



Manifestaciones
cognitivas
persistentes en
el contexto de la
COVID-19

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica.

Resumen

Se han descrito numerosas alteraciones neurológicas y psiquiátricas de la COVID-19. Una revisión de la literatura clínica y epidemiológica revela su elevada frecuencia (del 15% al 80% de los casos, según el estudio), su amplia variedad y, en ocasiones, su persistencia más allá de los 6 meses tras la recuperación de la enfermedad. Estas alteraciones pueden afectar a la memoria, al lenguaje y a las funciones ejecutivas y atencionales.

También se observan múltiples afecciones neurológicas (accidentes vasculares isquémicos y hemorrágicos, etc.) y se subraya la importancia del daño subcortical frontal, y en particular del hipocampo.

Por último, como consecuencia de la crisis sanitaria, estos trastornos se producen en un contexto de disfunción psicológica y emocional (depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastorno de estrés postraumático, etc.).



Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Se han descrito numerosas alteraciones neurológicas y psiquiátricas como consecuencia de la COVID-19 (Romagnolo et al., 2020; Taquet et al., 2021; Xu et al., 2020), generalmente asociadas a disfunciones cognitivas. Mirfazeli et al (2020) investigaron las manifestaciones sintomáticas de la COVID-19 en una cohorte de 201 pacientes. Ciento cincuenta y un pacientes presentaban al menos un síntoma neuropsiquiátrico. El estudio retrospectivo de Taquet et al (2021), comparó una cohorte de 236.279 pacientes diagnosticados con COVID-19, con dos cohortes de control de pacientes con deficiencias respiratorias. Los resultados mostraron un mayor riesgo de padecer trastornos psiquiátricos y neurológicos, a los 6 meses del diagnóstico, en los pacientes con COVID-19. Los autores sugieren que estas secuelas pueden durar mucho más tiempo del periodo de estudio de 6 meses, y no se limitan a los pacientes que han sido hospitalizados (Taquet et al., 2021).

Las alteraciones cognitivas tras la COVID-19 también han sido analizadas en numerosas investigaciones. Dependiendo del estudio, entre el 15% y el 80% de los pacientes diagnosticados con COVID-19 presentaron alteraciones cognitivas (Daroische et al., 2021). Éstas se refieren particularmente a la memoria, ya sea a corto o a largo plazo, al lenguaje, y a las funciones ejecutivas y atencionales (Daroisches et al., 2021; Crivelli et al., 2021; Ferruci et al., 2021).

Las alteraciones cognitivas se manifestaron varios meses después del alta hospitalaria en pacientes que habían sido hospitalizados por COVID-19 (Ferruci et al., 2021); Gouraud et al., 2021; Jaywant et al., 2021), así como en casos leves o moderados de pacientes que no habían requerido hospitalización (Hellmuth et al., 2021). Los autores advierten de la necesidad de contar con herramientas precisas, ya que las pruebas clásicamente utilizadas para identificar anomalías en las funciones ejecutivas, atencionales, en la memoria y en el lenguaje (MMSE, fluidez verbal, MOCA, etc.), no suelen ser lo suficientemente sensibles como para detectar dificultades que tienen un impacto significativo en la vida diaria de los pacientes (Hellmuth et al., 2021; Gouraud et al., 2021).

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica



En la fase postaguda, entre 2 y 3 semanas después de la infección por COVID-19, Zhou et al. (2020) demostraron un deterioro en la atención sostenida a través de la evaluación de 29 pacientes de 30 a 64 años, emparejados con un grupo control. Los autores observaron, tras la aplicación de diferentes pruebas de atención sostenida y selectiva, una reducción en el número de respuestas correctas, un aumento en el número de errores, y variaciones en los tiempos de respuesta. El aumento del tiempo de reacción (TR) también estaría directamente relacionado con la magnitud de la reacción inflamatoria (medida por la concentración sanguínea de proteína C reactiva) (Zhou et al., 2020), que también se describe en otras patologías como la poliomielitis, la gripe, el síndrome de fatiga crónica, etc.

Esta alteración de la velocidad de procesamiento y el aumento de los tiempos de reacción se observa en muchos estudios. Por ejemplo, Ferrucci et al (2021) describen una ralentización en el 26,3% de los pacientes, 5 meses después de la hospitalización, tras un cuadro moderado de COVID-19. Este porcentaje se eleva al 40% en casos severos que conducen a una hospitalización de larga duración (Jaywant et al., 2021).

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Teniendo en cuenta estos datos, un TR lento podría ser un factor de riesgo asociado a una mayor tasa de mortalidad por COVID-19, incluso antes de una posible infección y después de controlar los factores de confusión (nivel sociocultural, datos demográficos, actividad física, etc.) (Batty et al., 2021).

Por lo tanto, la medición precisa de los TR parece ser fundamental, tanto para la prevención de las poblaciones con mayor riesgo de sufrir una forma grave de COVID-19, como para categorizar con mayor exactitud a los pacientes que han contraído la enfermedad. Tener en cuenta factores psicomotores, ejecutivos y sensoriales, también es importante para entender el origen de estos enlentecimientos y orientar a los pacientes de forma eficaz. Sin embargo, son pocas las pruebas clínicas que evalúan en profundidad el mecanismo de ralentización de un paciente. Hay que recurrir a innovaciones científicas para obtener las herramientas adecuadas.

En términos más generales, además de las alteraciones de la memoria, se encontraron dificultades en las funciones ejecutivas y atencionales en el 36% de los pacientes (Helms et al., 2020; Ardila & Lahira, 2020; Ferruci et al., 2021; Daroische et al., 2021; Criverlli et al., 2021; Jaywant et al., 2021), incluso después de la recuperación de la COVID-19 (Almeria et al., 2020; Song et al., 2020; Woo et al., 2020). De hecho, el hipocampo, una estructura subcortical que posee un papel fundamental en los procesos de memoria, parece ser vulnerable a la COVID-19 (Ritchie et al., 2020). Para Jaywant et al. (2021), los trastornos de la memoria afectarían al 55% de los pacientes recuperados, mientras que los trastornos ejecutivos, especialmente relacionados con la atención y la flexibilidad cognitiva, afectarían al 46% y al 47% de estos pacientes respectivamente. En pacientes con síntomas leves de COVID-19, también se encontrarían dificultades en las áreas de las funciones ejecutivas y de la memoria de trabajo (Hellmuth et al., 2021).

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

A más largo plazo, un reciente metaanálisis correlaciona las manifestaciones clínicas actuales con posibles consecuencias neurológicas futuras (Mahalakshmi et al. 2020), alertando a la comunidad médica de los posibles efectos de la COVID-19. Miners et al. (2020) destacan la relación entre los trastornos neurológicos observados en pacientes diagnosticados con COVID-19, los accidentes vasculares isquémicos y hemorrágicos, y las consecuencias cognitivas que pueden provocar, en particular debido a la vulnerabilidad de las redes de materia blanca. Estas redes parecen desempeñar un papel crucial en el funcionamiento cognitivo y, en particular, en la velocidad de procesamiento de la información (Miners et al., 2020).



Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Ya se conocía la relación entre las infecciones virales, el daño subcortical frontal, y el impacto que producen en la velocidad de procesamiento de la información (Stankoff et al., 2001). De hecho, la ralentización de la velocidad de procesamiento es uno de los síntomas característicos de los pacientes con daño subcortical frontal, que se asocia con mayor frecuencia a infecciones virales como la COVID-19 o el neuro-VIH (Hellmuth et al., 2021). Debido a su relación con el tropismo cerebral del virus, con la respuesta inflamatoria local que provoca o con una combinación de ambos, el enlentecimiento psicomotor es un síntoma muy común y temprano en los casos de daño subcortical frontal. Por su impacto en el procesamiento de la información, desempeña un papel importante en las dificultades que encuentran los pacientes en su vida cotidiana. Está relacionado con el daño neuropatológico y, por tanto, es un excelente marcador de los déficits subcorticales (Suárez et al., 2000). También es uno de los síntomas más sensibles a los ajustes terapéuticos.

Los efectos cognitivos de la COVID-19 deben entenderse en el contexto más general de la disfunción psicológica y emocional (depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastorno de estrés postraumático, etc.).



Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Las consecuencias de la crisis sanitaria pueden observarse incluso en personas que no se han visto directamente afectadas por la COVID-19. En este sentido, Kocevskaja et al (2020), advierten de los efectos de esta crisis sobre la calidad del sueño. Destacan que la calidad del sueño durante el confinamiento depende de la calidad del sueño pre-pandemia. Las medidas de confinamiento y aislamiento social empeoraron en mayor medida la calidad del sueño en aquellas personas que no tenían problemas para dormir, mientras que las personas que presentaban insomnio antes de la pandemia, experimentaron una mejora significativa de los síntomas. Además, los cambios en la calidad del sueño durante la pandemia se asociaron con el afecto negativo y la preocupación (Kocevskaja et al., 2020; Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020).

Parece esencial tener en cuenta la calidad del sueño al evaluar las consecuencias de la COVID-19, ya que existe una relación entre el sueño, los trastornos psiquiátricos y el mayor riesgo de desarrollar nuevas patologías (Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). Moreno et al. (2020) y Nogueira et al. (2021) complementan esta idea señalando que la crisis sanitaria de la COVID-19 es la causa del aumento de síntomas de ansiedad, sobre todo debido al incremento de los estresores psicosociales. Los efectos pueden observarse en la reducción del metabolismo cerebral asociada a los períodos de confinamiento (Guedj et al. 2021).



Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica



Los factores psicosociales también son importantes para comprender el funcionamiento y la disfunción cognitiva observada tras la infección por COVID-19. El aumento de los síntomas de ansiedad y depresión, especialmente observados en la escala HADS, muestran una correlación alta con las manifestaciones cognitivas de los pacientes (Gouraud et al., 2021). En este contexto, resulta importante precisar la relación entre los síntomas de ansiedad y el enlentecimiento de los pacientes. Hasta donde sabemos, sólo existe una prueba que permite observar la proporción de ralentización vinculada a las funciones perceptivo-motoras, a las funciones ejecutivas y a la reacción a la dificultad. La prueba MindPulse incluye un nuevo índice de funcionamiento cerebral, denominado "Reacción a la dificultad", que muestra una alta correlación con síntomas de ansiedad y depresión (Suarez et al. 2021), y que representa una importante innovación científica, patentada conjuntamente por el CNRS, la Universidad París-Saclay y It's Brain (Suarez et al. 2019).

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Por lo tanto, en el contexto de la COVID-19, la evaluación debe centrarse en el posible impacto emocional, las alteraciones cognitivas y las comorbilidades que suelen encontrarse tras un daño subcortical frontal. Dadas las hipótesis sobre el tronco cerebral y el sistema límbico, la historia clínica debería recoger posibles cambios en la vigilancia y el estado de alerta, y en las variaciones del estado de ánimo. Guedj et al (2021) mencionan un hipometabolismo que afecta al bulbo olfativo, a las regiones límbicas, al tronco cerebral y al cerebelo, lo que debería alertar a los clínicos de una posible alteración del estado de alerta y del sueño, junto con dificultades emocionales. Por lo tanto, el examen clínico debe explorar posibles comorbilidades en la ralentización general, midiendo el tiempo de reacción simple y complejo, los problemas de memoria anterógrada y, específicamente, de recuerdo, la disfunción ejecutiva y los síntomas de ansiedad y depresión.



Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Bibliografía

Ardila, A., & Lahiri, D., (2020). Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14, 1377-1378.

Batty GD, Deary IJ, Gale CR. Pre-pandemic cognitive function and COVID-19 mortality: prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2021 May;36(5):559-564. doi: 10.1007/s10654-021-00743-7. Epub 2021 Apr 24.

Crivelli L, Calandri I, Corvalán N, Carello MA, Keller G, Martínez C, Arruabarrena M, Allegri R. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021 Nov 19:S0004-282X2021005023203. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320.

Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breivite MH, Chwiszczuk LJ. Cognitive Impairment After COVID-19-A Review on Objective Test Data. *Front Neurol*. 2021 Jul 29;12:699582. doi: 10.3389/fneur.2021.699582.

Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F, Poletti B, Brugnera A, Silani V, D'Arminio Monforte A, Priori A. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci*. 2021 Feb 13;11(2):235. doi: 10.3390/brainsci11020235.

Gouraud C, Botteman H, Lahlou-Laforêt K, Blanchard A, Günther S, Batti SE, Auclin E, Limosin F, Hulot JS, Lebeaux D, Lemogne C. Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry*. 2021 Sep 3;12:725861.

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Guedj E, Million M, Dudouet P, Tissot-Dupont H, Bregeon F, Cammilleri S, Raoult D. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Feb;48(2):592-595. doi: 10.1007/s00259-020-04973-x.

Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, Greenhouse B, Martin JN, Chow FC, Deeks SG, Greene M, Miller BL, Annan W, Henrich TJ, Peluso MJ. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):191-195. doi: 10.1007/s13365-021-00954-4.

Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F (2020) Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 382(23):2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.

Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Dec;46(13):2235-2240. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8.

Kocevska, D., Blanken, T. F., Van Someren, E.J.W., & Rosler, L. (2020). Sleep quality during the COVID-19 pandemic: not one size fits all. *Sleep Medicine*, 76, 86-88.

Kossigan Kokou-Kpolou, C., Megalaki, O., Laimou, D., & Kousouri, M. (2020). Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: prevalence, severity and associated risk factors in french population. *Psychiatry Research*, 290, 113128.

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, Bhat A, Paneyala S, Patteswari D, Sakharkar MK, Hamdan H, Ojcius DM, Bolla SR, Essa MM, Chidambaram SB, Qoronfleh MW (2020) Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun Inflamm Dis*:iid3.387. <https://doi.org/10.1002/iid3.387>.

Miners, S., Kehoe, P.G., & Love, S. (2020). Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12:170.

Mirfazeli, F.S., Sarabi-Jamab, A., Jahanbakshi, A., Kordi, A., Javadnia, P., Vahid Sharia, S., Aloosh, O., Almazi-Dooghaee, M., & Reza Faiz, S.H. (2020). Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. *Nature Research*, 10:20-957

Moreno, C. et al., (2020). How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7, 813-824.

Nogueira J, Gerardo B, Silva AR, Pinto P, Barbosa R, Soares S, Baptista B, Paquete C, Cabral-Pinto M, Vilar MM, Simões MR, Freitas S. Effects of restraining measures due to COVID-19: Pre- and post-lockdown cognitive status and mental health. *Curr Psychol*. 2021 Apr 21:1-10. doi: 10.1007/s12144-021-01747-y.

Ritchie K, Chan D, Watermeyer T (2020) The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun* 2(2):fcaa069. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, Lu P, Weizman OE, Liu F, Dai Y, Szigeti-Buck K, Yasumoto Y, Wang G, Castaldi C, Heltke J, Ng E, Wheeler J, Alfajaro MM, Levavasseur E, Fontes B, Ravindra NG, Van Dijk D, ManeS, Gunel M, Ring A, Jaffar Kazmi SA, Zhang K, Wilen CB, Horvath TL, Plu I, Haik S, Thomas JL, Louvi A, Farhadian SF, Huttner A, Seilhean D, Renier N, Bilguvar K, Iwasaki A. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *bioRxiv* 2020 Sep 8:2020.06.25.169946. doi: 10.1101/2020.06.25.169946.

Stankoff B, Tourbah A, Suarez S, Turell E, Stievenart JL, Payan C, Coutellier A, Herson S, Baril L, Bricaire F, Calvez V, Cabanis EA, Lacomblez L, Lubetzki C. Clinical and spectroscopic improvement in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):112-5. doi: 10.1212/wnl.56.1.112. PMID: 11148248.

Suarez SV, Stankoff B, Conquy L, Rosenblum O, Seilhean D, Arvanitakis Z, Lazarini F, Bricaire F, Lubetzki C, Hauw JJ, Dubois B (2000) Similar subcortical pattern of cognitive impairment in AIDS patients with and without dementia. *Eur J Neurol* 7(2):151-158 .

Suarez S, Eynard B, Granon S. A Dissociation of Attention, Executive Function and Reaction to Difficulty: Development of the MindPulse Test, a Novel Digital Neuropsychological Test for Precise Quantification of Perceptual-Motor Decision-Making Processes. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:650219. doi: 10.3389/fnins.2021.650219.

Suarez, S., Eynard, B., Granon, S., et al. (2019). Method and System for Testing Cognition by Processing a Subject's Response to Stimuli. *International PCT Application PCT/FR2020/051299*.

Taquet, M., Geddes, J.R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P.J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)

Manifestaciones cognitivas persistentes en el contexto de la COVID-19

Revisión de la literatura y vías de exploración clínica

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

Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., et al., 2020. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban 1/4 J. Zhejiang. Univ. Med. Sci.* 49, 147–157.

Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Luy, H., Shi, c., & Hu, S. (2020). The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 98-102.

Datos de las autoras



Sandra Suarez

Dra. en Neurociencias y Psicóloga y Neuropsicóloga clínica, co-autora del test *MindPulse*; Directora de investigación: *It's Brain*.



Charlotte Mennetrey

Dra. en Psicología y Psicóloga y Neuropsicóloga clínica; Responsable de investigación y formación en *MindPulse*.



www.pearsonclinical.es

Síguenos y participe en nuestras conversaciones:

