

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



GRADO EN PSICOLOGÍA
CURSO 2021-2022

**FUNCIONES VISOESPACIALES Y MEMORIA VISUAL EN PACIENTES
CON SÍNDROME DE COVID PERSISTENTE.**

**VISUOSPATIAL FUNCTION AND VISUAL MEMORY IN PATIENTS
WITH LONG COVID SYNDROME.**

Trabajo empírico

LUCÍA SOLARES FERNÁNDEZ

Oviedo, Junio de 2022

Resumen

Antecedentes. El deterioro cognitivo en pacientes con Long COVID/COVID Persistente (LC/CP) parece ser una realidad. No obstante, la etiología neurológica y el perfil clínico sigue siendo desconocido. El objetivo de este estudio es analizar los posibles déficits en las funciones visoespaciales así como la influencia de variables sociodemográficas y clínicas en dichas dificultades.

Método. Se aplicó la Figura Compleja de Rey-Osterrieth -FCRO- (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941) a 201 pacientes con LC/CP cuyos síntomas cognitivos persistían desde hacía, al menos, 4 meses.

Resultados. Se mostraron signos de deterioro en la fase de copia, recuerdo inmediato (RI) y recuerdo demorado (RD). Los participantes más jóvenes presentan un mayor déficit en la tarea de RD. Los pacientes con hipotiroidismo rinden significativamente mejor en las tres pruebas. Los mismos resultado se observan en la hiposmia para la tarea de RI. Las quejas subjetivas, el ingreso hospitalario y el tiempo de evolución no se asocia con el rendimiento.

Conclusiones. Existe un deterioro objetivo para las habilidades visoespaciales en los pacientes con LC/CP, especialmente, entre los más jóvenes. Las patologías previas y los síntomas neurológicos no parecer ser un agravante de la condición. Ello respalda la necesidad de intervención neuropsicológica en estos pacientes.

Palabras clave: Long COVID/COVID Persistente; Funciones visoespaciales; Deterioro cognitivo; Memoria visual.

Abstract

Background. Cognitive impairment in patients with Long COVID syndrome (LC) appears to be a reality. However, the neurological etiology and clinical profile are unknown. The aim of this study was to analyze the possible deficits in visuospatial functions and the influence of sociodemographic and clinical variables on these difficulties.

Method. The Rey-Osterrieth Complex Figure Test -RCFT- (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941) was applied to 201 patients with LC whose cognitive symptoms persisted for at least 4 months.

Results. Signs of deterioration were shown in the copy phase, immediate recall (IR) and delayed recall (DR). Younger participants have a greater deficit in the DR task. Patients with hypothyroidism perform significantly better in the three tests. The same result is observed in the hyposmia for the IR task. Subjective complaints, hospital admission and evolution time are not associated with performance.

Conclusions. There is an objective impairment for visuospatial abilities in patients with LC, especially among younger patients. Previous illnesses and neurological symptoms do not appear to be an aggravating factor of the condition. This supports the need for neuropsychological intervention in these patients.

Key words: Long COVID syndrome; Visuospatial functions; Cognitive impairment; Visual memory.

Introducción

El 31 de diciembre de 2019, en la provincia de Wuhan (China) fueron reportados por parte de la Comisión Municipal de Salud y Sanidad, 27 casos de pacientes que presentaban un cuadro sintomatológico propio de una neumonía de origen desconocido (Breve introducción histórica, 2020; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias [CCAES], 2021). El 31 de enero de 2020 el Centro Nacional de Microbiología (CNM) comunica el primer caso de COVID-19 en España en el hospital de la Gomera (CCAES, 2021).

El 11 de marzo de ese mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara oficialmente la pandemia (Breve introducción histórica, 2020) habiéndose registrado hasta el 22 de abril de este año, 11 789 036 casos positivos de COVID-19 y 103 908 fallecidos en España (CCAES, 2022). Según el último informe publicado en 2021 por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), 520 115 pacientes han sido hospitalizados y 49 352 han requerido de ingreso en UCI (Centro Nacional de Epidemiología [CNE], 2022).

El COVID-19, es una enfermedad causada por un nuevo agente viral denominado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) como SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al., 2020) el cual pertenece a la familia de los *Coronaviridae*, concretamente al género de los beta-coronavirus. Su estructura conforma una cadena de ARN única y guarda una gran semejanza genética con el SARS-CoV humano y con el coronavirus ZX21 del murciélago. A nivel funcional, el SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2) provocando una disminución de la misma en sangre y altos niveles de anticuerpos específicos (Agente causal: SARS-CoV-2, 2020; Arthur et al. 2020). Su sintomatología es muy diversa, pudiendo causar de forma leve una infección respiratoria de vías altas incluyendo fiebre, tos seca, fatiga, dolores musculares, gastrointestinales, congestión o faringitis (un resfriado común) (Almeria et al., 2020; Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC], 2022; Huang et al., 2020) derivando en ocasiones en una infección del tracto respiratorio inferior o en un síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en pacientes inmunodeprimidos o con factores de riesgo tales como obesidad,

problemas cardiovasculares, hipertensión, enfermedades respiratorias crónicas, disfunción hepática, renal, enfermedades neurodegenerativas, VIH o diabetes. También se ha señalado que los sujetos varones y la población anciana (mayores de 60 años) representan un grupo vulnerable en relación a la gravedad y/o mortalidad en el COVID-19 (Albitar et al., 2020; Caramelo et al., 2020; Goldstein et al., 2020; Llamas-Velasco et al., 2021; Rod et a., 2020; Rozenfeld et al., 2020; Wang et al. , 2020; Wolff et al., 2021).

Este tipo de pacientes suelen manifestar secuelas de tipo neurológico. Mao y colaboradores (2020) observaron que el 36,4% de los 214 participantes mostraron algún síntoma neurológico, siendo más frecuentes entre aquellos que presentaron una mayor gravedad durante la fase aguda de la enfermedad. En base a las investigaciones realizadas, las manifestaciones neurológicas más comunes son: cefaleas, mareos, alteraciones de conciencia, fatiga, ataques epilépticos o dolores musculoesqueléticos (Almeria et al., 2020; Ferrucci et al., 2021). En los casos moderados o leves, la sintomatología neurológica más prevalente es la hipogeusia (88%) y/o hiposmia (85,6%) (Lechien et al., 2020). Resulta necesario matizar que estas manifestaciones clínicas son independientes de la presencia de otro tipo de trastornos neurológicos (Heneka et al., 2020). Ello pone de manifiesto el potencial neurotrófico que presentan este tipo de infecciones (Ritchie et al., 2020).

Actualmente se desconoce el mecanismo fisiopatológico tras estos síntomas clínicos, no obstante, se han planteado diversas hipótesis. Algunos estudios presuponen la incidencia directa del virus sobre el SNC, ya que la enzima ACE2 se encuentra presente en el tejido cerebral (Carod-Artal, 2020; Daroische et al., 2021; Ferrucci et al., 2021; Filatov et al., 2020; Heneka et al., 2020; Rogers et al., 2020). También se considera que el SARS-CoV-2 podrían afectar a las células endoteliales cerebrales que expresan el receptor ACE2, dando lugar a cambios en la densidad y permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Arica-Polat et al., 2022; Daroische et al., 2021; Ferrucci et al., 2021; Inal, 2020). Esto conduce a un mayor riesgo de estados protrombóticos provocando ictus o accidentes cardiovasculares (ACV) masivos especialmente en adultos jóvenes e incluso en pacientes asintomáticos (Cavallieri et al., 2020; Garg et al., 2020; Helms et al., 2020).

El COVID-19 también puede afectar de forma indirecta al SNC a través de una hipoxia (Ferrucci et al., 2021; Ritchie et al., 2020) debido a una insuficiencia respiratoria moderada (neumonía) o grave (SARS). Asimismo, la hiposmia y la hipogeusia son uno de los síntomas neurológicos más prevalentes en el SARS-CoV-2, por lo que se plantea la posible existencia de una ruta neuronal retrógrada a través de la vía olfativa de tal manera que el virus permanecería en el organismo, concretamente en la mucosa olfativa, causando una infección crónica (Guía clínica, 2021; Meinhardt et al., 2021). Investigaciones recientes han encontrado alteraciones estructurales significativas en la corteza olfativa (Lu et al., 2020) y el bulbo olfatorio (Liang et al., 2020).

Otra de las teorías con más peso es la llamada “*tormenta de citoquinas*” una respuesta inmunopatológica que produce un exceso de citoquinas en sangre causando en consecuencia efectos proinflamatorios prolongados que puede llevar a daños multiorgánicos (corazón, pulmones, riñón, piel y funciones cerebrales) (Centers of Disease Control and Prevention [CDC], 2020; Goldstein et al., 2020; Guía clínica, 2021; National Cancer Institute [NCI], s.f.). Estas citoquinas proinflamatorias podrían funcionar como factor de riesgo para desarrollar y/o agudizar el deterioro cognitivo o enfermedades neurodegenerativas, pues también se han encontrado a nivel cerebral en pacientes con Alzheimer (Arica-Polat et al., 2022). Asimismo, el inflamasoma NLRP3 se relaciona con la acumulación de la proteína β -amiloide, la cual tiene un potencial de neurodegeneración importante y parece altamente probable que este esté activo en pacientes con SARS-CoV-2 (Heneka et al., 2020).

Investigaciones recientes han constatado la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con COVID-19, siendo bastante variable en función del estudio y del test utilizado (Daroische et al., 2021) y que puede persistir a largo plazo. Ferrucci y colaboradores (2021) concluyeron que un 60,5% de los 38 pacientes evaluados a los 5 meses de recibir el alta hospitalaria presentaba dificultades en al menos una de las pruebas del Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, (BRB-NT; Rao, 1990) (Selective Reminding Test -SRT-, 10/36 Spatial Recall Test -SPART-, test de símbolos y dígitos -SDMT-, the Paced Auditory Serial Addition Test -PASAT- y el Word List

Generation Test-WLG-). Las funciones cognitivas más afectadas en estos pacientes son: velocidad de procesamiento, atención (selectiva y dividida), flexibilidad cognitiva, inhibición, procesamiento visoespacial y memoria (tanto verbal como visual) (Almeria et al., 2020; Blackmon et al. 2022; Delgado-Alonso 2022; Ferrucci et al., 2021). Estos déficits cognitivos fueron asociados en algunos estudios con la presencia de síntomas neurológicos como migrañas y disfunción olfativa (Almeria et al., 2020; Delgado-Alonso 2022).

A pesar de que los déficits cognitivos se suelen asociar con daños cerebrales (Arica-Polat et al., 2022; Garg et al., 2020), Hellgren y colaboradores (2021) encontraron que, de 35 participantes evaluados, 10 de ellos no mostraba indicios de lesiones. Además, en un estudio realizado con 13 pacientes, el deterioro cognitivo no se relacionó ni con la estancia en UCI o ventilación asistida ni con la gravedad del COVID-19 durante su fase aguda (Beaud et al., 2021). Ello sugiere la existencia de dos perfiles diferentes con deterioro cognitivo: los pacientes con post-COVID o secuelas del COVID-19 y los pacientes con COVID Persistente (CP) o Long COVID (LC). El Long COVID se puede definir como un cuadro sintomatológico de carácter multisistémico que se presenta en “sujetos con una historia probable o confirmada de SARS-CoV-2, normalmente 3 meses después del inicio de los síntomas y persiste durante al menos 2 meses, no pudiendo ser explicado por otro tipo de diagnóstico alternativo. Los síntomas más habituales son fatiga, dificultad para respirar y disfunción cognitiva, teniendo generalmente un impacto en el funcionamiento diario. Los síntomas suelen ser de nueva aparición tras la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o bien persisten desde el inicio de la enfermedad. Los síntomas pueden fluctuar o recaer con el tiempo. Para niños, quizás se requiera de una definición específica” (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021). Según dos encuestas nacionales (Rodríguez Ledo, Armenteros del Olmo y Guerrero Caballero et al., 2021; Rodríguez Ledo, Armenteros del Olmo y Rodríguez Rodríguez et al., 2021), las personas más afectadas con CP/LC suelen ser mujeres (79%) con una edad media de 43.3 años sin patologías previas aparentes. La mayoría de los síntomas cognitivos más referidos por las participantes fueron: fallos mnésicos y dificultades de concentración (Guía clínica, 2021).

En relación a las funciones visoespaciales, gran parte de los resultados son relativos a sujetos con secuelas del COVID-19 que muestran lesiones en los lóbulos frontales, temporales y parietales (Dressing et al., 2021; Hellgren et al., 2021). No obstante, en una muestra de 50 pacientes españoles con CP/LC, se ha mostrado un deterioro significativo en las habilidades visoperceptivas y visoconstructivas, así como un peor rendimiento en las tareas de reconocimiento y memoria no verbal (Delgado-Alonso et al. 2022).

Las funciones visoespaciales pueden entenderse como el conjunto de capacidades que permiten la identificación y reconocimiento de los rasgos específicos que conforman un percepto, así como la integración global y recuerdo de los mismos. Estarían comprendidas por la percepción y la construcción visual, los mecanismos atencionales y la memoria visual (Salimi et al. 2018; Schurgin, 2018). Asimismo, se ha podido establecer la disociación entre memoria visual para objetos (recordar el *qué*) y memoria visual espacial (recordar el *dónde*), así como la distinción entre memoria a corto plazo visual (MCPV) y memoria a largo plazo visual (MLPV), las cuales se diferencian en la amplitud y duración del almacenamiento, complejidad de los estímulos y velocidad de codificación (Memoria a corto plazo, 2018; Salimi et al. 2018).

Varios estudios han señalado que la memoria visual es una de las primeras funciones cognitivas en deteriorarse en diferentes enfermedades (Barbu et al., 2018; Salimi et al. 2018) como el hipotiroidismo y la esclerosis múltiple (donde el sistema inmune se encuentra claramente comprometido). Kalra y colaboradores (2020), en una investigación realizada con 39 pacientes jóvenes (en su mayoría mujeres) con hipotiroidismo subclínico (HSC), encontraron que el 48,71% mostraban dificultades significativas en el recuerdo demorado de la memoria visual y el 38,5% bajas puntuaciones en memoria inmediata visual. Además, algunos estudios muestran un peor rendimiento en tareas que implican la memoria visual en pacientes con esclerosis múltiple (Krupp y Elkins, 2000), siendo esta la única función afectada durante las fases tempranas de la enfermedad (Barbu et al. 2018). La literatura científica también resalta la existencia de alteraciones visoespaciales en sujetos con patologías reparatorias. Los resultados de Giannouli y colaboradores (2020) apoyan

esta hipótesis al encontrar que pacientes con enfermedad pulmonar intersticial presentan un peor rendimiento en las habilidades visoespaciales.

Actualmente, los estudios realizados con pacientes con CP/LC son escasos y presentan algunas limitaciones como la utilización de tamaños muestrales pequeños, criterios de inclusión estrictos y, además, no distinguen entre pacientes con secuelas por el COVID-19 y COVID Persistente alterando la interpretación de los resultados. El presente estudio tiene como objetivo analizar si los pacientes con CP/LC presenta dificultades en las funciones visoespaciales a través del test de la FCRO (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941). Asimismo, se estudiará si el rendimiento en dicha tarea difiere en función de la edad. Por último, se analizará si algunas de las variables de interés, tales como los síntomas neurológicos, las quejas cognitivas, la presencia de enfermedades, el ingreso o el tiempo de evolución son determinantes en el desempeño de la prueba.

Método

Participantes

Para la captación de la muestra se contactó con la plataforma española de colectivos de pacientes Long COVID ACTS. Todos los participantes debían ser hablantes nativos de castellano y presentar síntomas compatibles con el cuadro clínico descrito para el COVID por la OMS (OMS, 2021). Se excluyó a menores de edad o pacientes con patologías graves que comprometiesen el funcionamiento cognitivo (como enfermedades neurodegenerativas).

Un total de 201 voluntarios participaron en el estudio (90% mujeres) con una edad media de 47,49 años (DT: 7.97) en su mayoría con estudios universitarios o de máster (130 sujetos). El 78,6% de los pacientes fueron diagnosticados con CP/LC y gran parte de ellos (178 sujetos) hacía más de 10 meses que persistían con la sintomatología hasta el momento de la evaluación. La prevalencia de enfermedades previas fue relativamente baja: 13,4% pacientes presentaban complicaciones respiratorias, 10,9% hipotiroidismo y 10,4% hipertensión arterial (HTA). Además, 48 pacientes precisaron de ingreso hospitalario con una estancia media de 14,67 días.

El síntoma neurológico más frecuente fue la cefalea (82,6%), mientras que la hiposmia (27,4%) y la hipogeusia (24,9%) mostraron una menor ocurrencia. En lo que se refiere a los síntomas cognitivos, gran parte de los sujetos afirmaba presentar dificultades de concentración o atención sostenida (86,1%) y problemas mnésicos [tanto para recordar eventos recientes (75,6%) como pasados (48,3%)].

Previamente a la realización de la evaluación neuropsicológica los participantes firmaron el consentimiento informado. Junto a este, se aportaba al paciente un texto informativo en el cual se detallaba los propósitos de la investigación, la conveniencia de grabación de la sesión para la posterior corrección de las pruebas y la posibilidad de abandonar en cualquier momento la investigación.

Instrumentos de medida y variables

Con el objetivo de detectar y analizar las posibles funciones cognitivas afectadas, así como el grado de deterioro en los pacientes, se elaboró un protocolo de evaluación neuropsicológica (véase Anexo 1) para el estudio de los siguientes dominios cognitivos: atención, memoria (inmediata-demorada, verbal-visual, operativa y prospectiva), funciones ejecutivas, habilidades visoconstructivas y lenguaje.

Entre las pruebas aplicadas se incluyó la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941) un test psicométrico que permite evaluar las funciones visoconstructivas durante la tarea de copia de la figura y la memoria visual (no verbal), tanto inmediata como diferida, en las tareas de reproducción tras la retirada del modelo (prueba de recuerdo inmediato -RI- y demorado -RD-). Concretamente, se evaluó la riqueza y exactitud del diseño siguiendo el Manual abreviado del Rey (R. Millán, s.f.). La figura se divide en dieciocho ítems, uno por cada parte de la figura, obteniendo así una puntuación máxima en cada una de las pruebas de 36 (P.D máx. = 36). La asignación de las puntuaciones es la siguiente:

Tabla 1

Escala de puntuación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (R. Millán, s.f.).

Corrección de los ítems	Puntuación asignada
Parte correctamente dibujada y colocada	2 puntos
Parte deformada (pero reconocible) y bien situada	1 punto
Parte deformada (pero reconocible) y bien situada	1 punto
Parte deformada (pero reconocible) y mal situada	0,5 puntos
Parte irreconocible o ausente	0,5 puntos

Se trata de un test estandarizado que ha sido validado y normalizado para la población española a través del proyecto *Neuronorma* tanto para mayores (Peña-Casanova et al., 2009) como menores de 50 años (Palomo et. al., 2013). Esta prueba cuenta, por tanto, con puntuaciones escalares (P.E.) ajustadas a edad, sexo y nivel de escolaridad. Para su

interpretación, una puntuación escalar situada entre 5 y 7 es considerada como deterioro leve, 3 o 4 como deterioro moderado y una puntuación igual o inferior a 2 como deterioro grave [cada puntuación directa equivale a un percentil y puntuación escalar según las tablas de *Neuronorma* (Palomo et. al., 2013;Peña-Casanova et al., 2009)].

Procedimiento

Una vez obtenida la muestra definitiva, los participantes fueron divididos en subgrupos y asignados a uno de los evaluadores, todos ellos estudiantes de último curso de Psicología, así como de máster o doctorado, previamente entrenados para la aplicación y corrección de las pruebas. Cada evaluador informaba a los participantes mediante correo electrónico sobre el objetivo de la evaluación, duración de la misma, material necesario y disponibilidad para la realización de las reuniones (escogiendo el participante la hora más conveniente).

La evaluación fue realizada a través de videoconferencia con motivo de evitar desplazamientos y garantizando así la distancia social. Ambos, evaluador y participante, debían permanecer en una estancia libre de ruido y posibles distractores para facilitar una mayor fiabilidad en la ejecución de las pruebas. Para su aplicación se siguió siempre el mismo orden, realizando primero las pruebas de memoria y posteriormente las pruebas de lenguaje, de manera que estas últimas no interfirieran en los resultados de las primeras.

El participante debía disponer de material de escritura. La duración aproximada de la evaluación era de 90 minutos y se ofrecía al paciente la posibilidad de realizar un descanso tras la aplicación de las pruebas de memoria o, si la fatiga era excesiva, realizar la segunda parte de la prueba otro día convenido.

Pasados aproximadamente 15 minutos tras la iniciación de la evaluación, se procedía a la aplicación de la FCRO (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941) mostrada en formato *Power Point*. Primero se pedía al paciente la copia de la misma y, posteriormente, la realización del recuerdo inmediato una vez retirada la imagen presentada. Tras su realización, se solicitaba al participante que rompiese o colocase la hoja en un lugar no visible con el objetivo de evitar posibles sesgos en la realización de las pruebas.

Transcurridos aproximadamente 30 minutos, se evaluaba el recuerdo demorado tras la ejecución previa de otras pruebas neuropsicológicas. Asimismo, en cada una de las pruebas se cronometraba el tiempo que el paciente tardaba en ejecutar la tarea [no obstante, esta variable no se ha tenido en cuenta en el análisis de los datos al no disponer de un grupo control para su comparación].

Análisis estadístico

El tamaño muestral final ha sido de 189 sujetos al excluirse aquellos participantes que no cumplieron las tres partes de la prueba (copia, RI y RD). Para la realización de los análisis se ha empleado el programa estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for MacOs, Version 27.0.1.0 Armonk, NY: IBM Corp.).

Primeramente, para analizar el rendimiento de los sujetos a lo largo de las tres pruebas, se realizó un ANOVA de medidas repetidas el cual se muestra robusto ante la violación de la normalidad (copia; $D(189) = ,193$ $p = <,001$) (RI; $D(189) = ,105$ $p = <,001$) (RD; $D(189) = ,111$ $p = <,001$). Posteriormente, se realizó una tabla de contingencia para determinar la posible existencia de deterioro en las distintas tareas ejecutadas.

A continuación, se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney con el objetivo de determinar si el rendimiento de los participantes difería en función de la edad.

Por último, a fin de obtener mayor precisión en los resultados así como controlar la heterogeneidad de las unidades experimentales (Diseños de investigación en Psicología, 2015), se ha empleado un diseño de emparejamiento bloqueando el influjo de la edad y de los estudios. Así, mediante el test Wilcoxon se comparó el rendimiento de los sujetos dividiendo a estos en variables dicotómicas tales como enfermedades previas, síntomas neurológicos, quejas cognitivas, ingreso y tiempo de evolución de los síntomas.

El nivel de significación utilizados para la interpretación de los resultados ha sido $p = <,05$.

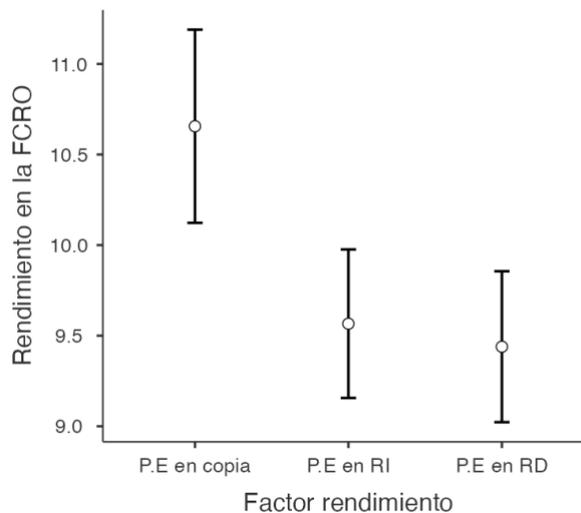
Resultados

Rendimiento y deterioro:

El análisis de medidas repetidas se ha llevado a cabo con motivo de analizar la ejecución de los participantes ($n=189$) en las diferentes fases de la prueba (copia, RI y RD) encontrándose diferencias significativas en el rendimiento de la FCRO ($F=18,43$ $p= <,001$). Así, se ha observado una mejor ejecución en la tarea de copia ($M= 10,66$; $DT=3,716$) en comparación con las tareas de recuerdo inmediato y demorado ($M= 9,57$ $DT= 2,857$; $M= 9,44$ $DT= 2,903$ respectivamente). Estas diferencias pueden ser apreciadas también en la figura 1.

Figura 1

Medias marginales estimadas para el factor rendimiento en la Figura Compleja de Rey-Osterrieth.



Nota. FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941); P.E en Copia, puntuaciones escalares en la fase de copia; P.E en RI, puntuaciones escalares recuerdo inmediato; P.E en RD, puntuaciones escalares recuerdo demorado; Rendimiento en la FCRO, media de las puntuaciones escalares en la Figura Compleja de Rey-Osterrieth para copia, recuerdo inmediato (RI) y recuerdo demorado (RD).

Ante el hallazgo de tales diferencias, se ha realizado una tabla de frecuencia a fin de estudiar la posible existencia de deterioro y si éste muestra el mismo patrón analizado anteriormente. Como se observa en la tabla 2, todas las tareas presentan pacientes con puntuaciones indicativas de deterioro siendo más prevalente la presencia de déficit leve. Asimismo, un 16,4% de los participantes muestran signos de déficit en copia aumentando dicho porcentaje a un 25,9% en recuerdo demorado.

Tabla 2

Deterioro en Copia, RD y RI (N=189).

Variables	Total deterioro n (%)	Deterioro grave n (%)	Deterioro moderado n (%)	Deterioro leve n (%)	Sin deterioro n (%)
FCRO Copia	31 (16,4)	2 (1,1)	0 (0)	29 (15,3)	158 (83,6)
FCRO RI	41 (21,7)	4 (2,1)	6 (3,2)	31 (16,4)	148 (78,3)
FCRO RD	49 (25,9)	4 (2,1)	7 (3,7)	38 (20,1)	140 (74,1)

Nota. FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941); RI, recuerdo inmediato; RD, recuerdo demorado; n, número de sujetos; %, porcentaje de deterioro.

Edad

La tabla 3 muestra el porcentaje de personas con y sin deterioro para cada uno de los grupos de edad estipulados. Como muestra la prueba de chi-cuadrado, existen diferencias significativas ($p=,038$) entre los grupos en función de la edad en la tarea de RD. Se llevó a cabo la prueba U de Mann-Whitney para comparar los grupos de edad de 22-44 años (35,5%) y 51-69 años los cuales mostraban los porcentajes más distantes (35,5% y 15,6%, respectivamente). Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($U=1590$; $p=,011$; g de Hedges= $-,34$) entre ambas muestras analizadas en la tarea de RD mostrando el grupo de 22-44 años un peor rendimiento (Mdn=10, Rango=13) que el grupo de 51-69 años (Mdn=10,50; Rango=12). Además, en la tarea de RI se han observado diferencias

entre dichos grupos con un nivel de significación casi marginal ($U=1719$; $p=,065$; g de Hedges= $-,28$) mostrándose la misma tendencia en el rendimiento.

Tabla 3

Deterioro en Copia, RD y RI (N=189) en función de la edad.

Variables	Total n (%)	26-44 años n (%)	45-50 años n (%)	51-69 años n (%)	χ^2	p	Tamaño del efecto V de Cramer
FCRO Copia					0,580	0,748	,05
Con deterioro	31 (16,4)	10 (16,1)	12 (19,0)	9 (14,1)			
Sin deterioro	158 (83,6)	52 (83,8)	51(81,0)	55 (85,9)			
FCRO RI					3,55	0,169	0,14
Con deterioro	41 (21,7)	17 (27,4)	15 (23,8)	9 (14,1)			
Sin deterioro	148 (78,3)	45 (72,6)	48 (76,2)	55 (85,9)			
FCRO RD					6,52	0,038	0,19
Con deterioro	49 (25,9)	22 (35,5)	17 (27,0)	10 (15,6)			
Sin deterioro	140 (74,1)	40 (64,5)	46 (73,0)	54 (84,4)			

Nota. FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941); RI, recuerdo inmediato; RD, recuerdo demorado; n, número de sujetos; %, porcentaje de deterioro y sin deterioro.

Enfermedades previas

Para analizar esta hipótesis se estableció un grupo control con personas con Long COVID que no presentaban ningún tipo de enfermedad y se comparó con el grupo de casos que presentaban hipotiroidismo ($n=38$). Este mismo procedimiento se siguió con la HTA ($n=36$) y complicaciones respiratorias ($n=50$). Para analizar dichos resultados, se empleó la prueba Wilcoxon de muestras dependientes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todas las tareas de la FCRO (Copia; $Z= -1,99$ $p=,046$. RI; $Z= -2,56$ $p=,01$. RD; $Z= -2,36$ $p=,018$) entre las personas con y sin hipotiroidismo, mostrando un peor rendimiento las personas sin hipotiroidismo (Copia; $Mdn= 8$ Rango= 13. RI; $Mdn= 8$

Rango= 11. RD; Mdn= 7 Rango= 14) frente a los pacientes con hipotiroidismo (Copia; Mdn= 11 Rango= 16. RI; Mdn= 10 Rango= 8. RD; Mdn= 10 Rango= 8). No obstante, el tamaño del efecto ha sido pequeño (Copia; $r = -,32$. RI; $r = -,42$. RD; $r = -,38$).

Síntomas neurológicos

Se ha evaluado si el rendimiento pudo verse afectado por la presencia o no de síntomas neurológicos, siendo estos cefalea ($n=50$), anosmia o trastornos del olfato ($n=104$), o ageusia o trastornos del gusto ($n=92$). Se procedió comparando cada una de las unidades experimentales con sujetos que no presentaban el síntoma referido en cada comparación. El test de Wilcoxon ha mostrado diferencias estadísticamente significativas en anosmia para la tarea de RI ($Z = -2,243$ $p = ,025$ $r = -,22$), presentando estos un mejor rendimiento que las personas sin este síntoma (Mdn=11, Rango=9; Mdn=9, Rango=14; respectivamente). Cabe señalar que los valores presentados por el grupo de ageusia en la tarea de RD, muestran cierta tendencia a ser significativos ($p = ,083$). No obstante, el tamaño del efecto es pequeño ($r = -,18$).

Quejas cognitivas

Se realizó una comparación de rangos entre los pacientes que referían quejas cognitivas en la atención sostenida ($n=34$), en la memoria reciente ($n=78$) y en la memoria remota ($n=156$). En este caso no se encontró que la quejas cognitivas expresadas por los participantes afecten de forma significativa al rendimiento en la FCRO. A pesar de ello, se encontraron valores muy próximos al nivel de significación en la tarea de RD para el grupo de atención sostenida ($p = ,054$; $r = -,33$), presentando un peor rendimiento las personas que afirmaban tener problemas de concentración (Mdn=9, Rango=12) frente aquellos que no (Mdn=10, Rango=8). Esta misma tendencia se ha presentado en la tarea de RD ($p = ,057$; $r = -,22$) para aquellos sujetos que refieren problemas en el recuerdo de acontecimientos o conversaciones recientes (Mdn=9, Rango=14) en comparación con el grupo sin dificultades (Mdn=10, Rango=13).

Ingreso y tiempo de evolución

Para comparar el rendimiento de los participantes que habían sido ingresados con pacientes ambulatorios, se empleó la prueba Wilcoxon excluyendo del análisis a 4 participantes (n=78) que habían precisado ingreso por representar valores atípicos en la muestra. La prueba no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Por último, con respecto al tiempo de evolución (n=92) se dividió a la muestra en dos grupos denominados como “tiempo de evolución elevado” (600-726 días) y “tiempo de evolución bajo” (131-390 días). La prueba no paramétrica de comparación de muestras relacionadas no ha señalado la presencia de diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

El principal objetivo de este estudio ha sido evaluar la posible presencia de déficits visoespaciales en pacientes con CP/LC así como el posible impacto de otras variables clínicas y/o sociodemográficas que pudieran comprometer dichas funciones cognitivas mediante el análisis de la ejecución en la FCRO (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941).

Para la detección de un posible deterioro en el rendimiento de la prueba, se han comparado las puntuaciones escalares obtenidas por los pacientes tomando como referencias los baremos establecidos por el proyecto *Neuronorma* (Palomo et. al., 2013; Peña-Casanova et al., 2009) estandarizados en edad, sexo y nivel educativo. Así, se ha mostrado que un tercio de los participantes aproximadamente presentaban deterioro en el test neuropsicológico aplicado. En estudios nacionales, Almería y colaboradores (2020) no encontraron signos de deterioro en la memoria visual (test de reproducción visual de la Escala de Memoria Wechsler) ni en las funciones visoconstructivas (fase de copia de la FCRO) en pacientes con COVID-19 mientras que Delgado-Alonso y colaboradores (2022) han constatado la presencia de una ejecución significativamente reducida así como puntuaciones deficitarias en los pacientes españoles con CP respecto al grupo control en la Figural Memory Test (evaluación de la memoria no verbal) y en la Batería de Percepción y Atención (WAF) de la prueba Vienna Test System NEURO (COGBAT; Aschenbrenner et al., 2012) (evaluación de los mecanismos atencionales, entre ellos, visoespacial). Bien es cierto que la mayor prevalencia de deterioro que se ha detectado en la presente investigación corresponde a un déficit leve, lo cual permite concluir que los problemas cognitivos presentados por estos pacientes, aunque sí muestren un correlato objetivo, no son significativamente incapacitantes.

Además, según los resultados aportados por el ANOVA de medidas repetidas y la tabla de contingencia, puede observarse que el deterioro es significativamente menor en la fase de copia en comparación con las tareas la reproducción (fase de recuerdo inmediato y demorado). Tales datos parecen indicar que las habilidades visoconstructivas (las cuales incluyen análisis y atención visual) están mejor conservadas que la memoria no verbal. Este

hallazgo pone de relieve la independencia las funciones mnésicas con respecto a las habilidades de integración visual y atencional como ya se ha mostrado en estudios clásicos (Memoria a corto plazo, 2018) y actuales (Viéitez, 2019). La presencia objetiva de deterioro sugiere que quizás estos pacientes pueden beneficiarse de una rehabilitación cognitiva focalizada principalmente en los problemas mnésicos.

Con respecto a las variables sociodemográficas, se ha realizado un análisis descriptivo encontrado que la muestra está conformada en su mayoría por mujeres y por sujetos de mediana edad (M: 47,49; DT: 7,97). Asimismo, tanto en la tabla de frecuencia como en la prueba de comparación de grupos, se ha observado que los sujetos más jóvenes (26-44 años) presentan un peor rendimiento en la prueba que los sujetos de edad avanzada (51-69 años), especialmente en el recuerdo demorado. Tales resultados parecen indicar que los déficits en las funciones visoespaciales, concretamente en memoria visual, tienden a ser más prevalentes en los pacientes más jóvenes. No obstante, las investigaciones actuales presentan datos diversos. Delgado-Alonso y colaboradores (2022) muestran estas mismas características entre los participantes con LC/CP (sexo, 37 mujeres de 50 participantes; edad, M: 51,06 y DT: 11,65) mientras que Cristillo y colaboradores (2022), para una muestra de 106 participantes, concluyen que tanto la edad como el sexo no influyen en el deterioro cognitivo observado en la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA; Nasreddine et al., 2005). E incluso otro estudio reciente apunta a una relación entre el COVID Persistente y el incremento de la edad (Sudre et al., 2021).

Por otro lado, a la hora de analizar la influencia de las enfermedades previas de los pacientes con COVID Persistente en el rendimiento de la tarea, no se mostraron diferencias significativas en los pacientes con HTA ni en los pacientes con complicaciones respiratorias e, incluso, se ha encontrado que las personas con hipotiroidismo rinden significativamente mejor que las personas sin dicha patología. Estudios previos postulan como mecanismo neuropatológico la acción indirecta del SARS-CoV-2 sugiriendo la presencia de anticuerpos, tales como las citoquinas, que actuarían contra las enzima ACE2 (las cuales están presentes en las en las células endoteliales vasculares y células del tejido pulmonar) generando una respuesta autoinmune desproporcionada (Arthur et al., 2021;

Daroische et al, 2021; Guía clínica, 2021; Wang et al, 2021;). Los datos observados en este estudio no se posicionan en la misma dirección. Sin embargo, a día de hoy no existen estudios longitudinales y controlados que analicen el impacto de estas patologías en el deterioro cognitivo mostrado en pacientes con CP/LC más a largo plazo, especialmente en las funciones visoespaciales, por lo que futuras líneas de investigación deberían abordar esta cuestión, ya que es bien conocido el déficit que presentan los sujetos con hipotiroidismo en las funciones visoconstructivas y en la memoria visual (del Ser Quijano, Delgado et al., 2000; Kalra et al., 2020), así como en los sujetos con enfermedades respiratorias (Giannouli et al., 2020).

Otra de las hipótesis plateadas es la persistencia del virus SARS-CoV-2 en la mucosa olfatoria afectando al SNC a través de la transmisión neuronal (Guía clínica, 2021; Meinhardt et al., 2021). Pirker-Kees y colaboradores (2021) han mostrado la posible asociación entre la ejecución en el MoCA (Nasreddine et al., 2005) y el número de olores identificados en el test Sniffin' Sticks (Hummel et al., 1997) en una muestra conformada por 7 pacientes que había sufrido el COVID-19 y 7 sujetos sanos. Más concretamente, el Brief Smell Identification Test (BSIT; Doty et al., 1996) ha correlacionado con una peor ejecución en el Figural Memory test (Delay free Recognition I) (COGBAT; Aschenbrenner et al., 2012) en una muestra de 50 sujetos con Long COVID (Delgado-Alonso et al., 2022).

En este estudio, al comparar las puntuaciones de los sujetos con síntomas neurológicos con aquellos participantes que no referían estos problemas, se ha mostrado que los pacientes con hiposmia rinden significativamente mejor en la tarea de RI que aquellos que no afirmaban tales síntomas. En consecuencia, estos datos no avalan tampoco la hipótesis de la ruta axional retrograda a través de la mucosa olfativa. Asimismo, respecto a la hipogeusia y a la cefalea no se han encontrado diferencias significativas. Este análisis permite sugerir que quizás la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con CP/LC no necesariamente se manifiesta acompañado de un cuadro neurológico ni tiene por qué verse agravado por la presencia de este último.

Gran parte de los pacientes con COVID Persistente se quejan de dificultades cognitivas, especialmente dificultades de concentración y fallos de memoria (Méndez et al.,

2022; Rodríguez Ledo, Armenteros del Olmo y Guerrero Caballero et al., 2021; Woo et al., 2020). En un estudio trasversal con 50 pacientes Long COVID, el 56% refería dificultades atencionales y el 38% quejas mnésicas (Bungenberg et al., 2022). Los resultados hallados en la presente investigación permiten concluir que los problemas visoespaciales no se relacionan con estas quejas subjetivas que informaban los pacientes, pudiendo ser estos déficits de una menor gravedad que las quejas reportadas por los pacientes. No obstante, los niveles de significación son relativamente bajos, lo que hace necesario estudiar más en profundidad esta cuestión ante la evidencia de la asociación existente entre el deterioro cognitivo y las quejas cognitivas referidas por los pacientes así como su impacto en las actividades de la vida diaria (Miskowiak et al. 2021).

Dentro de la literatura científica ya es conocido cómo los déficits neurocognitivos se manifiestan habitualmente en pacientes que han requerido un ingreso hospitalario tras la infección SARS-CoV-2, especialmente en memoria visual, dándose un mayor deterioro en los pacientes internos que en los pacientes ambulatorios (Blackmon et al., 2022; Dressing et al., 2021). No obstante, los datos evaluados en este estudio sostienen que el rendimiento en las funciones visoespaciales no se ve influido por el ingreso hospitalario. Estos hallazgos se muestran en consonancia con otras investigaciones donde se muestra que los pacientes ambulatorios pueden manifestar también deterioro cognitivo (Hampshire et al., 2021). Woo y colaboradores (2020) concluyen que los déficits de memoria (reciente y remota) no correlacionan con la estancia hospitalaria ni los días de ingreso. Todo ello parece indicar que el deterioro cognitivo presente en los pacientes con CP/LC son independiente de la gravedad de la infección viral.

Finalmente se evaluó si el tiempo de persistencia sintomatológica en el Long COVID podría afectar en el desempeño de la prueba pues gran parte de los pacientes mostraban síntomas durante más de 10 meses. Sin embargo, los datos no permiten concluir tal relación. Del Brutto y colaboradores (2021) observaron que, a los 6 meses, aquellos pacientes que habían sufrido el COVID-19 mostraban una disminución en las tareas del MoCA (Nasreddine et al., 2005), pero esas mismas puntuaciones mejoraban a los 18 meses. Así, podría sugerirse que quizás el deterioro presentado por los pacientes LC/CP en las

funciones visoespaciales, especialmente en la memoria visual, pueda remitir con el paso del tiempo. A pesar de ello, actualmente no existen más estudios prospectivos que permitan determinar formalmente esta hipótesis, por lo que se precisa de una mayor investigación.

Fortalezas y limitaciones del estudio

La mayoría de los participantes adscritos a este estudio presentaban síntomas propios de la afección desde hacía 10 meses, así como la presencia de un diagnóstico de COVID Persistente. Ello hace que los resultados obtenidos sean mucho más preciso al incorporar exclusivamente a pacientes con CP/LC cuyas dificultades cognitivas persisten a largo plazo y son independiente de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y de la presencia de un deterioro orgánico secundario a la misma, a diferencia de las personas con secuelas por el COVID-19.

Asimismo, en esta investigación las informaciones clínicas referidas por los pacientes se han analizado en un área cognitiva, en este caso en las funciones visoespaciales, aportando un mayor detalle de su posible deterioro y relación con otras variables de interés. Esto contrasta con el uso de pruebas neuropsicológicas de cribado las cuales al presentar una baja sensibilidad al deterioro no permiten detectar la presencia de problemas cognitivos de carácter leve.

No obstante, a pesar de las ventajas expuestas, esta investigación presenta algunas limitaciones. Por un lado, se ha comenzado a observar la incidencia de este síndrome entre población pediátrica (Guía clínica, 2021). Sin embargo, en este estudio no se ha evaluado este cohorte de edad. Por ello, es recomendable tener en consideración estos hallazgos para futuras líneas de investigación.

Además, las pruebas se han realizado de forma telemática, por lo que sólo han podido participar en el estudio aquellas personas que dispusiesen de un ordenador o tablet. En este sentido, se carece de un formato computerizado de las pruebas así como de baremos para la interpretación de las mismas en su forma online, lo cual podría sesgar notablemente los resultados.

Es importante mencionar que los resultados aportados en esta investigación deben ser tomados con cautela, pues el tamaño del efecto no es muy elevado y se han utilizado pruebas no paramétricas al no distribuirse el grupo normalmente. Del mismo modo, no se disponía de un grupo de comparación. Todo ello hace que no resulte posible extrapolar estos datos a la población general. Por último, debido a la propia naturaleza trasversal del estudio, se hace necesario llevar a cabo una investigación de cohorte longitudinal que permita concluir la consistencia de estos resultados encontrados a largo plazo.

Conclusiones

El presente estudio permite concluir que las quejas subjetivas expresadas por los pacientes con CP/LC, poseen un correlato objetivo en las tareas neuropsicológicas para la evaluación de las funciones visoespaciales siendo más prevalente en la memoria visual en comparación con las habilidades visoconstructivas. Dichas dificultades parecen ser características de mujeres jóvenes con independencia de la gravedad de la infección y de la presencia de patologías previas o síntomas neurológicos derivados de la afección vírica. Estos resultados pueden ser de utilidad para establecer un perfil clínico basado en datos objetivos que permita orientar hacia un diagnóstico más preciso así como a tratamiento enfocado en la rehabilitación de las funciones visoespaciales, predominantemente, de la memoria visual.

Por último, los datos observados permiten hipotetizar la posible existencia de una hipofunción en áreas cerebrales implicadas en la memoria visual lo que podría resultar de interés para futuras líneas de investigación orientadas a determinar la etiopatología neurológica del COVID-19 dada la ausencia de información concluyente sobre la presencia de daño cerebral en pacientes con CP/LC. Del mismo modo, este estudio parece indicar una cierta estabilidad del deterioro cognitivo, no obstante, se hace necesario la realización de estudios prospectivos y controlados que permitan dilucidar esta cuestión con motivo de orientar la rehabilitación neuropsicológica de estos pacientes.

Anexo 1

Pruebas aplicadas y funciones cognitivas evaluadas en el protocolo de evaluación neuropsicológica.

Prueba neuropsicológica	Función cognitiva evaluada
Test de Atención Breve -BTA- (Schretlen, 1989)	Atención sostenida
Prueba de memoria prospectiva de tiempo.	Memoria prospectiva de tiempo
TAVEC (Test de Aprendizaje Verbal. España-Complutense) (Benedet y Alejandre, 2014).	Memoria verbal
Figura Compleja de Rey-Osterrieth -FCRO- (De la Cruz, 1997; Osterrieth, 1944; Rey, 1941).	Funciones visoespaciales (fase de copia y memoria visual (fase de recuerdo inmediato y demorado)
WAIS-IV: Dígitos directos (Wechsler, 2013).	Atención
WAIS-IV: Dígitos inversos (Wechsler, 2013).	Memoria de trabajo
Stroop: Test de Colores y Palabras (Golden, 1994).	Velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas
WAIS-IV: Matrices (Wechsler, 2013).	Funciones ejecutivas
Torre de Hanoi.	Funciones ejecutivas
Prueba 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 (fonológica, semántica, acciones y excluyente).	
- Denominación de objetos.	
- Denominación de acciones.	
- Lectura de palabras.	

-
- Lectura de pseudopalabras.
 - Emparejamiento de sinónimos.
 - Emparejamiento definición-palabra.
 - Escritura al dictado palabras y pseudopalabras:
Dictado de palabras de ortografía arbitraria y
dictado de pseudopalabras.
 - Nombrar a definiciones.

Lectura de textos.

Lenguaje

Escritura: descripción de viñetas.

Referencias

- Albitar, O., Ballouze, R., Ooi, J. P., y Ghadzi, S. M. S. (2020). Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes research and clinical practice*, 166, 108293. DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108293](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108293)
- Almeria, 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, y immunity-health*, 9, 100163. DOI: [10.1016/j.bbih.2020.100163](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163)
- Arica-Polat, B. S., Gündoğdu, A. A., Cinar, N., Uncu, G., Ayas, Z. O., Iseri, P., Karadas, O. y Adapinar, D. O. (2022). Evaluation of cognitive deficits in patients infected with COVID-19. A review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(2), 678-685. [Evaluation of cognitive deficits in COVID-19](https://doi.org/10.1016/j.eurps.2022.02.001)
- Arthur, J. M., Forrest, J. C., Boehme, K. W., Kennedy, J. L., Owens, S., Herzog, C., Liu, J. y Harville, T. O. (2021). Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS one*, 16(9), 1-14. DOI: [10.1371/journal.pone.0257016](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016)
- Aschenbrenner, S., Kaiser, S., Pfüller, U., Roesch-Ely, D., y Weisbrod, M. (2012). *Testset COGBAT*. Schuhfried: Mödling.
- Ato García, M., Vallejo Seco, G. (2015) *Diseños de Investigación en Psicología*. Ediciones PIRÁMIDE.
- Baddeley, A. (2018). Memoria a corto plazo. En A., Eysenck, M. W., y Anderson, M. C. (Eds.). *Memoria*. (pp. 63-87). Alianza
- Barbu, R. M., Berard, J. A., Gresham, L. M., y Walker, L. (2018). Longitudinal Stability of Cognition in Early-Phase Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Does Cognitive Reserve Play a Role?. *International journal of MS care*, 20(4), 173–179. DOI: [10.7224/1537-2073.2016-073](https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-073)
- Beaud, V., Crottaz-Herbette, S., Dunet, V., Vaucher, J., Bernard-Valnet, R., Du Pasquier, R., Pierre-Alexandre, B. y Clarke, S. (2021). Pattern of cognitive deficits in severe

- COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 92(5), 567-568. DOI: [10.1136/jnnp-2020-325173](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173)
- Benedet, M. J., y Alejandre, M. A. (1999). TAVEC: *test de aprendizaje verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.
- Blackmon, K., Day, G. S., Powers, H. R., Bosch, W., Prabhakaran, D., Woolston, D., y Pedraza, O. (2022). Neurocognitive Screening in Patients Following SARS-CoV-2 Infection: Tools for Triage. *Research square*, rs.3.rs-1127420. DOI: [10.21203/rs.3.rs-1127420/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1127420/v1)
- Bungenberg, J., Humkamp, K., Hohenfeld, C., Rust, M. I., Ermis, U., Dreher, M., Hartmann, N. K., Marx, G., Binkofski, F., Finke, C., Schulz, J. B., Costa, A. S. y Reetz, K. (2022). Long COVID-19: Objectifying most self-reported neurological symptoms. *Annals of clinical and translational neurology*, 9(2), 141–154. DOI: [10.1002/acn3.51496](https://doi.org/10.1002/acn3.51496)
- Caramelo, F., Ferreira, N., y Oliveiros, B. (2020). Estimation of risk factors for COVID-19 mortality-preliminary results. *MedRxiv*. DOI: [10.1101/2020.02.24.20027268](https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027268)
- Carod-Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*, 70(9), 311-322. DOI: [10.33588/rn.7009.2020179](https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179)
- Carod, J. (2020) Agente causal: SARS-CoV-2. En J.M. Láinez Andrés (Ed.), *Manual COVID-19 para el neurólogo general* (pp. 8-11). Ediciones SEN. [Manual COVID-19 para el neurólogo general](#)
- Cavallieri, F., Marti, A., Fasano, A., Dalla Salda, A., Ghirarduzzi, A., Moratti, C., Bonacini, L., Ghadirpour, R., Pascarella, R., Valzania, F., y Zedde, M. (2020). Prothrombotic state induced by COVID-19 infection as trigger for stroke in young patients: A dangerous association. *eNeurologicalSci*, 20, 100247. DOI: doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100247.
- Centers of Disease Control and Prevention. (13 de noviembre de 2020). *Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A)*. [MIS-A](#)

- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. (2021). *Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Información científica-técnica: enfermedad por coronavirus*
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. (2022). *Actualización n° 592. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Actualización n° 592: Enfermedad por el coronavirus*
- Centro Nacional de Epidemiología. (2022). *Informe n° 125. Situación de COVID-19 en España. Informe n° 125. Situación de COVID-19 en España*
- Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (22 de marzo de 2022). *Síntomas del COVID-19. Síntomas del COVID-19*
- Cristillo, V., Pilotto, A., Cotti Piccinelli, S., Bonzi, G., Canale, A., Gipponi, S., Bezzi, M., Leonardi, M., Padovani, A. y Neuro Covid Next Study group (2022). Premorbid vulnerability and disease severity impact on Long-COVID cognitive impairment. *Aging clinical and experimental research*, 34(1), 257–260. DOI: [10.1007/s40520-021-02042-3](https://doi.org/10.1007/s40520-021-02042-3)
- Cuetos, F., y González-Nosti, M. (2009). BETA: *Batería para la Evaluación de los Trastornos Afásicos*. Madrid: EOS.
- Daroische, R., Hemminghyth, M. S., Eilertsen, T. H., Breitve, M. H. y Chwiszczuk, L. J. (2021). Cognitive impairment after COVID-19—a review on objective test data. *Frontiers in Neurology*, 12, 1-9. DOI: [10.3389/fneur.2021.699582](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.699582)
- De la Cruz, M. V. (1997). *Test de Copia de una figura compleja. Adaptación española*. Madrid: TEA Ediciones.
- Del Brutto, O. H., Rumbea, D. A., Recalde, B. Y., y Mera, R. M. (2021). Cognitive sequelae of long COVID may not be permanent: A prospective study. *European journal of neurology*, 29(4), 1218-1221. DOI: [10.1111/ene.15215](https://doi.org/10.1111/ene.15215)
- del Ser Quijano, T., Delgado, C. y Vázquez, C. (2000). Cognitive deficiency in mild hypothyroidism. *Neurologia*, 15(5), 193-198. PMID: [10850118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10850118/)

- 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. (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)
- Doty, R. L., Marcus, A., y William Lee, W. J. T. L. (1996). Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *The Laryngoscope*, 106(3), 353-356. DOI: [10.1097/00005537-199603000-00021](https://doi.org/10.1097/00005537-199603000-00021)
- Dressing, A., Bormann, T., Blazhenets, G., Schroeter, N., Walter, L. I., Thurow, J., August, D., Hilger, H., Stete, K., Gerstacker, K., Arndt, S., Rau, A., Urbach, H., Rieg, S., Wagner, D., Weiller, C., Meyer, P. T. y Hosp, J. A. (2021). Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive Long COVID-syndrome. *The Journal of Nuclear Medicine*. DOI: [10.2967/jnumed.121.262677](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262677)
- Ferrucci, R., Dini, M., Groppo, E., Rosci, C., Reitano, M. R., Bai, F., ... y Priori, A. (2021). Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. *Brain Sciences*, 11(2), 235. DOI: [10.3390/brainsci11020235](https://doi.org/10.3390/brainsci11020235)
- Filatov, A., Sharma, P., Hindi, F., y Espinosa, P. S. (2020). Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*, 12(3), e7352. DOI: [10.7759/cureus.7352](https://doi.org/10.7759/cureus.7352)
- García Azorín, D., Ezpeleta, D. (2020) Breve introducción histórica. En J.M. Láinez Andrés (Ed.), *Manual COVID-19 para el neurólogo general* (pp. 8-11). Ediciones SEN. [Manual COVID-19 para el neurólogo general](#)
- Garg, A., Marji, A., Goyal, S., y Ismail, R. (2020). A case of COVID-19 with memory impairment and delayed presentation as stroke. *Cureus*, 12(8), e10025. DOI: [10.7759/cureus.10025](https://doi.org/10.7759/cureus.10025)

- Giannouli, V., Markopoulou, A., Kiosseoglou, G., y Kosmidis, M. H. (2020). Neuropsychological functioning in patients with interstitial lung disease. *Applied Neuropsychology: Adult*. DOI: [10.1080/23279095.2020.1870465](https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1870465)
- Golden, C. J. (1994). Stroop. *Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.
- Goldstein, M. R., Poland, G. A., y Graeber, A. C. (2020). Does apolipoprotein E genotype 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)
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R., Groot, R. J. D., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, M. A, Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D., Sidorov, I. A., Sola, I., Ziebuhr, J. y Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. DOI: [10.1101/2020.02.07.937862](https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862)
- Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S. R., Jolly, A. E., Grant, J. E., Patrick, F., MAzibuko, N., Williams, C. R. S., Barnby, J. M., Hellyer, P. y Mehta, M. A. (2021). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*, 39, 101044. DOI: [10.1016/j.eclinm.2021.101044](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044)
- Hellgren, L., Thornberg, U. B., Samuelsson, K., Levi, R., Divanoglou, A., y Blystad, I. (2021). Brain MRI and neuropsychological findings at long-term follow-up after COVID-19 hospitalisation: an observational cohort study. *BMJ open*, 11(10), e055164. DOI: [10.1136/bmjopen-2021-055164](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055164)
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Olivier Collange, M.D., Clotilde Boulay, M.D., Fafi-Kremer, S. Mickaël Ohana, M.D., Mathieu Anheim, M.D., y Meziani, F. (2020). Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*, 382(23), 2268-2270. DOI: [10.1056/NEJMc2008597](https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597)
- Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D., y Brown, R. (2020). Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of

- neurological disease. *Alzheimer's research y therapy*, 12(1), 12-69. DOI: [10.1186/s13195-020-00640-3](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3).
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., y Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, 22(1), 39-52. DOI: [10.1093/chemse/22.1.39](https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39)
- Inal, J. (2020). Biological factors linking APOE ε4 variant and severe COVID-19. *Current atherosclerosis reports*, 22(11), 70. DOI: [10.1007/s11883-020-00896-y](https://doi.org/10.1007/s11883-020-00896-y)
- Kalra, P., Kumaraswamy, D. R., Dharmalingam, M., Saini, J. y Yadav, R. (2020). Neuropsychological Impairments in Young Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Case Control Study. *Annals of Neurosciences*, 27(3-4), 169-174. DOI: [10.1177/0972753121990177](https://doi.org/10.1177/0972753121990177)
- Krupp, L. B., y Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55(7), 934-939. DOI: [10.1212/WNL.55.7.934](https://doi.org/10.1212/WNL.55.7.934)
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blečić, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Lopez, I., Delgado, Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., ... y Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 277(8), 2251-2261. DOI: [10.1007/s00405-020-05965-1](https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1)

- Liang, Y. C., Tsai, Y. S., Syue, L. S., Lee, N. Y., y Li, C. W. (2020). Olfactory Bulb Atrophy in a Case of COVID-19 with Hyposmia. *Academic radiology*, 27(11), 1649–1650. DOI: [10.1016/j.acra.2020.08.016](https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.08.016)
- Llamas-Velasco, M., Ovejero-Merino, E., y Salgado-Boquete, L. (2021). Obesidad: factor de riesgo para psoriasis y COVID-19. *Actas dermo-sifiliograficas*, 112(6), 489-494. DOI: [10.1016/j.ad.2020.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.12.001)
- Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P. Y., Huang, C. C., Jia, T., Zhao, Y., Wang, D., Xiao, A. y Yin, B. (2020). Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients—an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*, 25, 100484. DOI: [10.1016/j.eclinm.2020.100484](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484)
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, j., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y. y Hu, B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683-690. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue, M., Schneider, J., Brünink, J., Greuel, S., Lehmann, M., Hassan, O., Aschman, T., Schumann, E., Lorenz Chua R., Conrad, C., Eils, R., Stenzel, W., Windgassen, M., ... y Heppner F. L. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature neuroscience*, 24(2), 168-175. DOI: [10.1038/s41593-020-00758-5](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5)
- Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., Laue, M., Schneider, J., Brünink, S., Greuel, S., Lehmann, M., Hassan, O., Aschman, T., Schumann, E., Chua, R. L., Conrad, C., Eils, R., Stenzel, W., Windgassen, M.,... Heppner, F. L. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature neuroscience*, 24(2), 168-175. DOI: [10.1038/s41593-020-00758-5](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5)
- Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., Estrada, I., Latorre, A., González-Jiménez, P., Bouzas, L., Yépez, K., Ferrando, A., Reyes, S. y Menéndez, R. (2022).

- Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *Journal of internal medicine*, 291(2), 247-251. DOI: 10.1111/joim.13389
- Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., Estrada, I., Latorre, A., González-Jiménez, P., Bouzas, L., Yépez, K., Ferrando, A., Reyes, S. y Menéndez, R. (2022). Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *Journal of internal medicine*, 291(2), 247-251. DOI: 10.1111/joim.13389
- Millán, R. (s.f.) *Manual abreviado del Rey: test de copia y reproducción de memoria de figuras geométricas complejas*.
- Miskowiak, K. W., Johnsen, S., Sattler, S. M., Nielsen, S., Kunalan, K., Rungby, J., Lapperre, T. y Porsberg, C. M. (2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European neuropsychopharmacology*, 46, 39–48. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019
- National Cancer Institute (s.f.) *cytokine storm*. Definición: tormenta de citoquinas
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. M., y Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (2021). *A clinical case definition of post A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*, 6 October 2021. Definición (who.int)
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, (30), 206-356.
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Aranciva, F., Tamayo, F. y Peña-Casanova, J. (2013).

Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas Rey-Osterrieth Complex Figure (copia y memoria) y Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*, 28(4), 226-235. DOI: [10.1016/j.nrl.2012.03.008](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.008)

Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Úbeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antúnez, C., MARTínes-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R. y NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey–Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 371-393. DOI: [10.1093/arclin/acp041](https://doi.org/10.1093/arclin/acp041)

Pirker-Kees, A., Platho-Elwischger, K., Hafner, S., Redlich, K. y Baumgartner, C. (2021). Hyposmia Is Associated with Reduced Cognitive Function in COVID-19: First Preliminary Results. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 50(1), 68-73. DOI: [10.1159/000515575](https://doi.org/10.1159/000515575)

Rao, S. M. (1990). the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis*.

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), fcaa069. DOI: [10.1093/braincomms/fcaa069](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069)

Rod, J. E., Oviedo-Trespalacios, O., y Cortes-Ramirez, J. (2020). A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Revista de saude publica*, 54(60). DOI: [10.11606/s1518-8787.2020054002481](https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002481)

- Rodríguez Ledo, P., Armenteros del Olmo, L., Guerrero Caballero, S., Bilbao Fernández, S. en representación de Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y colectivo Long COVID ACTS. (2021). La persistencia de síntomas de la COVID-19 y su diagnóstico en la primera ola de la pandemia en España. *Medicina General y de Familia*, 10 (2), 53-59. DOI: [10.24038/mgyf.2021.009](https://doi.org/10.24038/mgyf.2021.009)
- Rodríguez Ledo, P., Armenteros del Olmo, L., Rodríguez Rodríguez, E., Gómez Acebo, F. en representación de Sociedad Española de Médicos Generales (SEMS) y colectivo Long COVID ACTS. (2021). Descripción de los 201 síntomas de la afectación multiorgánica producida en los pacientes afectados por la COVID-19 persistente. *Medicina General y de Familia*, 10 (2), 60-68. DOI: [10.24038/mgyf.2021.016](https://doi.org/10.24038/mgyf.2021.016)
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M.S., Lewis, G. y David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 611-627. DOI: [10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Rozenfeld, Y., Beam, J., Maier, H., Haggerson, W., Boudreau, K., Carlson, J., y Medows, R. (2020). A model of disparities: risk factors associated with COVID-19 infection. *International journal for equity in health*, 19(1), 1-10. DOI: [10.1186/s12939-020-01242-z](https://doi.org/10.1186/s12939-020-01242-z)
- Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O., y Burrell, J. R. (2018). Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease?. *Alzheimer's y Dementia: Diagnosis, Assessment y Disease Monitoring*, 10, 66-74. DOI: [10.1016/j.dadm.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.10.004)
- Schretlen, D. (1989). *The Brief Test of Attention*. Baltimore, MD: Author.
- Schurgin, M. W. (2018). Visual memory, the long and the short of it: A review of visual working memory and long-term memory. *Attention, Perception, y Psychophysics*, 80(5), 1035-1056. DOI: [10.3758/s13414-018-1522-y](https://doi.org/10.3758/s13414-018-1522-y)

- Sociedad Española de Médicos General y de Familia (SEMG), Long Covid ACTS (2021). *Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID Persistente*. ERGON. [Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID Persistente](#)
- Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., Molteni, E., Modat M., Cardoso, M. J., May A., Ganesh, S., Davies, R., Nguyen, L. H., Drew, A. D., ... Steves, C. J. (2021). Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*, 27(4), 626-631. DOI: [10.1038/s41591-021-01292-y](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y)
- Viéitez, G. G. (2019). Relación entre recuerdo demorado en la Figura Compleja de Rey-Osterrieth y funcionamiento ejecutivo. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 9(1), 5-18. DOI: [10.30552/ejihpe.v9i1.312](https://doi.org/10.30552/ejihpe.v9i1.312)
- Wang, E. Y., Mao, T., Klein, J., Dai, Y., Huck, J. D., Jaycox, J. R., Liu, F., Zhou, T., Israelow, B., Wong, P., Coppi, A., Lucas, C., Silva, J., Oh, J. E., Perotti, E. S., Zheng, N. S., Fischer, S., Campbell, M., Fournier, B. J., ... Ring, A. M. (2021). Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*, 595, 283-288. DOI: [10.1038/s41586-021-03631-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y)
- Wang, W., Tang, J., y Wei, F. (2020). Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology*, 92(4), 441-447. DOI: [10.1002/jmv.25689](https://doi.org/10.1002/jmv.25689)
- Wechsler, D. (2013). Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV) technical and interpretive manual, version española. San Antonio, TX: Pearson.
- Wolff, D., Nee, S., Hickey, N. S., y Marschollek, M. (2021). Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*, 49(1), 15-28. DOI: [10.1007/s15010-020-01509-1](https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1)
- Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Zai, S. S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M. M., Gerloff, C., Heesen, C., Schulze Zur Wiesch, J. y Friese, M. A. (2020).

Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain communications*, 2(2), 1-9. [DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205)