacidad que implica el lenguaje y las funciones ejecutivas, y que se ve deteriorada en condiciones como la demencia tipo Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, entre otras. Al ver en estudios previos que esta función se ve alterada en pacientes con COVID persistente, el objetivo de este estudio es comprobar si en una amplia muestra de pacientes la fluidez verbal se ve afectada, estudiando a su vez la influencia que diversas variables puedan tener sobre el rendimiento de los pacientes.

Lo que los resultados muestran es que el rendimiento de este grupo es objetivamente menor que el de las personas sanas, sobre todo en fluidez de acciones y semántica. Además, en el grupo de pacientes se observa un curioso efecto de la edad, siendo las personas jóvenes las que presentan peor rendimiento. Esto muestra que, aunque se haya superado la fase aguda de la enfermedad, los problemas cognitivos pueden perdurar.

Palabras clave: COVID-19; COVID persistente; fluidez verbal; alteración cognitiva.

Abstract

Many patients who have been infected with SARS-CoV-2 suffer from what is known as long COVID, a name for a condition in which a wide range of symptoms, similar to those experienced during the acute phase of the infection, may be expressed in the long term, as well as neurocognitive symptoms that do not seem to subside. Verbal fluency is a task involving language and executive functions, which is impaired in conditions such as Alzheimer's dementia or Parkinson's disease, among others. Having seen in previous studies that this function is impaired in patients with long COVID, the aim of this study is to test whether in a large sample of patients verbal fluency is impaired, while studying the influence that various variables may have on patients' performance.

What the results show is that the performance of this group is objectively lower than that of healthy people, especially in action and semantic fluency. In addition, a curious age effect is seen in the patient group, with younger people performing worse. This shows that, even if the acute phase of the disease has been overcome, cognitive problems might persist.

Keywords: COVID-19; long COVID; verbal fluency; cognitive impairment.

Introducción

Es a finales del año 2019 cuando comienza la crisis sanitaria ocasionada por el virus Sars-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, que perdura hasta la fecha y cuyas consecuencias van mucho más allá de lo que inicialmente se preveía (Mazariegos-Herrera et al., 2020). Desde el informe semanal publicado por la World Health Organization (WHO) a día 11 de mayo de 2022, se estima que la acumulación de muertes a nivel mundial desde el inicio de la pandemia se sitúa alrededor de 6.2 millones, y el número de contagios mundiales alcanza alrededor de los 514 millones. De todas formas, a nivel global se está observando una tendencia decreciente en el número de casos reportados de COVID-19 y de muertes desde finales del mes de marzo de 2022, variando las tendencias entre las diferentes regiones (WHO,2022).

En cuanto a la naturaleza del virus, el COVID-19 forma parte de la familia de los coronavirus, que afectan tanto a humanos como a animales. Se reconoce que, dentro de este grupo, hay varios coronavirus que ocasionan infecciones respiratorias en los humanos, variando estas desde un resfriado común hasta cuadros más graves como el MERS (Middle East respiratory syndrome o síndrome respiratorio de Oriente Medio) o el SARS (severe acute respiratory syndrome o síndrome respiratorio agudo severo) (Pérez, 2020). Dentro de los signos más frecuentes que pueden indicar infección se encuentran padecer fiebre, tos, disnea, fatiga, cefalea y anosmia, entre otros, pudiendo variar el cuadro clínico notablemente de una persona a otra, en función de sus características. Como señala la WHO, cualquier persona es susceptible de enfermar e incluso de fallecer a causa de esta infección, si bien es cierto que existen una serie de factores de riesgo como la hipertensión arterial, la obesidad, la EPOC o la inmunosupresión (Montaño y Flores-Soto, 2020), que parecen estar implicados bien en la gravedad de la enfermedad bien en la cronicidad de esta o en la sensibilidad para desarrollar lo que se conoce como COVID persistente o de larga duración, abordado más adelante debido a su relevancia para este trabajo.

En lo referente al mecanismo de actuación de la COVID-19, de forma similar a como ocurre con el SARS-CoV, emplea la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) para entrar en las células. La ACE-2 presente en las membranas de numerosos tipos de células del organismo humano como los neumocitos I y II y las neuronas del SNC,

entre otros, es reconocida como un receptor funcional por la proteína S o proteína espiga del SARS-CoV-2, lo que permite así a este entrar en las células. Las primeras células afectadas por el virus en el pulmón son los neumocitos tipo II de los alveolos, lugar donde el virus comenzará su reproducción, ocasionando dificultades en la tarea respiratoria. Posteriormente, una vez que el virus llega al sistema circulatorio, será transportado hacia otros órganos, infectando así aquellos en los que haya expresiones de la ACE2, pudiendo ocasionar un fallo multiorgánico (Doobay et al., 2007; Li et al., 2017; Mazariegos-Herrera et al., 2020; Montaña y Flores-Soto, 2020).

Se ha observado que algunos pacientes, incluso después de superar el periodo de infección aguda de la enfermedad, aún manifiestan un amplio espectro de síntomas físicos y problemas cognitivos a largo plazo, es decir, persistentes. Esto es lo que se denomina síndrome post-COVID, COVID persistente o *long COVID* en inglés (Crook et al., 2021; WHO, 2021; Oronsky et al., 2021). La WHO (2021) define el síndrome post-COVID como:

Una condición que ocurre en individuos que hayan padecido una infección por el SARS-CoV-2, habiendo sido confirmada o no, y que perdura o aparece aproximadamente tres meses tras esta, experimentando la persona síntomas por al menos 2 meses. Entre los síntomas comunes se incluye la fatiga, insuficiencia respiratoria y disfunción cognitiva. Estos pueden ser de nueva aparición o retratar una continuación de la enfermedad inicial, entorpecen el funcionamiento diario de la persona y pueden remitir y fluctuar con el tiempo (WHO, 2021, p.1).

Esta definición incluye a aquellas personas que, aún sin tener una prueba de antígenos o anticuerpos positiva, se sospecha que hayan experimentado la infección (Crook et al., 2021; Sivan y Taylor, 2020). El COVID persistente, como se indica desde el National Institute for Health and Care Excellence (2022), se engloba dentro de lo que se denomina COVID-19 post-agudo junto con las secuelas post-COVID. Es importante subrayar la diferencia entre ambas condiciones: mientras que las secuelas post-COVID derivan de un daño secundario a las dificultades experimentadas durante la fase aguda, habitualmente acontecidas en pacientes que han sufrido un cuadro severo de COVID-19, varones de mayor edad y que cuentan además con patologías asociadas, el COVID persistente supone la aparición de complicaciones independientemente de la gravedad

de la infección o de la sintomatología, ya que ocurre incluso en individuos asintomáticos y aparece en ausencia de daño orgánico irreversible, siendo más característica su ocurrencia en mujeres de mediana edad (Guía Clínica de Atención al Paciente COVID Persistente, 2021; López-Sampalo et al., 2022).

Entre las hipótesis que se barajan como posible causa del COVID persistente, la más aceptada actualmente es la de la tormenta de citoquinas que se produce en respuesta a la infección del virus. Cuando el SARS-CoV-2, una vez dentro del organismo, lleva a cabo su replicación y diseminación a través del torrente sanguíneo, se provoca en respuesta una reacción inmunológica consistente en la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, produciendo lo que se conoce como SRIS o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y que genera un gran daño endotelial. Esta respuesta inflamatoria dependerá de varios factores como son el nivel de exposición al virus o carga viral, de las características genéticas del individuo, la presencia de comorbilidades y el estado de inmunocompetencia (Carrillo-Esper y Núñez-Monroy, 2001; Oronsky et al., 2021). Es esta tormenta de citoquinas la que supone un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (ARDS, por sus siglas en inglés), y que determinará la evolución de la infección hacia un cuadro de mayor gravedad (Goldstein et al., 2020).

Frente al SRIS se producirán respuestas antiinflamatorias para amortiguar los efectos de la tormenta de citoquinas (síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria), lo que resulta en inmunosupresión prolongada en un intento por devolver al organismo a un estado homeostático (Oronsky et al., 2021).

Como se señala desde la Guía Clínica de Atención al Paciente COVID Persistente (2021), se dan distintos tipos de perfiles sintomáticos al hablar de un colectivo tan heterogéneo como es el de pacientes con COVID persistente. Es interesante señalar que, como se indica en la Guía, entre los distintos cuadros que se suelen dar, se genera un “subgrupo” de pacientes que suelen cursar conjuntamente con alteraciones inmunológicas y neurocognitivas. A día de hoy, tras más de dos años de pandemia, aunque cada vez se van teniendo más datos de los efectos a relativo medio-largo plazo tras la infección aguda, aún se desconoce el completo alcance de estas afecciones más de corte neurocognitivo. Además, un aspecto interesante de cara a futuras

investigaciones es la posible implicación que la infección por el SARS-CoV-2 pueda tener en lo referente a las enfermedades neurodegenerativas (Bombón-Albán, 2021; Wang et al., 2020)

Una de las quejas más llamativas que refieren las personas con COVID persistente son las dificultades a nivel cognitivo en el desempeño diario cotidiano, si bien estas pueden fluctuar en el tiempo. Entre las manifestaciones neuropsicológicas más frecuentes se encuentra la “niebla cerebral”, caracterizada por la aparición de déficits en la atención y la concentración, desubicación, alteraciones del sueño, dolor de cabeza crónico y/o problemas de memoria, además de síntomas psicopatológicos de ansiedad, estrés postraumático, depresión e incluso conductas delirantes (Bombón-Albán, 2021; Crook et al., 2021; López-Sampalo et al., 2022; Mehandru y Merad, 2022; Varatharaj et al., 2020).

Dada la complejidad de los cuadros neurocognitivos que expresan las personas con COVID persistente, a la hora de realizar evaluaciones neuropsicológicas es importante contar con baterías amplias de pruebas, a fin de estudiar el alcance del síndrome. Entre las pruebas empleadas, dada su versatilidad, se suele usar la prueba de fluidez verbal (FV).

La fluidez verbal es una tarea ampliamente utilizada, pues es breve, simple y en ella se combinan tanto las funciones ejecutivas como el lenguaje. Las personas deben emitir el mayor número de palabras que se les ocurran que se ajusten a un criterio determinado y en un tiempo limitado. Dependiendo del criterio existen distintos tipos de fluidez: la fonológica (palabras que empiezan por una letra determinada), la excluyente (palabras que no contengan una letra determinada), la semántica (ejemplares de una categoría) y la de acciones (verbos en infinitivo), cada una de las cuales implica el funcionamiento de diferentes redes neuronales (aunque existe cierto solapamiento) (Buriel et al., 2004; García et al., 2012). Por lo general, en las tareas de fluidez la persona debe realizar un esfuerzo por acceder en su memoria al sistema léxico-semántico, pero, además, deben estar implicadas también la capacidad atencional, tanto focalizada como sostenida, y de inhibición de aquellos estímulos irrelevantes según la condición establecida (funciones ejecutivas). Se considera que es la fluidez fonológica la más ejecutiva al requerir de procesos de búsqueda diferentes a los que nuestro sistema

cognitivo está habituado, ya que al no estar organizadas estas palabras siguiendo relaciones semánticas, implican durante la tarea regiones frontales para llevar a cabo tareas de monitorización y control inhibitorio.

En muchos casos la fluidez verbal se emplea a modo de test de screening para detectar disfunciones cognitivas (posibles casos de demencias, Parkinson, etc.) (Arévalo y Carmona, 2020; Vaucheret et al., 2017). Peña-Casanova et al. (2012) señalan cómo variables como la edad, el género y el nivel educativo pueden tener impacto en el rendimiento de las personas en esta prueba, si bien hay otros muchos factores que pueden estar influyendo. Se sabe también que la reserva cognitiva, definida por Stern (2007) como la capacidad del cerebro para adaptarse a una situación de deterioro utilizando estrategias de procesamiento cognitivo compensatorias (Lojo-Seoane et al., 2014), es una variable importante tanto a la hora de determinar el desempeño de los sujetos en las tareas de fluidez, al tener impacto sobre el rendimiento ejecutivo (Ramírez et al., 2005; Romero et al., 2019), como a la hora de influir en la manifestación de deterioro neurocognitivo subyacente, comprobado en la enfermedad de Alzheimer (López et al., 2020). Numerosos estudios señalan que la fluidez verbal se ve comprometida en diversos cuadros, como son por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la de Párkinson, la afasia progresiva primaria y la demencia semántica, además de en casos en los que se da una lesión en áreas corticales generalmente frontales y temporales (Brucki y Rocha, 2004; Garzón-Giraldo et al., 2015; Muslimovic et al., 2005). Concretamente, en Pérez (2022) se observó que un elevado porcentaje de los pacientes COVID persistente de dicho estudio mostraban ciertas dificultades en variantes de la fluidez verbal como la semántica y la de acciones (36,36% y 43,47% respectivamente), si bien hay que tener en cuenta que el número de sujetos que participaron en el estudio fue limitado. En otro estudio español realizado con 35 sujetos se observó también un desempeño alterado en las tareas de fluidez (Almería et al., 2020). Krishnan et al. (2022) en su estudio sobre los síntomas cognitivos que persisten a largo plazo tras la infección del SARS-CoV-2 muestran que, de una muestra de 19 sujetos estudiados, un 16% presenta tanto problemas en fluidez fonológica como semántica, siendo esta una de las tareas en las que hay mayor deterioro. Además, en Delgado-Alonso et al. (2022) se señala que la frecuencia del deterioro en fluidez verbal (fonológica y semántica) en

personas que pasaron la enfermedad y que previamente no habían experimentado problemas cognitivos era el doble de los esperado.

Teniendo en cuenta la evidencia científica que señala la existencia de alteraciones neurocognitivas, en general, en personas con COVID persistente, y las quejas subjetivas que emiten los participantes en cuanto a problemas para encontrar las palabras, el objetivo principal de esta investigación es comprobar si, en concreto, el rendimiento en fluidez verbal en aquellas personas con síndrome COVID persistente es menor en comparación con sujetos que no hayan padecido la infección por el SARS-CoV-2, utilizando para ello una muestra grande de pacientes. Además, como objetivos específicos se pretende:

- a) Comprobar si la edad es un factor que esté influyendo sobre el rendimiento de los pacientes. Dado el deterioro cognitivo natural que se produce con la edad, es probable que a medida que aumenta la edad, sumado a las alteraciones producidas por la afección, empeore el rendimiento en la tarea.
- b) Analizar si el tiempo de evolución tiene algún impacto sobre el desempeño en la tarea, pues es posible que a medida que avanza más el tiempo, vayan remitiendo las dificultades cognitivas que refieren. También se estudiará si la gravedad del cuadro de COVID-19, evaluado a partir de la necesidad de hospitalización, tiene alguna relación con el desempeño a largo plazo en la fluidez. En caso de que el rendimiento sea peor en casos de hospitalización, la gravedad del cuadro durante la fase aguda podrá servir de predictor del curso a largo plazo.
- c) Comprobar el impacto que la comorbilidad con el hipotiroidismo pueda tener, al ser este un factor de riesgo de expresar cuadros severos. Por ello se espera que estos sujetos rindan por debajo de aquellos que no cuentan con esta patología.
- d) Comprobar si la reserva cognitiva, al funcionar como un factor de protección en otras patologías, determina de alguna manera el resultado en fluidez en pacientes con COVID persistente, protegiendo también en este caso frente a la expresión de sintomatología neurocognitiva.

Al no existir estudios que analicen en profundidad la fluidez verbal en pacientes con COVID persistente ni el impacto que las variables planteadas puedan tener, quedan abiertas las hipótesis. Teniendo en cuenta la literatura previa se prevé que las personas

con COVID persistente muestren un rendimiento por debajo de lo esperado en fluidez verbal, pudiendo variables como la edad mostrar relación con las puntuaciones obtenidas en la tarea.

Método

Participantes

El estudio contó con una muestra conformada por un grupo experimental de 197 participantes y un grupo de control constituido por 30 participantes, todos ellos voluntarios. En la muestra experimental se incluyeron tanto hombres como mujeres, si bien la cantidad de mujeres superaba ampliamente la de hombres (177/20 respectivamente), y las edades variaban entre los 26 y los 69 años, siendo la media de 47 años (7.97 DT). En el grupo control se incluyó una proporción similar de ambos sexos, 22 mujeres y 8 hombres, comprendidas sus edades entre 25 y 59 años, siendo la media de 48 años aproximadamente (14.14 DT).

Para poder participar en el estudio los pacientes debían tener confirmada la infección por el virus SARS-CoV-2 mediante alguna prueba diagnóstica (PCR, anticuerpos o serología). Los sujetos del grupo de control debían estar libres de sospecha de contagio por COVID-19, ya fuera por posible contacto con casos positivos o por la presencia de sintomatología compatible con la enfermedad. Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: ser menor de edad, haber tenido una lesión cerebral aguda y/o sufrir de alteraciones neurológicas, psiquiátricas o neurodegenerativas.

Se les proporcionó así a los participantes un cuestionario con el fin de que introdujesen sus datos sociodemográficos y aspectos clínico-sanitarios de interés para el estudio. Además, se les suministró un test para medir la reserva cognitiva (Rami et al., 2011) dada su relevancia en el desempeño en pruebas neuropsicológicas. Según los datos obtenidos en dicho cuestionario, la mayoría de los pacientes fueron prácticamente asintomáticos durante la fase aguda del COVID-19, así, del total de participantes del grupo experimental, solo un 23.88% tuvieron que ser ingresados. Se realizó un promedio del total de días que duró la hospitalización de cada uno de los pacientes que reportaron haber necesitado ingreso hospitalario, resultando en un valor de 15 días aproximadamente (26.43 DT). De todas formas, el intervalo general es bastante amplio y diverso, abarcando desde uno a 180 días. El tiempo de evolución desde la fecha aproximada de contagio tiene una media de 500.84 días (154.72 DT).

En lo que se refiere a los datos de vacunación, 23 no se habían vacunado (11.44%) y 178 sí lo habían hecho (88.56%). En el momento de la evaluación, de aquellos que sí se habían vacunado 54 sólo habían recibido la primera dosis de la vacuna.

Con el fin de conocer la influencia que otras patologías previas a la enfermedad de COVID-19 pudieran tener sobre el agravamiento de los problemas cognitivos, se recogieron datos referentes a diversas patologías: un 10.45% de los sujetos padecían hipertensión arterial, un 10.95% hipotiroidismo y un 13.43% eran asmáticos o presentaban problemas respiratorios.

Además, se recogió información sobre la percepción que los sujetos tenían respecto de los problemas cognitivos que experimentaban en su día a día, obteniendo que un 86% de los participantes refiere “dificultad para concentrarse”; un 75.62% expresa “dificultad para responder de forma rápida”; y un 83% tiene “dificultades para encontrar las palabras adecuadas para expresarse”.

En la *Tabla 1* pueden verse los datos referentes al nivel educativo de los participantes y de la reserva cognitiva. Los valores de reserva cognitiva varían en el grupo experimental entre 9 y 24 puntos, siendo la media igual a 16.49 puntos; y en el grupo de control varían entre 9 y 23, siendo la media igual a 15.28 puntos.

Tabla 1

Principales características de la muestra

		COVID persistente	Controles
Sexo	Mujeres	177 (89.85%)	22 (73.33%)
	Hombres	20 (10.10%)	8 (26.67%)
Estudios finalizados	Estudios primarios	3 (1.49%)	0 (0%)
	Estudios secundarios	15 (7.46%)	1 (3.33%)
	Formación profesional	47 (23.38%)	10 (33.33%)
	Estudios universitarios	86 (44.78%)	14 (46.67%)
	Máster/Doctorado	39 (19.90%)	5 (16.67%)
	Otros	6 (2.99%)	0 (0%)
	Edad	\bar{x} = 47.5, DT= 7.87	\bar{x} = 48.4, DT= 14.14
Reserva cognitiva	\bar{x} = 16.49, DT= 4.25	\bar{x} = 15.28, DT= 3.66	

Los sujetos participaron de forma voluntaria y firmaron un consentimiento informado previa realización del estudio, en el que se les explicaba la naturaleza de este, además de la voluntariedad del proceso y la posibilidad de abandonar el mismo en cualquier momento. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

Materiales

A la hora de evaluar a los participantes, la prueba de fluidez verbal que se les suministró formó parte de un conjunto más amplio de pruebas, empleadas para evaluar atención, velocidad de procesamiento, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas (*véase Anexo I*). Se aplicaron 4 tipos diferentes de fluidez verbal: fonológica (palabras que empezasen por la P), semántica (animales), de acciones (verbos en infinitivo), y excluyente (palabras que no contuviesen la E), por este orden. En un tiempo máximo de

un minuto la persona debía emitir el mayor número de palabras posibles que se ajustaran al criterio correspondiente. Tanto los nombres propios como las repeticiones, así como los derivados formados por flexión de género o número, no eran contabilizados. El método de corrección empleado fue el conteo de palabras emitidas que cumplieren los criterios.

Procedimiento

La selección de la muestra se llevó a cabo con la participación de la plataforma Long COVID ACTS, una agrupación de asociaciones y colectivos de pacientes de COVID persistente de toda España. Mediante dicha plataforma se distribuyó el cuestionario de datos sociodemográficos y médicos, así como el de reserva cognitiva (Rami et al., 2011), que los usuarios interesados en participar en el estudio debían completar. A continuación, se contactaba por e-mail con cada uno de los sujetos individualmente con el objetivo de explicarles cómo se iba a proceder para la realización de la evaluación neuropsicológica. En este primer correo se adjuntaba además el consentimiento informado (que deberían reenviar firmado), un breve informe sobre los objetivos del estudio, el protocolo de tratamiento de los datos y sus derechos como participante, así como unas breves instrucciones sobre cómo se llevaría a cabo la evaluación y el material necesario para realizarla.

A petición de los pacientes las sesiones de evaluación se llevaron a cabo de forma telemática a través de plataformas como Microsoft Teams, Zoom o Skype, lo que permitió aplicar el protocolo de evaluación a pacientes de todo el país. Todas las sesiones fueron grabadas con el consentimiento del participante a fin de contrastar los datos posteriormente y asegurar la fiabilidad y validez.

La duración de la sesión variaba entre la hora y media y las dos horas. Las pruebas se aplicaron en el orden en el que aparecen en el *Anexo 1*. En caso de que los sujetos mostrasen cansancio o fatiga durante la prueba, se intentaba dejar completada la parte de las pruebas de atención/memoria/funciones ejecutivas (que correspondía a la primera mitad de la evaluación), dándoles en caso necesario un descanso de unos minutos o, en casos excepcionales, posponiendo la evaluación hasta el día siguiente.

A la hora de realizar la prueba de fluidez verbal, incluida en el bloque de lenguaje (segunda mitad de la evaluación), se cumplió el siguiente orden: fonológica-letra P (1), semántica-animales (2), de acciones (3), excluyente-letra E (4). Como ya se ha mencionado, los sujetos tenían un minuto de tiempo para cada tarea.

Análisis de datos

A la hora de contabilizar las palabras no se tuvieron en cuenta nombres propios, flexiones de palabras ya dichas (perro – perra o perros), repeticiones, o palabras que no se ajustasen al criterio. Las bases de datos EsPal y Subtlex fueron empleadas para realizar los análisis de las variables de interés de las palabras: frecuencia por millón, familiaridad e imaginabilidad.

Se trabajó con el programa de análisis estadístico IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Teniendo en cuenta que la fluidez verbal es una tarea para la que existen criterios Neuronorma (Peña-Casanova et al., 2009; Peña-Casanova et al., 2012), se llevó a cabo una transformación de las puntuaciones directas (PD) de cada sujeto en puntuaciones escalares (PE) controlando la edad y el nivel educativo. Se tomó en consideración que puntuaciones escalares por debajo de 7 suponen déficit.

En primer lugar, después de realizar un análisis descriptivo de los datos en las diferentes categorías de fluidez, se compararon las puntuaciones del grupo experimental con las del grupo control en cada tipo de fluidez usando las PD.

Posteriormente, se generaron 4 clústeres de edad: menores de 39 años (n=30), entre 40 y 49 años (n=85), entre 50 y 59 años (n=67), y mayores de 60 años (n=15), con el fin de estudiar si existen diferencias entre los distintos grupos de edad en cuanto al desempeño de los pacientes COVID persistente en las distintas tareas de fluidez. Para ello se usaron las PE, y al cumplir homogeneidad de varianzas pero no cumplir la normalidad, se empleó el test H o de Kruskal-Wallis para muestras independientes, con un nivel de significación $p < .05$.

Por otro lado, se compararon las puntuaciones de participantes del grupo experimental con y sin hipotiroidismo (equilibrando los grupos a través de

emparejamiento en función de la edad, sexo y nivel educativo), y se compararon también las puntuaciones de aquellos sujetos que requirieron de ingreso hospitalario con las de aquellos que no lo necesitaron. Para ello se utilizaron la prueba t de Student para muestras independientes y la U de Mann-Whitney, respectivamente. En el caso del análisis del hipotiroidismo, tras el emparejamiento cada grupo quedó constituido por 22 sujetos. En ambos grupos sólo hay un hombre, siendo el resto mujeres. La media de edad es igual a 48.64 años en el grupo con hipotiroidismo y a 48.36 en el grupo de personas sin hipotiroidismo. Todos tienen estudios superiores. En cuanto al análisis del ingreso hospitalario, se aseguró que ambos grupos fuesen comparables teniendo en cuenta el nivel educativo y la edad. El grupo de personas que requirieron ingreso alcanza los 46 sujetos, con una media de 49.74 años (8.62 DT), mientras que el grupo que no necesitaron ingreso suma 151 sujetos, con una media de edad de 46.83 años (7.75 DT).

Finalmente, se realizaron análisis correlacionales con el fin de analizar la posible relación existente entre variables como la reserva cognitiva y el tiempo de evolución con las puntuaciones de los sujetos en las distintas tareas. Para ello se empleó la correlación de Spearman, con un nivel de significación $p < .05$. Debido a la existencia de valores perdidos en reserva cognitiva (RC), el tamaño muestral en este caso es de $N=185$.

Resultados

En la *Tabla 2* se muestra el análisis descriptivo. En él se observa que la mayor diferencia entre las puntuaciones de los grupos experimental y control se da en fluidez de acciones. Según los criterios Neuronorma (Peña-Casanova et al., 2009; Peña-Casanova et al., 2012), el porcentaje de pacientes con déficits en las diversas tareas de fluidez es el siguiente: 20.3% en fluidez fonológica, 10.7% en fluidez excluyente, 33.5% en fluidez semántica y 49.6% en fluidez de acciones (teniendo en cuenta que en esta sólo se calculó con los sujetos menores de 50 años, al no contar por encima de esa edad con criterios Neuronorma) (Peña-Casanova et al., 2009; Peña-Casanova et al., 2012).

Tabla 2

Descriptivos de las diferentes pruebas de fluidez

Prueba de fluidez	Grupo COVID persistente		Grupo control	
	Media	DT	Media	DT
F. Fonológica	16.41	4.86	20.30	4.37
F. Semántica	21.56	5.85	24.90	4.21
F. Acciones	19.76	6.72	25.20	5.02
F. Excluyente	13.85	4.10	16.53	3.92

El desempeño en fluidez fonológica ($U_{FF}=1627$, $r=0.26$, $p<.001$), fluidez semántica ($U_{FS}=1865$, $r=0.22$, $p=.001$), fluidez de acciones ($U_{FA}=1497$, $r=0.29$, $p<.001$) y fluidez excluyente ($U_{FE}=1876$, $r=0.21$, $p=.001$) es significativamente menor entre los pacientes con COVID persistente ($Mdn_{FF} = 17$, $Mdn_{FS} = 21$, $Mdn_{FA} = 19$, $Mdn_{FE} = 13$) que en las personas sanas ($Mdn_{FF} = 20$, $Mdn_{FS} = 24$, $Mdn_{FA} = 25$, $Mdn_{FE} = 16$), como indican las medianas en las distintas tareas.

En cuanto a las palabras que emiten, la frecuencia por millón de estas es similar en el grupo COVID persistente y en el grupo de control para todas las tareas de fluidez verbal, al no resultar nada significativo (véase *Tabla 3*).

Tabla 3

Comparación entre grupos COVID persistente y control para la variable frecuencia por millón.

	Fluidez fonológica	Fluidez semántica	Fluidez de acciones	Fluidez excluyente
U de Mann-Whitney	2592	2347	2588	2672
Sig. asin. (bilateral)	.279	.07	.273	.298

En lo referente a las variables de familiaridad e imaginabilidad de las palabras, los pacientes con COVID persistente y las personas sanas emiten palabras con características similares, al no resultar significativa ninguna comparación en ninguna prueba de fluidez, a excepción de la imaginabilidad de los verbos emitidos en fluidez de acciones, siendo esta mayor en el grupo de pacientes COVID ($Mdn=5.37$) que en el grupo de personas sanas ($Mdn=5.25$), si bien el tamaño del efecto para dicha relación es muy bajo ($r=0.14$). Véase *Tabla 4*.

Tabla 4

Comparación entre grupos COVID persistente y control para las variables familiaridad e imaginabilidad.

	Fluidez fonológica	Fluidez semántica	Fluidez de acciones	Fluidez excluyente
Familiaridad				
U de Mann-Whitney	2897	2637.5	2316.5	2863
Sig. asin. (bilateral)	.86	.34	.06	.78
Imaginabilidad				
U de Mann-Whitney	2846	2800	2228	2649
Sig. asin. (bilateral)	.75	.64	.03	.36

Por otro lado, la prueba de Kruskal-Wallis mostró que la edad es una variable relevante a la hora de determinar el rendimiento en fluidez verbal excluyente, $H(3)=13.60$, $p=.004$, y fluidez verbal semántica, $H(3)=14.83$, $p=.002$. En fluidez verbal excluyente, el grupo de personas menores de 39 años ($Mdn=9.50$) y el de 40 a 49 años ($Mdn=10$) muestran un desempeño significativamente más bajo que el del grupo de personas entre 50 y 59 años ($Mdn=12$). En fluidez verbal semántica, el grupo de menores 39 años ($Mdn=7$) muestra un desempeño significativamente más bajo que el del grupo de personas entre 50 y 59 años ($Mdn=10$) y que el de 60 a 69 años ($Mdn=10$). Para realizar las comparaciones por parejas de edad se utilizaron pruebas post hoc con la U de Mann-Whitney y usando un valor de alfa ajustado con la corrección de Bonferroni de .008 (0.05/6). Ninguna otra comparación resultó significativa tras el ajuste de Bonferroni. Cabe destacar de todas formas que, a lo largo de las diferentes categorías de fluidez, el desempeño de los grupos más jóvenes es en general el más bajo.

Tabla 5

Comparación por parejas de edad. Prueba de fluidez excluyente

Muestra 1-2	Estadísticos de prueba	Desv. error	Desv. Estadístico de prueba	Sig. Ajustada ^a
26-39/ 40-49	-9.941	12.023	-0.827	1.00
26-39/ 50-59	-34.437	12.437	-2.769	.034
26-39/ 60-69	-44.633	17.904	-2.493	.076
40-49/ 50-59	-24.496	9.249	-2.648	.049
40-49/ 60-69	-34.692	15.856	-2.188	.172
50-59/ 60-69	-10.196	16.172	-0.63	1.00

Nota. Cada fila prueba la hipótesis nula de que las distribuciones de la muestra 1 y de la muestra 2 son iguales. Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de .05.

- a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

Tabla 6

Comparación por parejas de edad. Prueba de fluidez semántica

Muestra 1-2	Estadísticos de prueba	Desv. error	Desv. Estadístico de prueba	Sig. Ajustada ^a
26-39/ 40-49	-21.861	12.045	-1.815	.417
26-39/ 50-59	-41.798	12.460	-3.355	.005
26-39/ 60-69	-51.567	17.937	-2.869	.025
40-49/ 50-59	-19.937	9.266	-2.152	.189
40-49/ 60-69	-29.606	15.885	-1.864	.374
50-59/ 60-69	-9.669	16.202	-0.597	1.00

Nota. Cada fila prueba la hipótesis nula de que las distribuciones de la muestra 1 y de la muestra 2 son iguales. Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de .05.

- a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

En cuanto al hipotiroidismo, por un lado, se observa que el rendimiento en fluidez fonológica es superior en personas sin hipotiroidismo ($M_{FF}=11.09$, $DT_{FF}=2.11$) que en personas con hipotiroidismo ($M_{FF}=9.64$, $DT_{FF}=2.52$). La prueba t de Student para muestras independientes señala como significativas, $t(42)=2.075$, $p=.044$, $d=.622$, las diferencias, 1.455, 95%IC [0.04,2.87]. Por otro lado, se ve que el rendimiento en fluidez semántica es superior en personas con hipotiroidismo ($M_{FS}=10.68$, $DT_{FS}=3.58$) que en personas sanas ($M_{FS}=8.18$, $DT_{FS}=3.11$). Estas diferencias, -2.5, 95%IC[-4.54,-0.46] se prueban significativas con la t de Student, $t(42)=-2.47$, $p=.018$, $d=-.746$. No se observaron diferencias entre los grupos en el resto de las tareas.

En lo referente al ingreso hospitalario, únicamente en la fluidez semántica se observó un mejor rendimiento en personas que requirieron de ingreso hospitalario ($Mdn=11$) frente a las que no lo necesitaron ($Mdn=10$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $U(N_{no\ ingreso} = 151, N_{ingreso} = 46) = 2730$, $r=0.16$, $p=.027$.

Por último, se llevaron a cabo los estudios correlacionales, evaluando la relación entre el desempeño en las diferentes tareas de fluidez con las variables reserva cognitiva y tiempo de evolución. Dado que las variables no cumplieron el supuesto de normalidad, se empleó la Rho de Spearman con un nivel de significación $p < .05$. Para la reserva cognitiva, se observa la existencia de relación directa entre esta variable y las puntuaciones obtenidas por los sujetos en fluidez fonológica, $r_s = .19$, $p = .008$, fluidez semántica, $r_s = .16$, $p = .031$, fluidez de acciones, $r_s = .33$, $p < .001$, y fluidez excluyente, $r_s = .17$, $p = .019$, si bien se trata de correlaciones muy bajas. En cuanto al tiempo de evolución, no parece que haya relación entre este y las puntuaciones de los sujetos en fluidez verbal al no resultar ninguna correlación significativa.

Discusión

El objetivo de este trabajo ha sido valorar el rendimiento de un amplio grupo de pacientes con COVID persistente en la tarea de fluidez verbal, al tratarse esta de una función básica y necesaria en nuestro día a día y que se ve afectada frecuentemente en procesos de deterioro cognitivo y neurodegeneración, procesos que se han observado en pacientes que han padecido la enfermedad del COVID-19 (Bombón-Albán, 2021; Carod-Artal, 2020; Crook et al., 2021; López-Sampalo et al., 2022; Mehandru y Merad, 2022).

Los resultados muestran déficits objetivos en la tarea, al menos en esta muestra de pacientes con COVID persistente, si bien los porcentajes de deterioro calculados a partir de las puntuaciones escalares no se distribuyen de forma semejante en las diferentes variantes de la fluidez verbal. Así se observa que la tarea en la que el deterioro neuropsicológico es más notable es la fluidez de acciones, seguida por la fluidez semántica, la fonológica y la excluyente. Esto concuerda con los resultados que Pérez et al. (2022) encontraron en el estudio que realizaron con 33 personas con COVID persistente y con los datos proporcionados por Almería et al. (2020), si bien en este último el deterioro es mayor en fluidez fonológica que en fluidez semántica. Aunque son pocos los estudios y hace falta más investigación, se observa cómo se va generando un perfil de pacientes COVID persistente en el que aparecen déficits cognitivos en fluidez verbal, lo que puede implicar un pobre desempeño de las funciones ejecutivas y el procesamiento semántico, dejando abierta así una línea de investigación en la que pueda comprobarse a través de pruebas de neuroimagen funcional si las áreas que clásicamente están ligadas con estas funciones (corteza prefrontal, corteza temporal y áreas subcorticales) muestran hipoactividad en estos individuos (Marino et al., 2012). A través de ello se podría comprobar el alcance que tiene la infección del virus en el sistema nervioso central.

Por otro lado, cumpliendo con lo esperado según la literatura existente, al comparar a los pacientes con COVID persistente con los controles sanos se ha observado que el rendimiento de los primeros es significativamente inferior que el de los segundos. Estos resultados permiten así objetivar las quejas cognitivas subjetivas de

los pacientes, que en muchas ocasiones son relegadas a un segundo plano o directamente no tenidas en cuenta por los profesionales de la salud.

En cuanto a los efectos de la edad, se observa que son las personas más jóvenes las que, por lo general, muestran un peor rendimiento en las pruebas de fluidez verbal, si bien sólo se observaron efectos realmente significativos en fluidez semántica y excluyente. Esto se podría poner en relación con la hipótesis sobre el desarrollo de COVID persistente citada previamente, aquella que señala que es la respuesta inmunológica y la tormenta de citoquinas proinflamatorias la responsable del deterioro a largo plazo (Carrillo-Esper y Núñez-Monroy, 2001; Guía Clínica de Atención al Paciente COVID Persistente, 2021; Oronsky et al., 2021). Como indican Zhai et al. (2020) y Serrano-Castro et al. (2020), los jóvenes tienen un sistema inmunológico más activo que el de las personas de mayor edad, en las que la respuesta de inmunidad innata es menos efectiva, y, por lo tanto, el daño neurológico derivado de los procesos neuroinflamatorios puede perdurar más allá de la fase aguda de la enfermedad y puede estar más exacerbado en este colectivo, lo que explicaría su peor rendimiento.

Una de las comorbilidades con las que se ha encontrado mayor riesgo de padecer cuadros severos de COVID-19 es el hipotiroidismo (Montaño y Flores-Soto, 2020), y dado que una de las hipótesis que se barajan para el mantenimiento de la afectación neuropsicológica a largo plazo hace referencia al sistema inmune, se decidió analizar la posible influencia que padecer esta patología pudiera tener sobre el desempeño en las pruebas de fluidez comparando el desempeño de pacientes COVID persistente con hipotiroidismo con pacientes COVID persistente sin esta condición. Se observan resultados llamativos. Solo resulta haber diferencias en las actividades de fluidez fonológica y semántica, pero mientras que en fluidez fonológica el desempeño es mejor en pacientes sanos, como se esperaría dadas las complicaciones extras que pueden surgir a raíz de presentar comorbilidades, en fluidez semántica se observa lo contrario, siendo el desempeño en pacientes con hipotiroidismo mejor que el de pacientes sin él. Por una parte, el hecho de que en fluidez de acciones y fluidez excluyente no haya diferencias y que en fluidez fonológica el desempeño sea mejor en pacientes sin hipotiroidismo, parece demostrar, como algunos estudios señalan (Delgado-Alonso et al., 2022; López-Sampalo et al., 2022), que independientemente de la gravedad del cuadro presentado durante la fase aguda el desempeño en tareas neuropsicológicas

como la fluidez verbal va a ser relativamente ajeno a este. Queda abierta la incógnita de a qué se deberá el que en esta muestra de sujetos con COVID persistente e hipotiroidismo el rendimiento en fluidez semántica sea mejor que en los que no lo tienen. Curiosamente, de forma paralela, ocurre algo similar al analizar el impacto que el ingreso hospitalario tiene sobre el rendimiento de las personas con COVID persistente, considerado este un indicador de la severidad del cuadro agudo de COVID-19. Mientras que en el resto de las variantes de fluidez no se observan diferencias entre los resultados obtenidos por pacientes COVID persistente que durante la fase aguda de la infección necesitaron ser hospitalizadas y los que no lo necesitaron, consistente con lo observado en Woo et al. (2020), en la prueba de fluidez semántica el rendimiento fue superior en aquellos pacientes que sí requirieron de hospitalización. Todo esto parece estar demostrando que la gravedad de las alteraciones cognitivas encontradas en el COVID persistente no tiene por qué correlacionar con la gravedad de los síntomas experimentados durante la fase aguda de COVID-19.

Por último, en los estudios correlacionales se observa que la reserva cognitiva, considerada esta como la capacidad del cerebro tanto para la activación de redes neuronales en condiciones normales como de hacer frente a los efectos derivados de la neurodegeneración patológica a través de mecanismos compensatorios (Manly et al., 2003; Rodríguez y Sánchez, 2004), muestra una correlación directa con todas las pruebas de fluidez verbal. Es decir, que cuanto mayor es la reserva cognitiva de la persona, mejor es el rendimiento de las personas con COVID persistente en fluidez, lo que implica que mantener una mente activa a lo largo de la vida “protege” por lo general frente a los efectos del deterioro. No se ha encontrado literatura al respecto, de tal manera que queda abierta una posible línea de investigación. De todas formas, retomando el tema de las enfermedades neurodegenerativas, se sabe que la reserva cognitiva es un factor de protección frente al proceso de deterioro neuronal, pudiendo entonces esta actuar de la misma manera en la condición de COVID persistente (López et al., 2020).

El análisis correlacional que se llevó a cabo entre la variable “tiempo de evolución de la enfermedad” y las puntuaciones en fluidez mostró que no existe relación alguna, al menos en la muestra del estudio. Esto resulta relevante dado el hecho de que si, independientemente del tiempo que haya transcurrido desde que fueron diagnosticados

con COVID-19, las puntuaciones no varían, entonces se está viendo que a diferencia de lo que se esperaría habitualmente con las enfermedades no degenerativas (mejoría paulatina), los sujetos con COVID persistente están estancados en una situación de la que no parece vayan a evolucionar. Esto abre las puertas a futuras investigaciones longitudinales en las que se evalúe si en otros momentos temporales más a largo plazo estos mismos pacientes mantienen las mismas puntuaciones o se produce una mejoría o incluso una involución, en cuyo caso se estaría ante un problema de unas dimensiones inusitadas, al vincularse con las características típicas de las enfermedades neurodegenerativas.

Para terminar, no hay que olvidar las alarmantes hipótesis, aún especulativas, del papel que la afectación del SNC a raíz de la infección por el SARS-CoV-2 pueda tener sobre el desarrollo y temprana aparición de enfermedades neurodegenerativas a medio-largo plazo en personas predispuestas genética o ambientalmente (Bombón-Albán, 2021; Serrano-Castro et al., 2020; Wang et al., 2020). Como señalan Serrano-Castro et al. (2020), numerosas enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer implican en sus mecanismos patogénicos una base neuroinflamatoria, involucrando curiosamente factores que son estimulados también durante la infección aguda del COVID-19. Fazzini et al. (1992) señalan que la persistencia del coronavirus humano en el cerebro ocasiona un empeoramiento de los cuadros en casos de Parkinson. En las enfermedades neurodegenerativas se da sobre todo una involución de áreas prefrontales y temporales, regiones que son de suma importancia para la realización de las tareas de fluidez verbal debido a su implicación en las funciones ejecutivas y la recuperación léxico-semántica, y que a su vez son áreas que se ven afectadas tras la infección por el SARS-CoV-2, en especial el lóbulo temporal (Ritchie et al., 2020; Hopkins et al., 2006; Hopkins et al., 1999). Con el envejecimiento normativo, el área prefrontal va perdiendo funcionalidad. De todas formas, lo que se ve a partir de los resultados obtenidos en este estudio y que no resulta congruente con esto es que las personas jóvenes, cuyo desempeño debería de ser mejor que el de las personas mayores de 50, 60 años, sea mucho peor que el de estas. Así es que habrá que prestar atención a estos casos con el fin de que lo que ahora mismo es una pandemia vírica no se convierta en lo que Serrano-Castro et al. (2020) denominan *pandemia neurológica*.

Conclusiones

Se ha encontrado que en general la fluidez verbal se ve deteriorada a largo plazo en personas que han sufrido la infección por el SARS-CoV-2. De todas formas, siempre hay que tener en cuenta la existencia de posibles variables moduladoras: edad, reserva cognitiva, patología concomitante, ..., pues como se retrata en este estudio, su impacto sobre la fluidez verbal es considerable, pudiendo quizás ser también importante su efecto sobre otras funciones cognitivas.

Este estudio puede resultar útil en la medida en que puede añadirse a la literatura y complementar a los incipientes estudios sobre COVID persistente que poco a poco van surgiendo, a fin de ampliar los conocimientos sobre este fenómeno que aún a día de hoy, tras más de dos años de pandemia, aún sigue siendo una gran incógnita y que en muchos casos merma la posibilidad de vivir de manera autónoma e independiente a muchas personas. Hay que tener en cuenta que los estudios existentes hasta la fecha cuentan con limitaciones como el pequeño tamaño muestral que emplean o la confusión existente en torno a la conceptualización del COVID persistente, confundido en muchas ocasiones con las secuelas post-COVID-19, al mismo tiempo que emplean criterios de inclusión y exclusión muy estrictos, aspectos que tratan de salvarse en esta investigación

Además, como señalan desde la Guía Clínica de Atención al Paciente COVID Persistente (2021), los pacientes con COVID persistente son los grandes olvidados, al estar centrado el sistema sanitario en dar respuesta sobre todo a la fase de infección aguda y de secuelas post-COVID. La fluidez verbal es una función imprescindible en el lenguaje, en la comunicación humana, y por ello generar conciencia sobre estos problemas es de suma importancia para destinar recursos para la rápida prevención, detección y rehabilitación de estos casos de COVID persistente.

Limitaciones y futuras líneas de investigación

Una de las limitaciones que aparecieron a la hora de realizar el estudio fue la necesidad de emplear recursos tecnológicos (videoconferencia) para implementar la evaluación neuropsicológica. La calidad de las interacciones a través de una pantalla no es la misma que si las sesiones se hubieran realizado presencialmente. Esta limitación

era insalvable dada la situación sanitaria y que los participantes se encontraban distribuidos por toda España. De todas formas, es necesario tenerlo en cuenta porque puede haberse introducido algún sesgo a raíz de dificultades que hayan podido surgir con la tecnología. Otra limitación surge de la variabilidad interjueces, con lo que se hace referencia a que, aunque se siguió un protocolo claro, cada evaluador crea un ambiente y evalúa de manera diferente.

En la tarea de fluidez verbal, una de las limitaciones que acontecieron fue el hecho de que la evaluación no se llevó a cabo en un contexto neutro o controlado, estando las personas en ambientes en las que contaban con claves (casa, despacho, etc.), lo que en algunos casos pudo facilitar la realización de la misma; aunque también en otros entorpecerla, al haber gran cantidad de distractores.

Además, aunque en un primer momento se barajó la posibilidad de realizar un análisis por sexos dada la relevancia de la información, se desestimó posteriormente debido al desequilibrio existente entre los tamaños muestrales.

Por último, la ausencia de una tasa base puede suponer una gran limitación, al no contar con datos previos de la capacidad cognitiva de los pacientes con COVID persistente. Aunque se puede inferir esta capacidad a través del nivel educativo, la edad, y/o la reserva cognitiva, no se sabe a ciencia cierta cómo era el desempeño de la persona en fluidez verbal antes de contraer la infección por el coronavirus.

Futuras investigaciones deberían estar orientadas a ampliar la información sobre las dificultades en los procesos neurocognitivos que presentan las personas con COVID persistente, a fin de profundizar y corroborar o refutar los datos ya existentes. Al mismo tiempo, para conocer cómo evolucionan estos pacientes y su desempeño cognitivo, sería pertinente plantear la realización de un estudio longitudinal, en el que sobre todo se evalúen aquellas áreas cognitivas en las que la literatura señala mayores déficits, como es el caso de la fluidez verbal. Esto a su vez puede servir para avanzar en el estudio de la posible relación entre COVID persistente y procesos neurodegenerativos.

Referencias

- Almería, M., Cejudo, J.C., Sotoca, J., Deus, J., y Krupinski, J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, behavior, & immunity- health*, 9, 100163. DOI: [10.1016/j.bbih.2020.100163](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163)
- Arévalo, G., y Carmona, J. V. (2020). Normograma de predicción de la fluidez verbal a través de variables de interés neuroclínico. *Ene. Revista de enfermería*, 14(1).
- Benedet, M.J., y Alexandre, M.A. (2014). *TAVEC: test de aprendizaje verbal España- Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.
- Bombón-Albán, P. E. (2021). Síndrome COVID prolongado asociado a «niebla cerebral». *Neurología Argentina*, 13(4), 262-264. DOI: [10.1016/j.neuarg.2021.06.002](https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.06.002)
- Brucki, S.M.D., y Rocha, M.S.G. (2004). Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37(12), 1771-1777.
- Buriel, Y., Gramunt, N., Böhm, P., Rodés, E., y Peña-Casanova, J. (2004). Fluencia verbal. Estudio normativo piloto en una muestra española de adultos jóvenes (20 a 49 años). *Neurología*, 19(4), 153-159
- Carod-Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista Española de Neurología*, 70(9), 311-322. DOI: [10.33588/rn.7009.2020179](https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179)
- Carrillo-Esper, R., y Núñez-Monroy, F. N. (2001). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos. *Gaceta Médica de México*, 137(2), 127-134.
- Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., y Edison, P. (2021). Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*, 374. DOI: [10.1136/bmj.n1648](https://doi.org/10.1136/bmj.n1648)

- Cuetos, F., y González-Nosti, M. (2009). *BETA: Batería para la Evaluación de los Trastornos Afásicos*. Madrid: EOS.
- De la Cruz, M.V. (1997). Test de Copia de una figura compleja. Adaptación española. Madrid: TEA Ediciones.
- Delgado-Alonso, C., Valles-Salgado, M., Delgado-Álvarez, A., Yus, M., Gómez-Ruíz, N., Jorquera, M., Polidura, C., Gil, M.J., Marcos, A., Matías-Guiu, J., y Matías-Guiu, J.A. (2022). Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *Journal of Psychiatric Research*, 150, 40-46. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2022.03.033](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033)
- Doobay, M.F., Talman, L.S., Obr, T.D., Tian, X., Davisson, R.L., y Lazartigues E. (2007). Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), 373-381. DOI: [10.1152/ajpregu.00292.2006](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00292.2006)
- Fazzini, E., Fleming, J., y Fahn, S. (1992). Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 7(2), 153-158.
- García, E., Rodríguez, C., Martín, R., Jiménez, J.E., Hernández, S. y Díaz, A. (2012). *Test de Fluidez Verbal: datos normativos y desarrollo evolutivo en el alumnado de primaria*, 5(1), 53-64. DOI: [10.1989/ejep.v5i1.90](https://doi.org/10.1989/ejep.v5i1.90)
- Garzón-Giraldo, M. L. D., Montoya-Arenas, D. A., y Carvajal-Castrillón, J. (2015). Neuropsychological profile: Parkinson's Disease/Lewy Body Dementia. *CES Medicina*, 29(2), 255-270.
- Golden, C.J. (1994). *Stroop. Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.
- Goldstein, M. R., Poland, G. A., y Graeber, C. W. (2020). Does apolipoprotein E genotypes predict COVID-19 severity? *QJM: An International Journal of Medicine*, 113(8), 529-530. DOI: [10.1093/qjmed/hcaa142](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa142).

- Hopkins, R.O., Gale, S.D., Weaver, L.K. (2006). Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Brain Injury*, 20, 263-271.
- Hopkins, R.O., Weaver, L.K., Pope, D., Orme, J.F., Bigler, E.D., Larson-Lohr, V. (1999). Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160, 50-56.
- IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp
- Krishnan, K., Miller, A. K., Reiter, K., y Bonner-Jackson, A. (2022). Neurocognitive profiles in patients with persisting cognitive symptoms associated with COVID-19. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 37(4), 729-737. DOI: [10.1093/arclin/acac004](https://doi.org/10.1093/arclin/acac004)
- Li, X.C., Zhang, J., y Zhuo, J.L. (2017). The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacological Research*, 125(Pt A), 21-38. DOI: [10.1016/j.phrs.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005)
- Lojo-Seoane, C., Facal, F., Juncos-Rabadán, O., y Pereiro, A.X. (2014). El nivel de vocabulario como indicador de reserva cognitiva en la evaluación del deterioro cognitivo leve. *Anales de psicología*, 30(3), 1115-1121. DOI: <https://dx.doi.org/10.6018/analesps.30.3.158481>
- López, C., Sánchez, J.L., y Martín, J. (2020). Análisis exploratorio de la influencia de la reserva cognitiva sobre el beneficio de la terapia de estimulación cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica de inicio tardío. *Revista de Neurología*, 70(8), 271-281. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7008.2019420>
- López-Sampalo, A., Bernal-López, M.R. y Gómez-Huelgas, R. (2022). Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Revista Clínica Española*, 222, 241-250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.10.003> 001

- Manly, J.J., Touradji, P., Tang, M.X., y Stern, Y. (2003). Literacy and Memory Decline Among Ethnically Diverse Elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 680-690. DOI: [10.1076/jcen.25.5.680.14579](https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.680.14579)
- Marino, J., Redondo, S., Luna, F.G., Sánchez, L.M., y Foa, G. (2012). Actividad cerebral medida con Resonancia Magnética Funcional durante la prueba de fluidez de acciones. *Neuropsicología Latinoamericana*, 4(4), 28-35.
- Martín, U., Bacigalupe, A., y Jiménez Carrillo, M. (2021). COVID-19 y género: certezas e incertidumbres en la monitorización de la pandemia. *Revista Española de Salud Pública*, 95(1), 1-11.
- Mazariegos-Herrera, C. J., Ozaeta-Gordillo, C. M., Menéndez-Veras, R. A., y 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. DOI: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v7i3.990>
- Mehandru, S., y Merad, M. (2022). Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nature immunology*, 23, 194-202. DOI: [10.1038/s41590-021-01104-y](https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y)
- Montaño, L.M., y 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*, Vol.65, n°3, mayo-junio. <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.05>
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., y Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE (2022). *Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. [nice.org.uk/covid19-rapid-guideline](https://www.nice.org.uk/covid19-rapid-guideline)
- Oronsky, B., Larson, C., Hammond, T. C., Oronsky, A., Kesari, S., Lybeck, M., y Reid, T. R. (2021). A review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. DOI: [10.1007/s12016-021-08848-3](https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3)

- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, (30), 206-356.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., Molinuevo, J.L., Robles, A., Sagrario, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V. y Sol, J. M. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 307-319. DOI: [10.1093/arclin/acp027](https://doi.org/10.1093/arclin/acp027)
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F. y Manero, R. M. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. *Neurología*, 27(5), 253-260. DOI: [10.1016/j.nrl.2011.12.019](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.019)
- Pérez, M.C. (2022). *Síntomas cognitivos en la COVID-19 persistente: un análisis neuropsicológico* [Trabajo Final de Máster de Neuropsicología, Universitat Oberta de Catalunya]. <http://hdl.handle.net/10609/139907>
- Pérez, M.R., Gómez, J.J., y Diéguez, R.A. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*; 19(2). <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartrés-Faz, D., Caprile, C., Solé-Padullés, C., Castellví, M., Olives, J., Bosch, B., y Molinuevo, J. L. (2011). Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología (Ed. impr.)*, 52(4), 195-201.
- Ramírez, M., Ostrosky-Solís, F., Fernández, A., y Ardila-Ardila, A. (2005). Fluidez verbal en hispanohablantes: un análisis comparativo. *Revista de Neurología*, 41(8), 463-468.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, (28), 286-340.

- Ritchie, K., Chan, D., y Watermeyer, T. (2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain communications*, 2(2), 1-5. DOI: [10.1093/braincomms/fcaa069](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069)
- Rodríguez, M., y Sánchez, J. L. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de psicología*, 20(2), 175-186.
- Romero, L., Gudayol, E., y Padrós-Blázquez, F. (2019). Fluidez verbal, inteligencia y velocidad de procesamiento en adultos jóvenes con y sin actividad escolar: el impacto de la reserva cognitiva en adultos jóvenes. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 14(2), 30-34.
- Schretlen, D. (1989). *The Brief Test of Attention*. Baltimore, MD: Author.
- Serrano-Castro, P. J., Estivill-Torrús, G., Cabezudo-García, P., Reyes-Bueno, J. A., Petersen, N. C., Aguilar-Castillo, M. J., Suárez-Pérez, J., Jiménez-Hernández, M.D., Moya-Molina, M.Á., Oliver-Martos, B., Arrabal-Gómez, C., y Rodríguez de Fonseca, F. (2020). Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología*, 35(4), 245-251. DOI: [10.1016/j.nrl.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002)
- Sivan, M., y Taylor, S. (2020). NICE guideline on long covid. *BMJ*, 371. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4938>
- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Long Covid ACTS (2021). *Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente*. ERGON. [Guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente](https://www.ergon.es/guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente)
- Stern, Y. (2007). *Cognitive reserve: Theory and applications*. Nueva York: Taylor & Francis.
- Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Salman, R. A., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M.R., ... Plant, G. (2020). Neurological and neuropsychiatric

- complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*, 7(10), 875-882. DOI: [10.1016/s2215-0366\(20\)30287-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30287-x)
- Vaucheret, E., Puga, C., García, M. J., Pintos, P., Trossero, I., Richards, A., Ekonen, C., Corleto, M., Leist, M., y Agosta, G. (2017). Fluencia verbal: un test neuropsicológico breve para la detección de trastornos cognitivos en pediatría. *Acta Neurológica Colombiana*, 33(3), 142-147. DOI: [10.22379/24224022148](https://doi.org/10.22379/24224022148)
- Wang, F., Kream, R. M., y Stefano, G. B. (2020). Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e928996. DOI: [10.12659/MSM.928996](https://doi.org/10.12659/MSM.928996)
- Weschler, D. (2013). *Weschler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV) technical and interpretive manual, version Española*. San Antonio, TX: Pearson.
- Woo, M.S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M.M., Gerloff, C., Heesen, C., Schulze, J., y Friese, M.A. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, 1-9. DOI: [10.1093/braincomms/fcaa205](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205)
- World Health Organization (2021). *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021*. [who.int/Post_COVID-19_condition](https://www.who.int/Post_COVID-19_condition)
- World Health Organization (2022). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 11 May 2022. Edition 91. [who.int/novel-coronavirus-2019/situation-reports](https://www.who.int/novel-coronavirus-2019/situation-reports)
- Zhai, P., Ding, Y., y Li, Y. (2020). The impact of COVID-19 on ischemic stroke. *Diagnostic Pathology*, 15. DOI: [10.1186/s13000-020-00994-0](https://doi.org/10.1186/s13000-020-00994-0)

Anexos

Anexo 1

Conjunto total de pruebas suministradas

Pruebas neuropsicológicas	Área cognitiva evaluada
Test de Atención Breve (BTA) (Schretlen, 1989)	Atención
Tarea de memoria prospectiva de evento	Memoria prospectiva de evento
TAVEC (Benedet y Alejandre, 2014)	Memoria verbal
Figura Compleja de Rey-Osterrieth (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941)	Habilidades visoespaciales y memoria visual
WAIS-IV: Dígitos directos (Weschler, 2013)	Atención
WAIS-IV: Dígitos inversos (Weschler, 2013)	Atención y memoria de trabajo
Stroop: Test de Colores y Palabras (Golden, 1994)	Velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas
WAIS-IV: Matrices (Weschler, 2013)	Funciones ejecutivas
Torre de Hanoi	Funciones ejecutivas
Tarea de memoria prospectiva de tiempo	Memoria prospectiva de tiempo
BETA: Batería para la Evaluación de los Trastornos Afásicos (Cuetos y González-Nosti, 2009)	Lenguaje
- Fluidez verbal	
- Denominación de objetos	
- Denominación de acciones	
- Lectura de palabras y pseudopalabras	
- Emparejamiento de sinónimos	

- Asociación definición-palabra
- Escritura al dictado de palabras y pseudopalabras
- Denominación a definición

Lectura de dos textos

Lenguaje (lectura)

Narración escrita descriptiva de viñetas

Lenguaje (escritura)
