

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**RENDIMENT NEUROCOGNITIU EN SUBJECTES
AMB INFECCIÓ PER SARS-COV-2:
PREDICTORS CLÍNICS D'AFECTACIÓ
NEUROPSICOLÒGICA**

Tesi doctoral presentada per:

Marta Almeria Vivó

Directors: Dr. Joan Deus i Dr. Jerzy Krupinski

Tutor: Dr. Alberto Lleó

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Bellaterra, 2023

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**

A la Hilda,
*Per haver-me estimat tant que encara perdura.
Per ser-hi sempre, encara que ja no hi siguis.*

*[Volies que fos perruquera per poder pentinar-te
i no he pogut arribar a fer-ho mai,
però avui puc dedicar-te aquesta tesi].*

*“Si algú busca la salut, pregunta-li si està disposat a evitar les causes de la malaltia;
en cas contrari, abstén-te d’ajudar-lo.”*

- Sòcrates, 470 a.c.-399 a.c. -

AGRAÏMENTS

Tota investigació requereix una feina en equip, per això m'agradaria expressar el meu sincer agraïment a totes aquelles persones que han contribuït a que aquest treball fos possible.

Agraeixo, en primer lloc, als directors d'aquesta tesi, Joan Deus i Jerzy Krupinski pel vostre suport, orientació i estima professional i personal sense els quals no hagués pogut portar a terme aquest estudi.

Al Juan Carlos Cejudo, el meu mentor, per ajudar-me sempre i haver-me ensenyat a estimar la Neuropsicologia.

Als diversos professionals, amics i companys de l'HUMT que m'heu acompanyat en aquest camí. En especial, a les meves companyes neuropsicòlogues, perquè tot és més millor amb vosaltres.

Agraeixo a la meva família, perquè m'heu fet sempre el camí fàcil perquè pogués arribar fins aquí.

Als meus amics, alguns de vosaltres companys de professió i altres d'aventures, per donar-me en cada moment allò que necessitava: suport i diversió.

A tots aquells que en algun moment de la meua vida heu format part d'aquesta il·lusió.

Per últim, a tots els participants que m'han ofert la seva col·laboració sense la qual aquest treball no hagués estat possible.

Gràcies!

LLISTAT D'ABREVIACIONS

ACE2	Angiotensina 2
ANOVA	Anàlisi de la variància
AP	Ansietat persistent
BACS	Test breu d'avaluació d'esquizofrènia
BNT	<i>Boston Naming Test</i>
CDC	Centre per al control de malalties
COVID-19	Coronavirus 2019
COWAT	Test controlat d'associació de paraules oral
CVLT	<i>California Verbal Learning Test</i>
DE	Desviació estàndard
DP	Depressió persistent
FCRO	Figura Complexa de Rey-Osterrieth
FP	Fatiga persistent
HAD	Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió
HOSPI	Hospitalitzat sense oxigen
ICog	Índex cognitiu
IL	Interleucina
IFN- γ	Interferó gamma
MERS-CoV	Coronavirus síndrome respiratori de l'Orient Mitjà
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment Test</i>
MMSE	<i>MiniMental Status Examination</i>
NH	No hospitalitzat
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organització Mundial de la Salut
OXI	Hospitalitzat amb oxigen
PCR	Reacció en cadena de la polimerasa
PD	Puntuació directa
QCS	Queixes cognitives subjectives
RAVLT	Test d'Aprenentatge Auditiu Verbal de Rey
RBANS	<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i>
RM	Ressonància magnètica
RNA	Àcid ribonucleic
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratori Agut Sever Coronavirus 2
SCF	Síndrome de fatiga crònica
SCIP	Cribratge pel deteriorament cognitiu en psiquiatria
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SN	Síntomes neurològics
SNC	Sistema nerviós central
TAVEC	Test d'Aprenentatge Verbal Espanya-Complutense
TEPT	Trastorn per estrès post-traumàtic
TMT	<i>Trail Making Test</i>
UCI	Unitat de cures intensives
WAIS III	<i>Wechsler Adult Intelligent Scale III</i>
WIV	Institut de virologia de Wuhan
WMS-IV	<i>Wechsler Memory Scale IV</i>

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Síntomes principals en funció del sistema afectat.	pàg. 20
Taula 2. Alteracions neurocognitives més freqüents després de la infecció per COVID-19.	pàg. 33
Taula 3. Simptomatologia emocional més prevalent després de la infecció per COVID-19.	pàg. 35
Taula 4. Característiques clíniques i demogràfiques.	pàg. 47
Taula 5. Característiques neuropsicològiques dels pacients amb COVID-19.	pàg. 48
Taula 6. Troballes neuropsicològiques relacionades amb característiques clíniques.	pàg. 49
Taula 7. Característiques clíniques i demogràfiques en funció de la severitat de la malaltia.	pàg. 54
Taula 8. Resultats neuropsicològics en funció de la severitat de la malaltia.	pàg. 55
Taula 9. Percentatge de subjectes seguint la distribució normal per cada subtest neuropsicològic.	pàg. 58
Taula 10. Relació entre resultats neuropsicològics i símptomes clínics.	pàg. 60
Taula 11. Distribució de pacients en funció de la severitat de la malaltia i les queixes cognitives.	pàg. 63
Taula 12. Distribució del símptoma persistent en funció de la severitat de la malaltia.	pàg. 64
Taula 13. Associació entre queixes cognitives i persistència de símptomes.	pàg. 64
Taula 14. Rendiment neuropsicològic als 6 mesos per tota la mostra en estudi.	pàg. 65
Taula 15. Rendiment neuropsicològic als 6 mesos en funció de la severitat de la malaltia.	pàg. 66
Taula 16. Rendiment neuropsicològic als 6 mesos en funció de les queixes cognitives subjectives.	pàg. 67
Taula 17. Diferències en el rendiment neuropsicològic en funció dels símptomes persistents.	pàg. 70
Taula 18. Diferències en el rendiment neuropsicològic en funció del símptoma persistent i gènere.	pàg. 71
Taula 19. Percentatge i nombre de subjectes seguint la distribució normal per subgrups.	pàg. 72
Taula 20. Resultats neuropsicològics de la comparació entre el rendiment basal i el seguiment.	pàg. 77
Taula 21. Resultats neuropsicològics pels pacients sense ingrés inicial, NH (N=10).	pàg. 78
Taula 22. Resultats neuropsicològics pels pacients amb ingrés i sense oxigen, HOSPI (N=21).	pàg. 79
Taula 23. Resultats neuropsicològics pels pacients amb oxigen, OXI (N=56).	pàg. 80
Taula 24. Resultats neuropsicològics pels pacients amb UCI (N=21).	pàg. 81
Taula 25. Resultats neuropsicològics pel subgrup sense QCS.	pàg. 82
Taula 26. Resultats neuropsicològics pel subgrup amb QCS.	pàg. 83
Taula 27. Resultats neuropsicològics pel grup 0 (Pacients No-No; N=54).	pàg. 84
Taula 28. Resultats neuropsicològics pel grup 1 (Pacients Sí-No; N=16).	pàg. 85
Taula 29. Resultats neuropsicològics pel grup 2 (Pacients No-Sí; N=16).	pàg. 86
Taula 30. Resultats neuropsicològics pel grup 3 (Pacients Sí-Sí; N=22).	pàg. 87
Taula 31. Subtests neurocognitius amb diferències en el rendiment neuropsicològic per subgrups.	pàg. 88
Taula 32. Subjectes amb símptomes persistents en funció dels grups de QCS.	pàg. 88

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1. Representació de la transmissió del SARS-CoV-2.	pàg. 16
Figura 2. Fisiopatologia del SARS-CoV-2.	pàg. 17
Figura 3. Possible etiologia de la invasió del SARS-CoV-2.	pàg. 18
Figura 4. Síntomes neuropsiquiàtrics i neurològics més prevalents.	pàg. 23
Figura 5. Evolució fases del COVID-19 en els 3 anys de pandèmia.	pàg. 36
Figura 6. Diagrama de flux de la mostra en estudi.	pàg. 43
Figura 7. Queixes cognitives en funció de la severitat de la malaltia.	pàg. 56
Figura 8. Rendiment neurocognitiu associat a queixes cognitives.	pàg. 56
Figura 9. Percentatge de subjectes seguint la distribució normal per cada subtest neuropsicològic.	pàg. 58
Figura 10. Representació de l'anàlisi neuropsicològic en funció del símptoma neurològic inicial.	pàg. 68
Figura 11. Representació de l'anàlisi neuropsicològic en funció del símptoma persistent.	pàg. 69
Figura 12. Percentatge i nombre de subjectes seguint la distribució normal per subgrups.	pàg. 72
Figura 13. Evolució de les queixes cognitives subjectives entre valoracions.	pàg. 76
Figura 14. Representació de l'anàlisi neuropsicològic longitudinal en funció del símptoma persistent.	pàg. 89
Figura 15. Associació entre símptomes i queixa cognitiva.	pàg. 98

ÍNDEX

Resum	pàg. 12
Abstract	pàg. 13
1. Introducció	pàg. 15
1.1. Conceptualització del COVID-19	pàg. 15
1.2. Fisiopatologia del COVID-19	pàg. 16
1.3. Fases del COVID-19	pàg. 18
1.4. Simptomatologia del COVID-19	pàg. 19
1.4.1. Síntomes neurològics (Neuro-COVID-19)	pàg. 20
1.4.2. Síntomes persistents	pàg. 21
1.4.3. Fatiga	pàg. 24
1.5. Neuropsicologia i psicopatologia del COVID-19	pàg. 26
1.5.1. Neuropsicologia	pàg. 26
1.5.1.1. Fase aguda de la infecció per COVID-19	pàg. 26
1.5.1.2. Fase <i>long</i> -COVID-19	pàg. 28
1.5.2. Psicopatologia	pàg. 33
2. Hipòtesis	pàg. 38
3. Objectius	pàg. 40
4. Metodologia	pàg. 42
4.1. Disseny de l'estudi i participants	pàg. 42
4.2. Criteris d'inclusió i exclusió	pàg. 42
4.3. Recol·lecció de dades	pàg. 42
4.4. Bateria d'avaluació neuropsicològica	pàg. 43
5. Resultats	pàg. 45
5.1. Estudi I. <i>Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment.</i>	pàg. 55
5.1.1. Anàlisi estadístic	pàg. 46
5.1.2. Característiques clíniques i demogràfiques	pàg. 46
5.1.3. Resultats neuropsicològics	pàg. 47
5.2. Estudi II. <i>Impact of COVID-19 infection on cognition and its association with neurological symptoms.</i>	pàg. 53
5.2.1. Anàlisi estadístic	pàg. 53
5.2.2. Característiques clíniques i demogràfiques	pàg. 54
5.2.3. Resultats neuropsicològics	pàg. 55
5.3. Estudi III. <i>Long Neurocognitive and Neuropsychiatric Sequelae in post-COVID-19 infection.</i>	pàg. 62
5.3.1. Anàlisi estadístic	pàg. 63
5.3.2. Característiques clíniques de la mostra	pàg. 63
5.3.3. Resultats neuropsicològics	pàg. 65
5.3.3.1. Resultats neuropsicològics en funció de la severitat de la malaltia	pàg. 66
5.3.3.2. Resultats neuropsicològics en funció de les queixes cognitives subjectives	pàg. 67
5.3.3.3. Resultats neuropsicològics en funció dels símptomes clínics	pàg. 68
5.3.3.3.1. Resultats neuropsicològics en funció del símptoma inicial	pàg. 68
5.3.3.3.2. Resultats neuropsicològics en funció del símptoma persistent	pàg. 69
5.4. Estudi IV. <i>Long Neurocognitive and Neuropsychiatric Sequelae in post-COVID-19 infection: A longitudinal study.</i>	pàg. 75
5.4.1. Anàlisi estadístic	pàg. 76
5.4.2. Característiques clíniques de la mostra	pàg. 76

5.4.3. Resultats neuropsicològics	pàg. 77
5.4.3.1. Resultats neuropsicològics en funció de la severitat de la malaltia	pàg. 78
5.4.3.2. Resultats neuropsicològics en funció de les queixes cognitives subjectives	pàg. 82
5.4.3.3. Resultats neuropsicològics en funció dels símptomes clínics	pàg. 88
5.4.3.3.1. Resultats neuropsicològics en funció del símptoma persistent	pàg. 89
6. Discussió	pàg. 91
6.1. Fase aguda del COVID-19	pàg. 91
6.1.1. Resultats neuropsicològics	pàg. 91
6.1.1.1. Severitat de la malaltia	pàg. 91
6.1.1.2. Queixes cognitives subjectives	pàg. 92
6.1.1.3. Simptomatologia clínica	pàg. 93
6.2. Fase <i>long</i> -COVID-19	pàg. 93
6.2.1. Resultats neuropsicològics	pàg. 95
6.2.1.1. Severitat de la malaltia	pàg. 95
6.2.1.2. Queixes cognitives subjectives	pàg. 96
6.2.1.3. Simptomatologia clínica inicial i persistent	pàg. 97
7. Conclusions	pàg. 102
8. Línies de futur	pàg. 104
9. Bibliografia	pàg. 106
10. Annexes	pàg. 124
10.1. Publicació 1.	pàg. 124
10.2. Publicació 2.	pàg. 130

RESUM

Introducció. La síndrome respiratòria aguda severa 2 (SARS-CoV-2) és l'agent etiològic del coronavirus 2019 (COVID-19), altament transmissible i que, en poc temps, va desencadenar en una pandèmia mundial. Hi ha evidència que el COVID-19 pot afectar al sistema nerviós central (SNC). Les queixes cognitives subjectives (QCS) són un dels símptomes més freqüentment reportat. La presència de dèficits neuropsicològics podria ser deguda a diverses causes; el dany directe del virus al còrtex, per un dany secundari o per alteracions psicopatològiques associades. Coneixent l'impacte que les diverses infeccions víriques poden tenir sobre el SNC, l'objectiu d'aquest estudi va ser caracteritzar el perfil neurocognitiu dels pacients amb COVID-19 en la fase aguda i post-aguda de la infecció i la seva possible associació amb els símptomes clínics, factors psicopatològics, biomarcadors i severitat de la malaltia. **Metodologia.** Es va realitzar un estudi de cohorts descriptiu i longitudinal en pacients diagnosticats de forma consecutiva i avaluats a l'Hospital Universitari MútuaTerrassa (HUMT). L'estudi es va compondre de dues fases; una inicial on es descriuen els resultats de les avaluacions en una cohort en la fase aguda de la primoinfecció (entre 10 i 34 dies després de la infecció) i una segona als 6 mesos (± 15 dies). La primera avaluació es va realitzar entre abril del 2020 i juliol del 2021. Tots els participants inclosos en l'estudi tenien confirmació de SARS-CoV-2 i una edat compresa entre els 20 i 60 anys. Els individus amb deteriorament neurocognitiu i altres malalties neurològiques o neuropsiquiàtriques prèvies van ser exclosos. Les avaluacions van ser realitzades de forma ambulatoria i presencial. Els participants es van classificar en 4 grups en funció de la severitat de la infecció: No Hospitalitzats (NH), Hospitalitzats (HOSP), Hospitalitzats amb oxigen (OXI) i Unitat de Cures Intensives (UCI). **Resultats.** 200 subjectes van ser inclosos en la primera fase de l'estudi i 108 van realitzar el seguiment. No es van observar diferències neuropsicològiques entre grups en funció de la gravetat de la malaltia ni les QCS ($p > 0.05$). Els participants amb QCS presentaven major ansietat i depressió ($p = 0.001$), essent més freqüents en el gènere femení. Els símptomes persistents estaven associats a ansietat i depressió i la fatiga a un pitjor rendiment neurocognitiu. Es va observar un major nombre d'individus entre 1 i 2 desviació estàndard per sota de la normalitat en tests de velocitat de processament en la fase post-aguda. Es va observar una milloria neuropsicològica global als 6 mesos respecte la fase aguda de la malaltia en tots els grups. **Conclusions.** No s'ha observat evidència de deteriorament neurocognitiu en funció de la gravetat de la malaltia en la fase aguda ni *long*-COVID-19. El Symbol Digit Modalities Test i el Trail Making Test A i B permeten discriminar entre individus sense QCS i individus amb símptomes persistents i UCI. Els símptomes neurològics (cefalea, anòsmia i disgèusia) s'associen a un pitjor rendiment neuropsicològic en la fase aguda. La fatiga, ansietat i depressió persistents s'associen a un pitjor rendiment neurocognitiu als 6 mesos.

ABSTRACT

Introduction. Severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) is the etiological agent of the 2019 coronavirus (COVID-19), which is highly transmissible and which, in a short time, triggered a global pandemic. There is evidence that COVID-19 can affect the central nervous system (CNS). Subjective cognitive complaints (SCC) are one of the most frequently reported symptoms. The presence of neuropsychological deficits could be due to several causes; the direct damage of the virus to the cortex, by secondary damage or by associated psychopathological alterations. Knowing the impact that various viral infections can have on the CNS, the aim of this study was to characterize the cognitive profile of patients with COVID-19 in the acute and post-acute phase of the infection and its possible association with clinical symptoms, psychopathological factors, biomarkers and disease severity. **Methodology.** A descriptive and longitudinal cohort study in patients consecutively diagnosed and evaluated at Hospital Universitari MútuaTerrassa (HUMT). The study consisted of two phases; an initial one describing the results of the evaluations in a cohort in the acute phase of the primary infection (between 10 and 34 days after infection) and a second one at 6 months (± 15 days). The first evaluation was carried out between April 2020 and July 2021. All participants included in the study had confirmation of SARS-CoV-2 and were aged between 20 and 60 years. Individuals with neurocognitive impairment and other previous neurological or neuropsychiatric diseases were excluded. The evaluations were carried out on an outpatient basis and in person. Participants were classified into 4 groups based on the illness severity: Not Hospitalized (NH), Hospitalized (HOSP), Hospitalized with oxygen (OXI) and Intensive Care Unit (ICU). **Results.** 200 subjects were included in the first phase of the study and 108 completed the follow-up. No neuropsychological differences were observed between groups based on disease severity or SCC ($p > 0.05$). Participants with SCC presented greater anxiety and depression ($p = 0.001$), being more frequent in the female gender. Persistent symptoms were associated with anxiety and depression and fatigue with worse neurocognitive performance. A greater number of individuals were observed between 1 and 2 standard deviations below normal range in tests of processing speed in the post-acute phase. There was a global neuropsychological improvement at 6 months compared to the acute phase of the disease in all groups. **Conclusions.** No evidence of neurocognitive impairment was found regarding the severity of the disease in the acute or long phase of COVID-19. The Symbol Digit Modalities Test and the Trail Making Test A and B allowed discrimination between individuals without SCC and individuals with persistent symptoms and ICU. Neurological symptoms (headache, anosmia and dysgeusia) were associated with worse neuropsychological performance in the acute phase. Persistent fatigue, anxiety and depression were associated with worse neurocognitive performance at 6 months.

- 1. INTRODUCCIÓ**
- 2. HIPÒTESIS**
- 3. OBJECTIUS**
- 4. METODOLOGIA**
- 5. RESULTATS**
 - ESTUDI I**
 - ESTUDI II**
 - ESTUDI III**
 - ESTUDI IV**
- 6. DISCUSSIÓ**
- 7. CONCLUSIONS**
- 8. LÍNIES DE FUTUR**
- 9. BIBLIOGRAFIA**
- 10. ANNEXES**

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Conceptualització del COVID-19

Els coronavirus són un grup de virus que es troben en mamífers, inclosos els humans, els ratpenats i els ocells. El primer coronavirus, el virus de la bronquitis infecciosa aviar, va ser descobert el 1937 per Fred Beaudette i Charles Hudson. Al 1967, June Almeida i David Tyrrell van realitzar una microscòpia electrònica en mostres de cultius de virus coneguts que causen refredats en humans i van identificar partícules que s'assemblaven al virus de la bronquitis infecciosa aviària. Almeida va encunyar el terme "coronavirus", del llatí corona ("corona"), perquè les punxes de glicoproteïna d'aquests virus creaven una imatge similar al d'una corona en la membrana superficial del virus (1).

El grau de severitat de malaltia que causen els coronavirus pot variar des d'asimptomàtica/lleu fins a mortal. D'acord amb el Centre per al Control de Malalties (CDC) (2), s'han identificat set soques de coronavirus que afecten als humans, quatre d'elles condueixen a malalties lleus i tres a malalties greus i potencialment letals. Els següents coronavirus solen produir a una malaltia lleu i semblant al refredat en humans: 229E, NL63, OC43 i HKU, mentre que uns altres poden provocar malalties greus principalment en humans adults: coronavirus de la síndrome respiratòria aguda severa (SARS-CoV); coronavirus de la síndrome respiratòria de l'Orient Mitjà (MERS-CoV); i la síndrome respiratòria aguda severa coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (3).

El SARS-CoV-2 és l'agent etiològic del coronavirus 2019 (COVID-19). Globalment, s'han reportat més de 767 milions de casos confirmats i més de 6,9 milions de morts a tot el món (4). L'aparició d'un sarbecoronavirus altament transmissible amb potencial pandèmic no va ser inesperat sinó previst durant anys. Era coneguda la seva capacitat d'unir-se als receptors d'hostes intermedis com els civets i els rosegadors (5–8), tots dos altament comercialitzats en els mercats de Wuhan (9). La vigilància de la seropositivitat dels SARS per l'Institut de Virologia de Wuhan (WIV) al 2018 indica que un virus semblant al SARS ja podria haver estat circulant pels pobles adjacents a les coves poblades de ratpenats a la província de Yunnan, a la Xina (10), suggerint una exposició humana a un possible precursor del SARS-CoV-2 (11). Per la majoria de casos de COVID-19 avui en dia, els individus afectats són asimptomàtics o presenten símptomes lleus. No obstant, per una part de la població, la infecció per SARS-CoV-2 pot desenvolupar en una malaltia severa acompanyada per una síndrome de distrès respiratori agut (12).

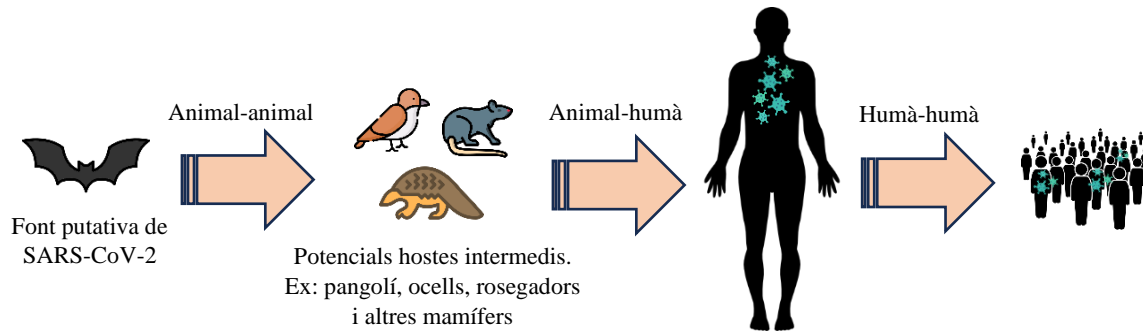


Figura 1. Representació de la transmissió del SARS-CoV-2. Font: Elaboració pròpia.

1.2. Fisiopatologia del COVID-19

Es pot pensar que el COVID-19 comença amb una fase virèmica primerenca durant la qual els pacients poden romandre asimptomàtics durant les primeres 48 a 72 hores, seguida d'una fase protrombòtica i inflamatòria i, posteriorment, un estat de desregulació immune (13). El període d'incubació varia de 5 a 6 dies però podria durar-ne fins a 14. Durant aquest període “pre-simptomàtic”, els individus afectats poden ser contagiosos i transmetre el virus a persones sanes (14). Una vegada la infecció per SARS-CoV-2 comença, el virus es replica i és transmès a les cèl·lules adjacents, generant signes cel·lulars que activen cèl·lules sentinella innates com els macròfags, els mastòcits, les cèl·lules dendrítiques, les cèl·lules *natural killer* i altres mecanismes defensius com el sistema del complement (15). Després del període d'incubació, molts dels pacients amb COVID-19 manifesten una varietat de símptomes que poden incloure la febre, miàlgies, falta d'aire i tos, tot i que altres pacients es mantindran asimptomàtics, en una fase lleu, moderada o severa de la malaltia (16). En circumstàncies normals, la resposta del sistema immune pot aturar la infecció i generar una memòria antigènica cel·lular. No obstant, el SARS-CoV-2 pot alterar aquesta resposta immune i agreujar la malaltia (15).

Tot i que hi ha discrepàncies en relació a la prevalença i importància de la neuroinvasió durant la infecció per SARS-CoV-2, l'impacte del COVID-19 en el Sistema Nerviós Central (SNC) és inqüestionable (17). De manera similar al SARS-CoV, el virus de la COVID-19 utilitza l'angiotensina 2 (ACE2) per entrar a les cèl·lules. No obstant, l'afinitat del SARS-CoV-2 per l'ACE2 és unes 20 vegades més elevada que la del SARS-CoV, fet que podria parcialment explicar la seva major transmissibilitat (18). La proteïna espiga del COVID-19 s'uneix al receptor ACE2 en diversos òrgans i activa una cascada inflamatòria (19). Després d'entrar a les cèl·lules, el SARS-CoV-2 allibera el seu

material genòmic al citoplasma on comença la replicació viral (20,21). D'aquesta manera, el virus pot afectar als pulmons, ronyons, cor, faringe, cervell i tots aquells òrgans que mostren l'expressió del receptor ACE2 (22).

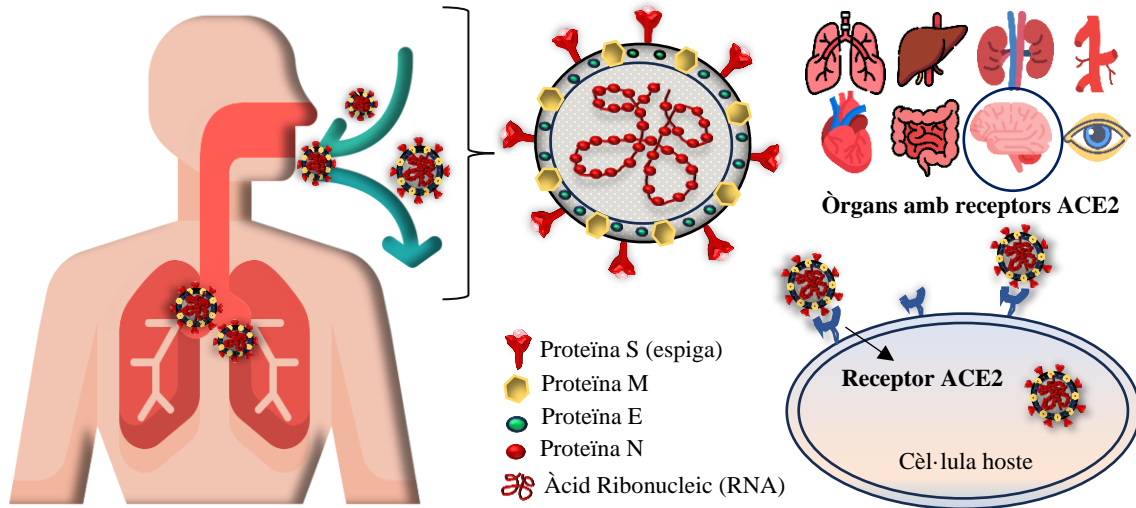


Figura 2. Fisiopatologia del SARS-CoV-2. Unió al receptor ACE2 en diferents òrgans a través de la proteïna espiga. Font: Elaboració pròpia.

Els camins cap al teixit cerebral és un gran tema de debat (23), el majorment acceptat és que el SARS-CoV-2 pot arribar al teixit cerebral per la ruta transmucosa a través de la placa cribriforme fins al bulb olfactivu (24,25). En aquest sentit, Douaud i col. (26) van investigar els canvis cerebrals en un Biobank del Regne Unit amb 351 participants amb una edat compresa entre els 51 i els 81 anys. Es van analitzar imatges abans i després de la infecció per SARS-CoV-2 i van identificar una reducció significativa en el gruix de la substància gris i del contrast tissular del gir parahipocampal i del còrtex orbitofrontal, àrees implicades en el correcte funcionament de la memòria i de funcions executives i emocionals. També van observar canvis en els marcadors de dany tissular en regions funcionalment connectades amb l'escorça olfactiva primària i una major reducció de la grandària cerebral global (26).

En un estudi realitzat amb autòpsia (27), es va quantificar la càrrega viral de SARS-CoV-2 en mostres de teixit obtingudes de 22 pacients que havien mort per COVID-19. Disset pacients (77%) tenien més de dos patologies coexistents i un major nombre d'aquestes condicions coexistents es van associar amb el tropisme de la SARS-CoV-2. Els nivells més elevats de còpies per cèl·lules de SARS-CoV-2 es van trobar a les vies respiratòries, però també es van detectar en ronyons, fetge, cor, cervell i sang. Aquestes troballes indiquen un ampli organotropisme del SARS-CoV-2. Per altra banda, no ha

estat detectat en el líquid cefaloraquídi de la majoria d'individus amb autòpsies després d'un COVID-19 sever (28).

També s'ha proposat la hipòtesis de la invasió directa des del torrent sanguini ja sigui per transcitosi a través de cèl·lules endotelials o per la interrupció de la barrera hematoencefàlica (23,29). Un dels temes més àmpliament estudiats en el COVID-19 és la tempesta de citocines, associat a un estat d'hiperinflamació que condueix a una manifestació més severa de la malaltia (30). A més, s'han trobat nivells elevats d'IL-6, IL-8 i TNF- α al sèrum dels pacients amb COVID-19 (31). Aquest augment del nivell de citocines inflamatòries ja s'havia observat prèviament durant la infecció per altres coronavirus greus.

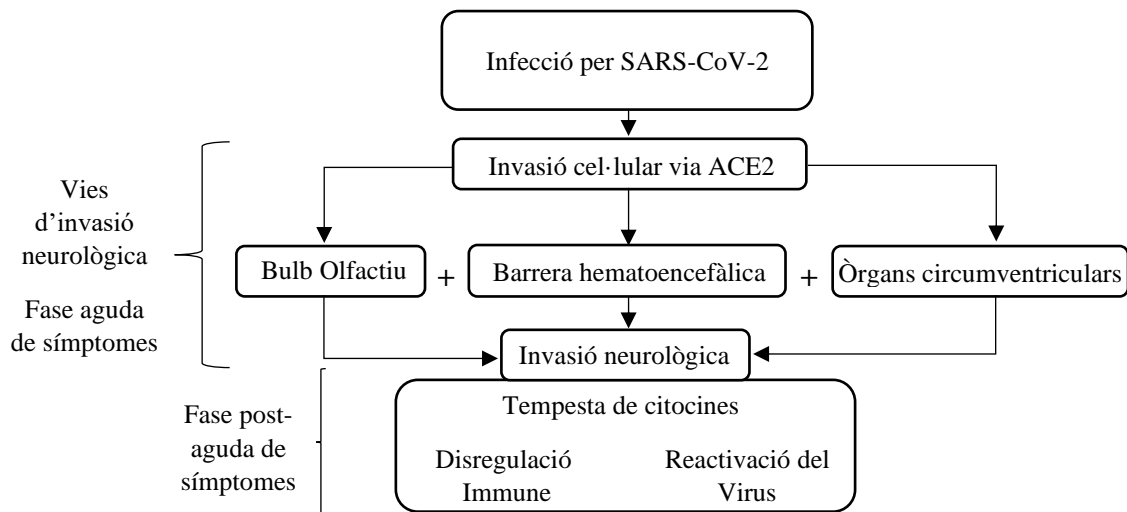


Figura 3. Possible etiologia de la invasió del SARS-CoV-2. Després de la infecció hi ha diferents mecanismes que serien potencialment explicatius de la invasió neurològica viral. L'increment de la ja present tempesta de citocines juntament amb la disregulació immune i la reactivació del virus podrien empitjorar la simptomatologia de la infecció. Font: Elaboració pròpia.

1.3. Fases del COVID-19

Inicialment, el maneig de la malaltia es va centrar en la simptomatologia aguda, però amb el nombre creixent de pacients que han estat infectats, els supervivents de COVID-19 poden presentar complicacions post-virals cròniques, posant el focus en les possibles conseqüències a llarg termini (32). Tot i que la majoria de pacients es recuperen completament en poques setmanes, alguns casos continuen experimentant símptomes post-COVID després de la recuperació inicial (33).

A fi d'unificar criteris, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (34) ha creat una guia per establir les diferents fases de la infecció:

- **Fase aguda del COVID-19:** els signes i símptomes del COVID-19 poden durar fins a 4 setmanes.
- **Fase post-aguda del COVID-19:** els signes i símptomes duren entre 4 i 12 setmanes.
- **COVID-19 persistent (o *long-COVID*):** els signes i símptomes que es desenvolupen durant o després d'una infecció per COVID-19 que continuen durant més de 12 setmanes i no s'explica per un diagnòstic alternatiu.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix la condició post-COVID o *long-COVID* com la continuació o el desenvolupament de nous símptomes 3 mesos després de la infecció inicial per SARS-CoV-2, amb una durada mínima de 2 mesos amb independència de l'edat i la severitat dels símptomes (35). Michelsen i col. (36) van realitzar una revisió sistemàtica amb 39 estudis, revelant una diversitat considerable en els possibles factors de risc per desenvolupar *long-COVID*. Els autors atribueixen aquesta multiplicitat a la desigualtat dels estudis que difereixen en factors de disseny metodològic, mida de la mostra i temps de seguiment, entre d'altres, que dificulten la correcta comprensió de la síndrome (36).

1.4. Simptomatologia del COVID-19









Tot i que l'afectació pulmonar és la manifestació més prevalent del COVID-19, l'afectació extrapulmonar és inqüestionable. Tant els experiments *in vitro* com les dades clíniques epidemiològiques evidencien que els pacients poden experimentar una varietat de símptomes (17).

La infecció per COVID-19 es caracteritza per un ampli espectre de símptomes i severitat de la malaltia, des de pacients asimptomàtics fins a un distrès respiratori sever i/o la mort (37). Els símptomes habituals inclouen febre, tos seca, fatiga, miàlgies i dispnea, mentre que la insuficiència respiratòria i la pneumònia sovint condueixen a la posterior hospitalització. Entre els principals símptomes també s'han evidenciat, cada cop més, les manifestacions neurològiques tals com la cefalea, la pèrdua de gust (*disgèusia*) i d'olfacte (*anòsmia*) (38).

Les dades suggereixen que, depenent de la severitat dels símptomes del COVID-19, entre un 30% i un 80% dels pacients poden desenvolupar complicacions neurològiques (38). Aquestes manifestacions podrien ser considerades com un efecte directe del virus sobre el SNC, com una

resposta post-infecciosa mediada per la immunitat i/o com a complicacions dels efectes sistèmics de la COVID-19 (39,40).

Taula 1. Síntomes principals en funció del sistema afectat.

Sistema	Manifestacions
 Cardiovascular	Palpitacions, mal al pit, augment de la demanda cardiometabòlica, fibrosi miocàrdica, arrítmia, taquicàrdia, disfunció autonòmica.
 Dermatològic	Pèrdua de cabell i erupció (<i>rash</i>) cutània.
 Endocrí	Diabetis mellitus, tiroïditis subaguda, desmineralització òssia, supressió de l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal o hipertiroïdisme.
 Gastronitestinal - Hepatobiliar	Diarrea, dispèpsia, nàusees/vòmits, dolor abdominal, pèrdua de gana, disfàgia, reflux, alteració de la microbiota intestinal.
 Hematològic	Esdeveniments tromboembòlics.
 Neuropsiquiàtric	Fatiga, miàlgia, cefalea, disautonomia, alteració neuropsicològica (“ <i>brain fog</i> ”), anòsmia, disgèusia, epilèpsia, ictus, encefalitis, ansietat, depressió, insomni, estrès post-traumàtic.
 Renal	Nictúria, augment de l'escuma a l'orina, inflor de cames, lesió renal aguda, progressió ràpida d'una condició crònica pre-existent, malaltia glomerular – proteïnúria, hematúria i disfunció renal.
 Respiratori	Dispnea, tos, hemoptisis, disminució de la capacitat d'exercici, hipòxia, capacitat de difusió reduïda, fisiologia pulmonar restrictiva.

1.4.1. Síntomes neurològics (Neuro-COVID-19)

En l'actualitat hi ha 7 coronavirus (CoV) que poden infectar als humans; (HCoV)–229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV-1 i el SARS-CoV-2 (41).

Durant la pandèmia de SARS al 2002-2003, ja es van reportar manifestacions neurològiques en una sèrie de pacients (42). També després de l'aparició del MERS-CoV al 2012 es van reportar casos clínics que suggerien que el MERS-CoV podia provocar complicacions neurològiques als humans. En un estudi (43) amb 70 pacients, 6 d'ells (9%) van desenvolupar convulsions, 9 (13%) cefalea i 18 (26%) confusió.

Els símptomes neurològics (SN) s'han reportat de forma freqüent des de l'inici de la infecció per SARS-CoV-2 (44–46). Els SN més comuns de la COVID-19 són la cefalea, l'anòsmia i la disgèusia. No obstant, s'ha assenyalat que l'anòsmia i la disgèusia estan relacionades amb la fase aguda de la malaltia i s'acostumen a resoldre en aquesta fase de la infecció (47).

Altres troballes neurològiques inclouen l'ictus, el coma, les convulsions i l'encefalopatia. Les queixes cognitives també formen part d'un dels símptomes neurològics més freqüents després de la fase aguda de la infecció (48).

Durant els primers mesos de la pandèmia, Mao i col. (38) van investigar una cohort de 214 pacients amb infecció per COVID-19, demostrant que un 36.4% presentaven complicacions neurològiques que incloïen des de cefalea, anòsmia i disgèusia a ictus, atàxia, convulsions i pèrdua de coneixement. Les manifestacions neurològiques s'associaven a la severitat de la malaltia. El metaanàlisi de Rogers i col. (49) mostrava que les manifestacions neurològiques podien diferir en funció de la severitat dels símptomes respiratoris del COVID-19; la cefalea, miàlgies, anòsmia i disgèusia eren reportats més freqüentment en pacients que no havien requerit unitat de cures intensives (UCI) mentre que la fatiga era independent de la severitat de la malaltia. Chou i col. (50) van trobar que la cefalea és el SN més comú, amb una incidència d'un 37%, seguit de l'anòsmia, amb una prevalença del 26%. Altres estudis en la mateixa línia suggereixen que el SN més freqüentment reportat és la fatiga (72%), les miàlgies (52%) i la cefalea (53%) (51).

No hi ha dades fiables en relació als factors de risc per desenvolupar símptomes i seqüeles neurològiques que facilitin la identificació dels pacients a risc en la pràctica clínica (52,53). Tot i que s'ha observat que la pre-existència de morbiditat neurològica i la severitat del COVID-19 podrien presagiar un pitjor pronòstic, altres estudis han trobat una prevalença molt elevada de símptomes neurològics en pacients prèviament sans i que no han estat hospitalitzats per COVID-19 (54,55).

1.4.2. Síntomes persistents

La recuperació d'una infecció per COVID-19 lleu sol durar de 7 a 10 dies des de l'inici dels símptomes, però les infeccions més severes poden arribar als 3 i 6 mesos. Un percentatge substancial de pacients presenten un o més símptomes persistents, ja ve sigui que es mantenen de la fase aguda de la infecció o de nova aparició que poden durar des de setmanes a mesos (56). La manifestació d'aquests símptomes pot ser continua, intermitent, remitent i ocórrer independentment de l'estatus viral (57). Aquestes complicacions que presenten una elevada proporció d'individus de forma variable i persistent després de la infecció, s'engloben dins de l'anomenat post-COVID o *long-COVID* (58).

Aproximadament el 50% de pacients infectats presenten símptomes posteriorment a la fase post-aguda (59–61) i, entorn al 45% del supervivents de COVID-19, mostraven símptomes persistents als

4 mesos després de la infecció, essent la fatiga el símptoma més freqüent tant en pacients hospitalitzats com no hospitalitzats (60).

Morin i col. (62) van informar que 244 pacients amb COVID-19 post-hospitalització (51% de tota la mostra) va declarar almenys presentar 1 símptoma de nova aparició als 4 mesos que no havia estat present en la fase aguda de la infecció: fatiga en el 31%, símptomes neuropsicològics en un 21%, i dispnea en un 16%. S'han identificat fins a 62 símptomes associats amb la infecció per COVID-19 després de 12 setmanes (63). Garrigues i col. (64) avaluant 120 pacients hospitalitzats mitjançant un qüestionari telefònic amb una mitjana de 110 dies després de la infecció van observar que el símptoma persistent reportat amb més freqüència era la fatiga (55%), seguit de la dispnea (42%), la pèrdua de memòria (34%) i de concentració (28%) i les alteracions de la son (30.8%).

Un metaanàlisi (65) realitzat amb 45 estudis que incloïen 9.746 pacients evidencia que la fatiga, les alteracions neurocognitives, del gust i olfacte, parestèsies i mal de cap i nàusees eren les manifestacions neurològiques més comunes identificades com a mínim 4 setmanes després de confirmar-se la infecció per SARS-CoV-2. Un estudi longitudinal on es van avaluar 1733 pacients mostrava que als 6 mesos de la infecció per COVID-19 presentaven almenys un dels següents símptomes: fatiga o debilitat (63%), alteració de la son, (26%), anòsmia (11%), disgèusia (7%), miàlgies (2%), cefalea (2%), ansietat (23%) i depressió (27%) (37). En línia amb aquests resultats, un altre estudi que avaluava 165 pacients post-COVID-19 reportaven que als 6 mesos de seguiment després de la hospitalització, els símptomes més freqüentment reportats eren la fatiga, les alteracions de memòria/concentració, alteració de la son i miàlgies (66). Lopez-Leon i col. (67) en una revisió sistemàtica i meta-anàlisi que incloïa 47.910 pacients proporcionaven dades sobre la prevalença estimada dels efectes del *long-COVID*, mostrant que el 80% de pacients desenvolupaven un o més símptomes persistents, essent els més freqüents la fatiga, la cefalea i els dèficits d'atenció.

Globalment, la fatiga, la dispnea, les alteracions de la son i l'afectació neuropsicològica són els símptomes més comunament reportats (58,68,69) i, tot i que la tos i la dispnea són prevalents fins a 2-3 mesos després de la infecció, redueixen considerablement als 6 mesos, mentre que la fatiga i els símptomes neuropsiquiàtrics tendeixen a persistir per un període més llarg (70,71). Concretament, en el metaanàlisi (71) es reporta que l'afectació neurocognitiva i els símptomes psicològics inclosa l'anomenada "boira mental", esdevenien els símptomes més prevalents després de 6-12 mesos. Específicament, fins a 1 de cada 3 pacients presenta dèficits neuropsicològics durant setmanes o inclús mesos (72), essent més freqüents les alteracions neurocognitives que en altres processos virals.

Estudiant la prevalença dels símptomes neurològics i neuropsiquiàtrics, en el metaanàlisi de Premraj i col. (47), es va observar que més de 3 mesos després de l'inici del COVID-19 els símptomes neurològics, neurocognitius i psicològics tals com l'ansietat i la depressió s'observen en menor mesura en els pacients hospitalitzats que en els no-hospitalitzats.

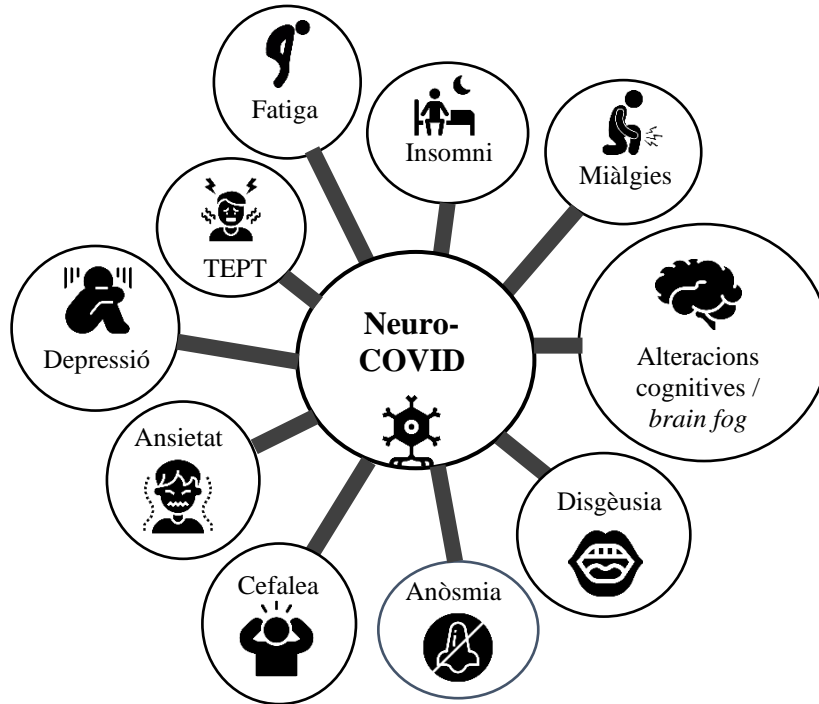


Figura 4. Síntomes neuropsiquiàtrics i neurològics més prevalents.

Els factors de risc per desenvolupar *long-COVID* varien depenent dels símptomes i entre els diferents estudis. Alguns estudis han trobat que el risc de desenvolupar una síndrome de *long-COVID* és més elevat en aquells pacients amb més de 5 símptomes en la fase aguda de la malaltia, més freqüent en dones, en pacients obesos (73) i amb diabetis (74). Alguns consideren que els efectes nocius del SARS-CoV-2, especialment en el cervell, serien deguts a una acció directa de la proteïna espiga, actuant de forma aïllada o en conjunt amb altres mediadors com les citocines (75). Altres possibles mecanismes explicatius inclouen seqüeles dels teixits danyats en la fase aguda, persistència del virus en els òrgans, disregulació del sistema immune provocant una inflamació autoimmune i crònica i dany endotelial (76–80) i, tot i que, en molts casos els símptomes es produeixen en pacients hospitalitzats, els efectes a llarg termini del COVID-19 s'han descrit també en casos lleus de la malaltia i fins i tot en pacients asimptomàtics (81).

La investigació que aborda els mecanismes fisiopatològics subjacents en la COVID-19 prolongada és escassa i heterogènia (82–86). La patogènesi d'aquestes alteracions encara no està clara; la possible invasió viral directa del SNC sembla poc probable i s'han suggerit semblances amb la síndrome de fatiga crònica i la fibromiàlgia (87). En aquest sentit, calen més estudis que correlacionin els símptomes amb marcadors immunològics i imatges estructurals i funcionals (58,88) per abordar la neuropatogènesi de la infecció per SARS-CoV-2 (89–96).

1.4.3. Fatiga

Diversos estudis han reportat alts ratis de fatiga post-COVID-19 (37,97–101), considerant-la la seqüela més prevalent (67,102,103), fins i tot en pacients no hospitalitzats (104).

Descripcions de símptomes persistents com la fatiga després d'una malaltia vírica es remunten al 1892 quan la Josephine Butler, una defensora del dret de les dones, va escriure al seu fill queixant-se d'una fatiga no resolta després d'una infecció per la Influenza Russa. També al 1895, alguns polítics del Regne Unit, incloent el primer ministre, que van ser infectats per la grip russa, mostraven en les publicacions diàries els efectes persistents de la fatiga i l'insomni (105).

Posteriorment, la fatiga postviral també es va observar durant l'epidèmia més devastadora de la història moderna, la grip espanyola de 1918, causada pel virus de la grip A (H1N1), amb una mortalitat entre els 24.7 i els 50 milions de persones (106,107). A principis de la dècada de 1990, diverses publicacions van informar que els pacients presentaven fatiga debilitant i disfunció cognitiva, sovint després de l'aparició d'una infecció (108). Al 1990, científics britànics de la Universitat d'Oxford van proposar una definició i un conjunt de criteris per al diagnòstic de la síndrome de fatiga crònica, que es va centrar en la fatiga com a símptoma principal, però amb la severitat suficient com per afectar les funcions físiques i mentals i amb una durada de, com a mínim, 6 mesos (108). A més, es va identificar un subtipus de síndrome de fatiga crònica, que es va anomenar "síndrome de fatiga postinfecciosa", els criteris diagnòstics de la qual van ser els mateixos que per a la síndrome de fatiga crònica, però clínicament es va identificar que els símptomes havien començat després de l'aparició d'una infecció vírica (108). Més recentment, la incidència de fatiga durant la pandèmia d'H1N1 al 2003 va ser del 2.8% en adults joves menors de 30 anys (109). La fatiga post-infecció viral és comú, freqüent (110) i independent de la severitat de la malaltia (98).

Tenint en compte la persistència de la fatiga en el MERS, aproximadament un 48% després de 12 mesos i un 32% després de 18 mesos i per SARS, aproximadament un 40% després de 3,5 anys (111),

seria esperable que després de la infecció per COVID-19 també hi hagi una alta prevalença de fatiga i altres seqüeles neuropsicològiques amb necessitat de tractament en aquesta població (112). Entendre els mecanismes potencials de la patogènesis i estratègies de maneig en el síndrome de fatiga crònica és essencial per al desenvolupament de mètodes preventius i tractaments precoços pel síndrome de fatiga post-COVID-19 (113).

A més, la proporció de pacients amb *long-COVID*, especialment dones, ha augmentat. Aquests pacients sovint desenvolupen símptomes neurològics o manifestacions psiquiàtriques tals com alteracions neurocognitives i depressió que poden estar o no associades a fatiga crònica (114). En particular, s'ha plantejat la preocupació que el SARS-CoV-2 tingui el potencial de desencadenar una síndrome de fatiga post-viral (115,116).

La fatiga persistent que dura 6 mesos o més sense una altra causa explicativa s'anomena el síndrome de fatiga crònica (SFC). Aquest síndrome s'ha observat després d'infeccions virals (117) i bacterianes (116). Mentre que es considera que les infeccions podrien precipitar la SFC, la patofisiologia segueix sent controvertida. El estudi de la fatiga post-viral i la SFC sovint posen el focus en alteracions del sistema immune, però no hi ha dades robustes que indiquin una associació o causalitat. En l'estudi de Townsend i col. (98) es van avaluar 128 pacients a una mitja de 10 setmanes després de la infecció, observant que la meitat dels pacients referien una fatiga severa. D'aquests, un 31% encara no s'havia reincorporat a la feina. A més, no es va trobar una associació entre la severitat de la malaltia i la fatiga, suggerint que s'hauria d'avaluar la fatiga en tots els pacients amb infecció per SARS-CoV-2 independentment de la severitat de la mateixa. En aquest sentit, un factor de risc per desenvolupar fatiga post-COVID és el sexe femení (37,118,119), una metaanàlisi sobre supervivents de COVID-19 va mostrar una major fatiga autoinformada en dones després de l'ingrés hospitalari (120) que persisteix en dones no hospitalitzades (121). Les raons per les quals les dones experimenten símptomes més persistents que els homes encara no estan clares, però contribueixen a un major estrès psicològic, nivells més alts d'ansietat i depressió, pitjor qualitat del son i resposta inflamatòria (118,122). Les dones amb COVID-19 semblen tenir una condició inflamatòria diferent a la dels homes, associada a una fatiga persistent. Es va observar un nombre significativament menor de cèl·lules T productores d'interleucina 2 (IL-2) i interferó gamma (IFN- γ) en dones amb fatiga (123). Els nivells d'interleucina 6 (IL-6) també eren més alts, encara que dins del rang normal. En comparació amb els homes, però, els nivells d'IL-6 eren més alts en presència de fatiga viral post-COVID-19 (124). Es necessita més recerca per investigar el rol d'IL-6 en la fatiga post-COVID-19 (122).

1.5. Neuropsicologia i psicopatologia del COVID-19

1.5.1. Neuropsicologia

Històricament, l'alteració neurocognitiva després d'una infecció viral ja s'hauria descrit i produït durant pandèmies anteriors en els segles XIX i XX com ara les pandèmies de la grip russa (1889 i 1892), la pandèmia de la grip espanyola (1918-1919), en l'encefalitis letàrgica, la diftèria i l'encefalomielitis miàlgica (síndrome de fatiga crònica o síndrome de fatiga postviral) (125).

Un dels símptomes més descrits com afectació del COVID-19 és la boira mental, o la capacitat reduïda de concentració, que és similar a la que es produeix en el síndrome de fatiga crònica. La presència de dèficits neuropsicològics després de la infecció per SARS-CoV-2 és probablement el resultat de múltiples causes com poden ser el dany directe del virus al còrtex i estructures subcorticals adjacents cerebrals o ve pel trauma psicològic (126).

Altres estudis han mostrat que diversos agents virals (herpes simple, varicel·la zòster, encefalitis japonesa, virus de la encefalitis del Nil, meningitis asèptica i influença) poden afectar la neurocognició mitjançant diferents mecanismes patogènics (127).

1.5.1.1. Fase aguda de la infecció

Des de l'inici de la pandèmia fins l'actualitat s'han reportat troballes heterogènies en relació a l'afectació neurocognitiva en aquests pacients. Són pocs els estudis que s'han realitzat en la fase aguda de la infecció donat que era difícil poder realitzar una valoració neuropsicològica exhaustiva en condicions de pandèmia.

Crivelli i col. (128) en una revisió sistemàtica i metaanàlisi van mostrar que els pacients amb COVID-19 tenien un rendiment inferior en el MoCA (Montreal Cognitive Assessment Test) comparat amb els subjectes control. El percentatge de pacients amb deteriorament neuropsicològic podia variar entre un 15% (129) i un 80% (130). Amalakanti i col. (131) no van trobar diferències significatives en el MoCA en comparació als subjectes control. Beaud i col. (132) van avaluar 13 pacients que havien requerit hospitalització i no van trobar una correlació entre el MoCA i la durada de la ventilació mecànica o UCI. L'estudi de Woo i col. (133) amb 18 subjectes en els que se'ls va avaluar amb una entrevista telefònica per l'estat neurocognitiu mostrava que ni els símptomes neuropsiquiàtrics ni la severitat de la malaltia correlacionava amb les alteracions neuropsicològiques. Així, Rogers i col. (49) van trobar que un 8.2% dels pacients amb COVID-19 mostraven alteracions neurocognitives, mentre que Badenoch i col. (134) reportaven que un 20.2% tenien afectació neuropsicològica

objectivada en la fase aguda. Aquests estudis en fase aguda han utilitzat mostres de pacients reduïdes, proves neurocognitives breus i de cribatge com el MiniMental Status Examination (MMSE) o el MoCA o enquestes en línia, que no són adequades per caracteritzar el perfil neuropsicològic associat a la COVID-19 (135). A més, una limitació important d'aquests estudis inicials és que s'han centrat en l'avaluació de pacients amb edats avançades (+65a), fet que dificulta poder determinar si els dèficits objectivats són pròpiament pel COVID-19 o una resposta més general al distrès respiratori agut (136). Tot i que les escales de cribatge globals no permeten una comprensió completa de l'estat cognitiu dels pacients, representen un primer avanç cap a una millor comprensió de les possibles complicacions cognitives de la infecció.

Un dels primers estudis amb una bateria neuropsicològica completa amb l'objectiu d'avaluar les possibles alteracions neurocognitives en la fase aguda post-COVID va ser el d'Almeria i col. (137) on es van avaluar 35 subjectes entre 10 i 30 dies després de l'alta hospitalària o administrativa evidenciant-se que un 34.3% dels participants presentaven queixes neurocognitives principalment centrades en memòria i anòmia. Es va administrar una bateria que incloïa el Test d'Aprenentatge Verbal Espanya-Complutense (TAVEC), la reproducció visual de la Wechsler Memory Scale IV (WMS-IV), dígit directes i inversos, lletres i números, Trail Making Test A i B (TMT A i B), Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Stroop, fluència semàntica i fonètica, la Figura Complexa de Rey-Osterrieth (FCRO) i el Boston Naming Test (BNT) de la bateria Neuronorma. Els resultats mostraven que els pacients que havien presentat SN com cefalea, anòmia i disgèusia tenien un rendiment neuropsicològic inferior en proves d'atenció, memòria i funció executiva que aquells pacients que no havien presentat aquests símptomes. Per altra banda, no es van observar diferències en el rendiment cognitiu entre els pacients que presentaven queixes cognitives subjectives (QCS) i els que no, però sí puntuacions més elevades en l'escala d'ansietat i depressió en aquells pacients amb QCS (137).

Posteriorment, es va ampliar aquest estudi amb una mostra de 200 subjectes amb les mateixes característiques i metodologia d'avaluació (138). No es van observar diferències neurocognitives en funció de la severitat de la malaltia. Del total de pacients, el 27.5% van reportar queixes neurocognitives, amb un major percentatge en el grup que no havia estat hospitalitzat o hospitalitzat amb oxigen (20%). Els pacients amb queixes cognitives subjectives no van mostrar un rendiment inferior en els test neuropsicològics comparat amb aquells pacients que no presentaven queixes, però sí obtenien puntuacions més elevades en escales d'ansietat i depressió. Tot i que no es va evidenciar deteriorament neurocognitiu en aquests pacients, sí que hi havia un major percentatge de subjectes dels que seria esperable seguint la distribució normal entre 1 i 2 desviacions estàndard per sota de la normalitat en test d'aprenentatge verbal i memòria visual, velocitat de processament, atenció,

memòria de treball i funció executiva (TAVEC, WMS, SDMT, TMT, Stroop, dígit directe i inversos, lletres i números i fluència semàntica i fonètica). En relació als símptomes neurològics, es va observar que aquells pacients que havien presentat anòsmia, disgèusia o cefalea obtenien un pitjor rendiment en test de velocitat de processament, atenció i memòria de treball que aquells pacients que no havien presentat aquesta simptomatologia.

Un metaanàlisi recent (139) amb l'objectiu d'identificar els dèficits neuropsicològics en la fase aguda del COVID-19 a través d'escala d'avaluació global va mostrar que aquests eren presents en un 52.31% de mitjana en els pacients. No obstant, aquest percentatge s'ha d'interpretar amb cautela ja que la majoria de participants inclosos en l'estudi havien estat hospitalitzats i havien presentat complicacions neurològiques tals com encefalitis. Per aquest motiu, els propis autors afirmen que aquest alt percentatge podria no ser acurat per tota la població afectada per COVID-19, particularment per les formes més lleus que no hagin requerit hospitalització. A més, els resultats observats semblaven indicar que la severitat dels símptomes respiratoris no era un bon predictor de dèficit cognitiu, mentre que una edat major de 59 anys seria el llindar crític per un risc augmentat de presentar dèficits neurocognitius en la fase aguda de la malaltia. La proporció de dèficits neuropsicològics identificats mitjançant escales neurocognitives globals variava d'un 2.7% a un 100%. Aquesta elevada heterogeneïtat podria ser explicada per l'ús d'escala d'avaluació diferents i per la mida de la mostra; amb menor proporció de percentatge de pacients amb afectació neurocognitiva en mostres grans i major proporció d'afectació en els estudis amb mostres petites (139).

Donat que molts dels estudis analitzats no han exclòs pacients amb comorbiditats prèvies o amb habilitats sensorials minvades, es limita l'habilitat d'hipotetitzar una associació causal entre la infecció i els dèficits neurocognitius i planteja la possibilitat que les alteracions puguin no ser plenament degudes a la infecció. A més, molts dels estudis analitzats no han inclòs un grup control, motiu pel qual tampoc es pot excloure que els dèficits neurocognitius reportats es puguin deure a altres aspectes, com per exemple, a la pròpia situació de la pandèmia. En aquest sentit, s'ha observat que fins a un 30% de persones en quarantena no infectats per COVID-19 reportaven dèficits neuropsicològics (140).

1.5.1.2. Fase *long*-COVID

L'alteració neurocognitiva és un dels símptomes més referits en la recerca del *long*-COVID. En l'estudi de Davis i col. (141), el 86% dels participants van indicar que l'alteració neuropsicològica i/o dèficits de memòria impactaven en la seva capacitat de treballar.

En aquest sentit, Mazza i col. (142) van avaluar 130 supervivents de COVID d'entre 26 i 70 anys amb el test breu d'avaluació d'esquizofrènia (BACS). Van observar un elevat rati de dèficits neurocognitius als 3 mesos, amb només un 19% de la mostra amb un correcte rendiment en tots els dominis avaluats. Els dèficits es van observar independentment de la severitat de la malaltia però sí en relació a la psicopatologia. La funció executiva i la coordinació psicomotriu eren els dominis més afectats en un 50% i 57% de la mostra, el processament de la informació, la fluència verbal i la memòria de treball es van veure afectades al voltant del 30% de la mostra. No obstant, no es van excloure pacients amb deteriorament neuropsicològic previ ni altres patologies que poguessin afectar al SNC.

Hadad i col. (143) van avaluar mitjançant el MoCA, 46 pacients amb queixes neurocognitives >6 setmanes després de la infecció. En aquest estudi, el rati de dones afectades era el doble que el d'homes, suggerint que les queixes neurocognitives podrien estar associades al gènere. No es va observar una associació amb la severitat de la malaltia, ni les comorbiditats prèvies ni el funcionament pulmonar amb el rendiment neuropsicològic. Altres estudis tampoc han trobat una relació entre la severitat de la infecció i el grau de deteriorament neurocognitiu (137,138,144).

En el primer estudi de COVID i neurocognició de Guo i col. (145) van observar que d'aquells pacients que seguien manifestant símptomes de la infecció a llarg termini (n=126), un 77.8% dels pacients referien dificultats per concentrar-se, un 69% referien "boira mental", el 67.5% alteracions de memòria, el 59.5% dificultats per trobar la paraula (anòmia) i el 43.7% disfluència semàntica (dir o escriure malament la paraula). En aquest anàlisi van observar que la fatiga i la presència de símptomes neurològics les 3 primeres setmanes després de la infecció predeien significativament els símptomes neurocognitius. En el segon estudi del mateix equip (136) van avaluar 181 individus que havien reportat infecció per COVID19 i 185 que no, als pacients se'ls va realitzar un test de memòria de reconeixement verbal (es presentaven al pacient 16 paraules que havia de memoritzar, posteriorment se'ls hi ensenyava una llista de 32 paraules i se'ls hi demanava que identifiquessin quines havien memoritzat i quines no), un test de memòria associativa pictòrica (els participants havien de memoritzar una sèrie de 17 articles de papereria i parells d'aliments que es mostren a la pantalla durant 3 segons). Posteriorment hi ha 15 assajos, en cadascun del qual es presenta un article de papereria i es demana al participant que seleccioni l'aliment associat d'entre 9 opcions. La fluència semàntica (animals en 1 minut), el test de rotació mental (als participants se'ls hi presenta una imatge abstracta i han d'escollir entre 3 altres opcions quina representa la imatge original rotada – aquest test avalua memòria de treball visual), el *Wisconsin Card Sorting Test*, test de contar números (es presenta una taula amb 1's i 0's i el participant ha de contar quants 0's hi ha – avalua atenció/concentració) i

un test de raonament relacional (es presenta una matriu d'imatges als pacients amb una buida i el participant ha d'escollir entre 4 opcions quina imatge ompliria el forat). Els resultats van mostrar que hi havia diferències entre els pacients amb COVID-19 i els que no havien patit la infecció en un factor creat per avaluar les variables de memòria però no en altres factors neurocognitius. De manera més específica, es va observar que els dèficits estaven relacionats amb la severitat de la continuïtat de la malaltia, mostrant que els pacients que s'havien recuperat del tot no es podien distingir neuropsicològicament d'aquells que no havien presentat la infecció. En aquest estudi, no es va observar que la severitat de la malaltia a l'inici estigués associada a un pitjor rendiment neurocognitiu. Una limitació important d'aquest estudi és que l'avaluació neuropsicològica es va realitzar online, dificultat per poder garantir una bona qualitat de les dades. A més, l'avaluació es va realitzar en diferents moments posteriorment a la infecció en cada individu (a partir de 3 setmanes però amb una mitja d'aproximadament 6 mesos post-infecció).

Un altre estudi (146) avaluava 179 pacients 2 mesos després de la infecció per COVID-19. L'avaluació neuropsicològica incloïa el subtest de memòria de la bateria de cribratge pel deteriorament neurocognitiu en psiquiatria (SCIP), test de fluència semàntica i els dígitos inversos. Del total de la mostra, un 58.7% dels pacients tenien criteris de deteriorament neuropsicològic moderat i un 18.4% sever 2 mesos després de la infecció. Principalment en memòria immediata verbal i fluència verbal semàntica.

L'estudi de Hellgren i col. (147) van avaluar 158 subjectes que van referir a través d'una entrevista telefònica mantenir símptomes persistents (debilitat, cefalea i/o dèficits neurocognitius) 4 mesos després de la infecció. D'aquests pacients, només aquells en què es va evidenciar alguna troballa en els test neuropsicològics o que haguessin tingut algun esdeveniment advers en probable relació a implicació cerebral se'ls va incloure l'estudi. Finalment, 35 subjectes van ser inclosos i van ser avaluats mitjançant la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS). En 4 pacients es va realitzar l'avaluació neuropsicològica amb un intèrpret. Els índex de memòria immediata i diferida són en els que es va observar un major percentatge de pacients per sota del punt de tall. 25 pacients (71%) van mostrar lesions vascular subcorticals. Es van comparar grups de pacients amb troballes a la RM cerebral (25) vs. els que tenien una ressonància magnètica (RM) normal (10). Els pacients amb lesions vasculars eren més grans i tenien un nivell premòrbid de funcionalitat inferior. A nivell neuropsicològic només es va observar un rendiment inferior en l'índex de capacitat visuoespacial de la RBANS en el grup amb lesions vasculars, no es van observar altres diferències en neurocognició, fatiga ni depressió. Els autors de l'estudi consideren una limitació no disposar d'una RM prèvia, la mida i selecció de la mostra i la manca d'un grup control.

Un altre estudi (148) que avaluava el deteriorament cognitiu en pacients amb *long*-COVID va incloure 428 participants (319 post-COVID i 109 subjectes control) avaluats amb una bateria neuropsicològica que incloïa el MoCA, el subtest de matrius de la *Wechsler Adult Intelligent Scale* (WAIS III), el test d'aprenentatge auditiu verbal de Rey (RAVLT), la FCRO, dígit directes i inversos, el SDMT, el TMT A i B, la prova controlada d'associació de paraules orals (COWAT), fluència fonètica (p), fluència semàntica (animals), el test d'Stroop i el BNT. Les proves es van administrar en dues sessions. El grup amb *long*-COVID tenia una major proporció de dones, eren més grans i tenien menys nivell educatiu així com una menor intel·ligència premòrbida. Aquest grup tenia un rendiment inferior en el MoCA, matrius, memòria diferida, SDMT, Stroop (color, paraules i interferència) i fluència fonètica i semàntica en comparació al grup control, essent el MoCA, el SDMT i la fluència fonètica els test que permetrien discriminar millor els pacients amb *long*-COVID dels subjectes control. No van observar diferències en el rendiment neuropsicològic entre aquells pacients que presentaven queixes cognitives i els que no (148).

L'estudi de Becker i col. (149) va avaluar 749 pacients 7 mesos després de la infecció, amb una mitjana d'edat de 49 anys amb una infecció per COVID-19 entre moderada i severa. Els autors consideren com a limitació que tots els pacients avaluats havien consultat per queixes neurocognitives i/o altres problemes de salut, podent ser un biaix en la selecció de la mostra. Per a l'avaluació neuropsicològica van utilitzar l'span de dígit directes i inversos, el TMT A i B, fluència fonètica i categorial i la *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*. Els principals dèficits es podien observar en velocitat de processament (18% n=133), funció executiva (16%, n=118), fluència fonètica (15%, n=111), fluència categorial (20%, n=148), memòria de codificació (24%, n=178) i en memòria diferida (23%, n=170). La relativa preservació de la memòria de reconeixement en el context d'afectació de codificació i record suggeririen un patró d'afectació executiva. Aquest patró és coherent amb els estudis que descriuen una síndrome disexecutiva després de la COVID-19 (40). En els anàlisis ajustats, els pacients hospitalitzats tenien més probabilitats de tenir deficiències en l'atenció (*odds ratio* [OR]: 2.8; IC 95%: 1.3-5.9), funció executiva (OR: 1.8; IC 95%: 1.0-3.4), fluència categorial (OR: 3.0; IC 95%: 1.7-5.2), memòria de codificació (OR: 2.3; IC 95%: 1.3-4.1) i memòria diferida (OR: 2.2; IC 95%: 1.3-3.8) que els del grup ambulatori (149).

L'estudi de García-Sánchez i col. (150) es va realitzar amb pacients que presentaven queixes cognitives subjectives després de la infecció per COVID-19. La mostra estava formada per un total de 63 participants i les avaluacions es van realitzar amb una mitjana de 187 dies post-infecció. La bateria neuropsicològica va incloure el MoCA, el *Conners' continuous performance test II*, RAVLT, FCRO, dígit directes i inversos, BNT, disseny de blocs, codificació, cerca de símbols, TMT, Stroop,

fluència verbal i el test de 15-Objectes. Els resultats mostraven que era més freqüent una afectació multidomini en aquests pacients (60.3%) en comparació a l'afectació unidomini (39.7%), essent aquesta última principalment en dèficits atencional. El segon domini neuropsicològic amb major afectació es va trobar en les funcions executives. En relació a la severitat de la malaltia, es va observar que els pacients que havien estat hospitalitzats presentaven un MoCA inferior a aquells pacients que no havien requerit hospitalització.






Per contra, Mattioli i col. (151) no van trobar evidència de l'existència de deteriorament neurocognitiu en una cohort de 120 subjectes amb COVID-19 als 4 mesos de la infecció. Es va administrar el MMSE, la fluència semàntica, la FCRO (còpia i memòria diferida), la California Verbal Learning Test (CVLT) i la Torre de Londres. No van observar diferències entre els subjectes avaluats i un grup de 30 controls, no obstant, en la seva mostra només es van avaluar pacients amb COVID-19 lleu-moderat on la majoria de casos no van requerir ingrés hospitalari ni oxigen. Es van observar diferències en les escales d'ansietat i depressió en els pacients que havien patit la infecció. Posteriorment, en l'avaluació de pacients que havien requerit UCI van observar que aquests tenien una major vulnerabilitat de desenvolupar deteriorament neuropsicològic, però el grup d'aquests pacients era significativament més gran (una mitjana de 60 anys vs. 49 en el grup sense UCI) i amb menor nivell educatiu (152).

Tot i que la principal afectació en pacients amb infecció per COVID-19 s'ha observat en tasques de memòria i atenció/concentració, també s'han objectivat dèficits a nivell de funció executiva, sovint associats a pacients de major edat i severitat de la malaltia (153,154). En aquest sentit, l'estudi d'Ariza i col. (155) en una mostra de 213 participants, no va trobar diferències en funció executiva entre els controls i els pacients hospitalitzats però sí amb els que havien estat a UCI, principalment en el SDMT, fluència fonètica i TMT-B. Aquests tests, tot i estar classificats com a funcionament executiu, també estan involucrats en velocitat de processament. Un alentiment en la velocitat de processament a llarg termini ja s'havia associat a la hipoxèmia en pacients amb síndrome de distrès respiratori agut (156).

La revisió sistemàtica de Perrottelli i col. (157) mostra que s'ha reportat deteriorament neurocognitiu global en una gran majoria d'estudis (136,137,142,147,150,158–182) i en menor mesura aquells que no han observat una afectació significativa en les mostres incloses de pacients amb infecció per COVID-19 (131,143,151,183–186). De forma general, els dominis neurocognitius més afectats són la funció executiva, la memòria i la velocitat de processament (157). Tot i que la presència de dèficits neuropsicològics ha sigut majoritàriament avaluada mitjançant el MMSE i el MoCA i són pocs els

estudis que han inclòs una bateria neuropsicològica extensa, han proporcionat *insight* en la caracterització del deteriorament neurocognitiu associat al COVID-19. Basant-se en les revisions de la literatura, es recomana la implementació d'avaluacions de cribratge i seguiments neuropsicològics consistents amb la severitat de la malaltia (187) així com l'estandardització de bateries neuropsicològiques i criteris de deteriorament neurocognitiu per tal d'harmonitzar les comparacions (118).

Taula 2. Alteracions neurocognitives més freqüents després de la infecció per COVID-19.

Funció cognitiva	Manifestacions
 Memòria	Dèficit en capacitat d'aprenentatge i evocació lliure.
 Atenció	Dificultats en focalitzar l'atenció/concentració, boira mental.
 Funció executiva	Dèficits en memòria de treball, capacitat de planificació, inhibició de la resposta, flexibilitat cognitiva.
 Velocitat de processament	Alentiment generalitzat del pensament i psicomotor.
 Llenguatge	Dificultats en evocar la paraula (disnòmia).

1.5.2. Psicopatologia

Des de la propagació de la pandèmia, s'han informat implicacions psicopatològiques tant durant la infecció aguda com en la fase post-COVID-19 (189). La confusió, el deliri, la depressió, l'ansietat i les alteracions de la son s'han observat durant la fase aguda de la infecció viral (190) però, igual que en el SARS, les complicacions neuropsiquiàtriques o psicopatològiques del COVID-19 són ara el símptoma principal en el long-COVID (70,191).

En aquest sentit, les seqüeles neuropsiquiàtriques més prevalents en aquests pacients són els símptomes depressius i l'ansietat (192,193). S'ha reportat simptomatologia depressiva en aproximadament un 30-40% dels pacients a 1, 3, 6 i 12 mesos de seguiment després de la infecció per COVID-19 (142,194–197)

En els dos estudis de Whiteside i col. (198,199) als 6 mesos després de la infecció, es va observar que el patiment psicològic era destacat en els pacients post-COVID i s'associava a dèficits neurocognitius objectivats. En canvi, les queixes cognitives no estaven associades a un pitjor rendiment

neuropsicològic. A més, van observar que el patiment psicològic, en particular les preocupacions somàtiques i la depressió, eren els símptomes psiquiàtrics majorment reportats als 6 mesos per aquests pacients. Els estudis preliminars ja suggerien que alguns trastorns psicopatològics com l'ansietat i la depressió persistien en pacients que s'havien recuperat del COVID-19 (142).

S'han observat associacions superposades entre la severitat de la inflamació durant la fase aguda del COVID-19, l'estructura i funció cerebral i la severitat de la depressió i el trastorn per estrès post-traumàtic (TEPT). Suggestint que la inflamació en la fase aguda de la malaltia podria predir canvis estructurals i cerebrals en el cervell i les conseqüents complicacions neuropsiquiàtriques (200).




Alts ratis de símptomes psicològics tals com l'ansietat, la depressió i el TEPT s'han reportat en la població general indiferentment de la severitat de la malaltia en altres epidèmies de coronavirus (201). En el metaanàlisi de Roger i col. (190) van identificar que després de la recuperació per les infeccions del SARS i MERS, les alteracions de la son, memòries traumàtiques, labilitat emocional, fatiga i alteracions de la concentració/memòria eren reportats en més del 15% dels pacients en el període de seguiment (de 6 setmanes a 39 mesos). En aquesta línia, altres estudis han reportat la presència de depressió, ansietat i TEPT (202,203).

Amanzio i col. (204) van estudiar l'associació entre la neurocognició i la conducta abans, durant i després de les mesures de quarantena en gent cognitivament sana i van trobar que la fatiga estava relacionada amb alteracions de l'estat d'ànim i a nivell neurocognitiu en termes d'afectació de velocitat de processament. En el metaanàlisi de Deng i col. (205) van observar que durant i seguint el curs de la infecció, els pacients presenten un risc augmentat de desenvolupar símptomes d'ansietat i depressió, suggerint que els factors psicològics i altres símptomes persistents com la fatiga i les alteracions de la son podrien tenir un paper clau en les queixes neurocognitives (206,207).

A la revisió sistemàtica de Zakia i col. (208) es van incloure 23 estudis que avaluaven els factors de risc associats amb els símptomes psicopatològics en pacients amb *long*-COVID. L'ansietat es va observar en 19 dels 23 estudis, amb una prevalença que oscil·lava entre el 6.8% (209) i el 47.8% (210). La depressió estava present en 17 articles, amb una prevalença del 4.4% (209) al 35.9% (211). El TEPT oscil·lava entre el 13.0% (142) fins al 42.8% (212). Alguns estudis han trobat que el sexe femení estava associat a la depressió (72,209,213) i a l'ansietat (72,209,210,213). També s'ha observat una associació entre una elevada interleukina-6 i una elevada proteïna C-reactiva amb la depressió (214). De tots els símptomes inclosos en la revisió sistemàtica, l'ansietat va ser el més prevalent en els pacients amb *long*-COVID, seguit de la depressió, insomni i TEPT (208). La revisió

de Mazza i col. (215) que inclou 14 meta-anàlisis, indica una prevalença de depressió del 31% amb una gran heterogeneïtat, observant un decrement de la prevalença de la depressió passant del 44% en la fase aguda de la infecció al 15% als 3 mesos de seguiment.

Taula 3. Simptomatologia emocional més prevalent després de la infecció per COVID-19.

Síntoma	Manifestacions
 Ansietat	Palpitacions, sensació de falta d'aire, preocupacions, angouxa.
 Depressió	Tristesa, desesperança, pèrdua de plaer, plor, labilitat emocional.
 TEPT	Pensaments recurrents de l'experiència viscuda, <i>flashback</i> , sensació d'abandonament, culpa, pèrdua d'un familiar.

S'ha mostrat de forma consistent una alta prevalença de símptomes depressius post-COVID-19. Diversos factors com l'aïllament social, l'estrès psicològic, les comorbiditats mèdiques i la severitat del COVID-19 estan associats a un augment del risc de presentar símptomes depressius per la seva interacció amb les vies neuroimmunes (216). Tot i que és raonable que tots aquests factors contribueixin a un major risc de depressió post-COVID, donats els resultats heterogenis dels diversos estudis, només el sexe femení i una història prèvia de trastorns psiquiàtrics s'han confirmat com a clar factor de risc (216).

Quasi 3 anys després de l'esclat de la pandèmia per COVID-19, hi ha evidència creixent del seu impacte en el funcionament neurocognitiu i neuropsiquiàtric. Els diversos metaanàlisis mostren resultats dispars per l'heterogeneïtat dels estudis (216–222). Els neuropsicòlegs s'enfronten a un nombre creixent de peticions d'avaluació i tractament de pacients amb seqüeles cognitives (223–225) que porten a un declivi en la qualitat de vida i, en ocasions, la incapacitat de retornar als nivell previs de funcionalitat (226–228). Clarificar les variables biològiques i psicològiques subjacents associades a la simptomatologia depressiva i neurocognitiva post-COVID-19 és fonamental per poder desenvolupar estratègies de rehabilitació (229–232). Una detecció precoç de les manifestacions neuropsicològiques i la seva possible associació amb les característiques clíniques podrien modificar el risc de desenvolupar un deteriorament neurocognitiu irreversible (233,234).



*Aquest mateix dia van arribar a Madrid el grup d'espanyols evacuats de Wuhan (després de la quarantena, cap d'ells va desenvolupar la malaltia). **Es va produir el 13 de febrer a València en un pacient home de 69 anys però va ser confirmada a inicis de març mitjançant necròpsia. *** El 28 de març s'endureix la quarantena obligant a tots els treballadors no essencials a quedar-se a casa fins el 9 d'abril. **** El 21 de juny s'acaba l'estat d'alarma i les restriccions de mobilitat. L'ús de mascaretes segueix sent obligatori en llocs públics.

Figura 5. Evolució fases del COVID-19 en els 3 anys de pandèmia. Font: elaboració pròpia.

1. INTRODUCCIÓ
- 2. HIPÒTESIS**
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
5. RESULTATS
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

2. HIPÒTESIS

Tenint en compte la revisió de la literatura preexistent sobre l'impacte que les diverses infeccions víriques poden tenir sobre el SNC, la fatiga i l'afectació neurocognitiva, es van plantejar les següents hipòtesis per aquesta investigació:

Hipòtesis exploratòria en funció de la severitat de la malaltia:

1. Els pacients amb infecció pel virus SARS-CoV-2, causant del COVID-19, d'intensitat moderada i greu podrien presentar alteracions neurocognitives en la fase aguda i post-aguda de la infecció.

Hipòtesis exploratòria en funció de les queixes cognitives:

2. Els pacients amb queixes cognitives podrien presentar un rendiment neuropsicològic inferior als pacients sense queixes i majors ratis d'ansietat i depressió en la fase aguda i post-aguda.

Hipòtesis exploratòria en funció dels símptomes clínics:

3. Els pacients amb símptomes neurològics i psicopatològics podrien presentar un rendiment neuropsicològic inferior als individus sense aquesta simptomatologia en la fase aguda i post-aguda.
4. Als 6 mesos de la infecció, hi podria haver un elevat percentatge d'individus que presentaran símptomes persistents, essent els més freqüents la fatiga, l'ansietat, la depressió i les queixes cognitives. Aquests seran més prevalents en el gènere femení.

Hipòtesis exploratòria longitudinal:

5. Els individus presentaran una millora cognitiva als 6 mesos respecte la valoració basal associada a la millora de símptomes clínics en la fase aguda de la infecció i a una millora de la psicopatologia.

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
- 3. OBJECTIUS**
4. METODOLOGIA
5. RESULTATS
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

3. OBJECTIUS

En relació al corpus de coneixement previ i els objectius plantejats en aquesta investigació es plantegen els següents objectius:

Principal: Estudiar de forma prospectiva en la fase aguda i post-aguda de la infecció pel virus COVID-19 les possibles alteracions neurocognitives en funció de la severitat de la malaltia, les queixes cognitives i els símptomes clínics i determinar els factors predictors d'aquestes alteracions.

Secundaris:

- Descriure les característiques clíniques i neuropsicològiques de la mostra en la fase aguda i post-aguda de la infecció.

- Establir els factors de risc predictius de les queixes cognitives i l'afectació neurocognitiva en la fase aguda i post-aguda de la infecció.

- Determinar com evolucionen les queixes i les alteracions neurocognitives als 6 mesos respecte la fase aguda de la malaltia.

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
- 4. METODOLOGIA**
5. RESULTATS
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

4. METODOLOGIA

4.1. Disseny de l'estudi i participants

Es tracta d'un estudi observacional i prospectiu consecutiu d'una sèrie de casos que inclou pacients avaluats a l'Hospital Universitari MútuaTerrassa (HUMT) des d'abril de 2020 fins a juliol de 2021. La primera avaluació neuropsicològica es va realitzar entre 10 i 34 dies després de l'alta hospitalària o ambulatoria i el seguiment longitudinal als 6 mesos (± 15 dies) de la primera avaluació. Totes les avaluacions es van realitzar de forma ambulatoria i presencial. L'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica local (codi: COVICOG – abril 2020) i tots els subjectes van signar el consentiment informat.

L'estudi es compon de dues fases; una inicial on es recullen les dades i es descriuen els resultats de les avaluacions en la fase aguda de la primoinfecció i que va requerir d'un primer tall descriptiu donada la urgència sanitària (Estudi I). Una avaluació idèntica a l'anterior però amb un major número de subjectes (Estudi II), i una segona fase on s'avaluen els subjectes en la fase post-COVID (Estudi III) i es compara el rendiment basal amb el longitudinal (Estudi IV).

4.2. Criteris d'inclusió i exclusió

Tots els participants inclosos en l'estudi tenien una infecció per SARS-CoV-2 confirmada per reacció en cadena de la polimerasa (PCR) positiva a partir d'un hisop nasofaríngic o per serologia positiva. Els participants tenien una edat compresa entre els 20 i 60 anys. Es van excloure els subjectes de més de 60 anys per evitar pacients amb deteriorament neurocognitiu relacionat amb l'edat. També es van excloure els pacients amb deteriorament neuropsicològic previ i qualsevol altra manifestació del SNC o trastorns psiquiàtrics greus amb possibles alteracions neurocognitives.

4.3. Recol·lecció de dades

La selecció de participants es va realitzar de forma retrospectiva a través del registre de pacients que havien ingressat o havien donat positiu en SARS-CoV-2 a l'HUMT. Es va realitzar un primer cribratge i es van excloure tots aquells que no complien els criteris d'inclusió. La resta de participants van ser contactats telefònicament i se'ls hi va proposar la participació a l'estudi. De tots els participants es van recollir i avaluar dades demogràfiques, comorbiditats, resultats d'anàlisi de sang que incloïen ferritina i D-Dímer, símptomes i signes a la presentació i durant la malaltia, complicacions i queixes cognitives després de la infecció. En la visita de seguiment a sis mesos es van recollir els símptomes persistents i les queixes cognitives.

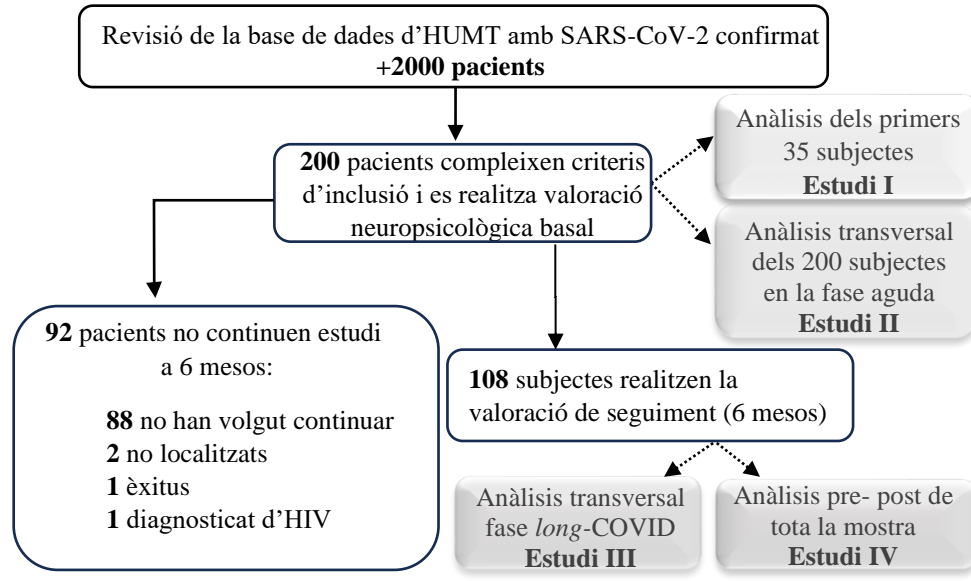


Figura 6. Diagrama de flux de la mostra en estudi

4.4. Bateria d'avaluació neuropsicològica

Per avaluar el rendiment neurocognitiu es van seleccionar un conjunt de proves per crear una bateria neuropsicològica específica per aquesta població que permetés avaluar els diferents dominis neurocognitius.

Donat que es tractava d'una població adult-jove es va utilitzar una prova de memòria verbal que pogués evitar l'efecte sòl, que pot disminuir la capacitat discriminativa d'alteració i definir millor la presència i/o absència del dèficit mnèsic, amb la llista d'interferència i reconeixement. Pel que fa a la prova de memòria visual es va optar per una eina de memòria declarativa visual amb capacitat conscient d'aprenentatge que precisa d'una atenció dirigida i sostinguda.

Totes les proves estan validades en la nostra població i són utilitzades nacional i internacionalment. La bateria va incloure: el TAVEC (235), la reproducció visual de la WMS-IV (236), subtests de la bateria NEURONORMA: dígitos directes i inversos, lletres i números, el TMT A i B, el SDMT, el Test de Stroop, les fluències semàntica i fonètica i el BNT (237–242). Per la valoració de l'estat anímic es va administrar l'Escala d'Ansietat i Depressió Hospitalària (HAD) (243).

La duració total de l'exploració va ser d'aproximadament 1 hora i va ser administrada en àmbit hospitalari i presencial pel mateix neuropsicòleg sènior en tots els pacients i en el seguiment.

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
- 5. RESULTATS**
 - ESTUDI I**
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

5. RESULTATS

ESTUDI PILOT (I)

5.1. “Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment.”

Aquest és, a coneixement nostre, el primer estudi publicat que descriu el perfil neurocognitiu en els pacients amb infecció per COVID-19 en la seva fase aguda. Es va dissenyar i implementar als inicis de la pandèmia com a estudi pilot amb l'objectiu d'accelerar la descripció dels dèficits neurocognitius en aquests pacients.

5.1.1. Anàlisi estadístic

En un primer nivell d'anàlisi es van analitzar les dades de la mostra i els resultats neurocognitius descrits assumint una distribució normal per la mida de la mostra. Les puntuacions utilitzades per l'anàlisi dels resultats van ser les puntuacions estandarditzades segons les dades normalitzades en el nostre medi (notes T) amb una mitjana de 50 punts i desviació estàndard de 10 punts. A més, es va crear una puntuació del rendiment neurocognitiu total al obtenir una mitjana aritmètica de les puntuacions estandarditzades de les diferents funcions neurocognitives en les proves utilitzades, anomenat Índex Cognitiu (ICog). Aquest Índex representa l'expressió de patologia en aquelles proves amb un resultat inferior a 30 en la nota T (corresponent a 2 desviacions estàndard o menys).

En un segon nivell d'anàlisi es van realitzar proves inferencials per comparar el rendiment neurocognitiu segons altres característiques de rellevància clínica de la mostra. Les comparacions entre cohorts es van realitzar mitjançant la prova t-Student (variables independents) i la prova de Levene es va fer servir per assumir o no igualtat de variància en l'anàlisi de comparació de grups. Donada la reduïda mida de la mostra es van realitzar comparacions entre grups únicament si estaven formats per 5 subjectes o més (assumint una representació mínima de subjectes per grup del 15%).

5.1.2. Característiques clíniques i demogràfiques

Es van incloure a l'estudi un total de 35 pacients. Les seves característiques demogràfiques i clíniques es descriuen a la taula 4. Un total de 19 subjectes eren dones (54.3%) amb una edat mitjana i desviació estàndard (DE) de 47.6 (8.9) anys. Els símptomes més comuns a l'inici de la malaltia eren febre (16 [45.7%]), tos (10 [28.6%]), fatiga (6 [17.1%]), mal de cap (2 [5.7%]) i miàlgies (1 [2.9%]). En el transcurs de la infecció, 34 (97.1%) tenien febre, 33 (94.3%) tenien dificultats per respirar, 31 (88.6%) tenien tos, 31 (88.6%) tenien fatiga, 30 (85.7%) tenien miàlgies, 22 (62.9%) tenien mal de cap, 20 (57.1%) tenien anòsmia, 20 (57.1%) tenien disgèusia, 14 (40%) tenien diarrea i 4 (11.4%) tenien afectació de la pell. Del total, 7 (20%) van requerir Unitat de Cures Intensives (UCI), 21 (60%) van

requerir oxigen. La mitjana d'estada hospitalària va ser de 10.86 dies i la mitjana de dies de durada dels símptomes va ser de 18.8 dies.

Taula 4. Característiques clíniques i demogràfiques.

Característiques	Mínim	Màxim	Mitjana (DE)
Edat (anys)	24	60	47.6 (8.9)
Escolaritat (anys)	6	18	12.6 (4.6)
Alta hospitalària (dies)	10	40	25.9 (7.7)
Hospitalització (dies)	0	30	10.8 (9.2)
Total símptomes (dies)	5	40	18.8 (10.1)
D-Dímer ng/mL	241.0	5568.0	1655.3 (1833.1)
Ferritina ng/mL	21.2	5498.7	955.0 (1258.5)

Abreviacions: DE, desviació estàndard; ng, nanogram; mL, mil·lilitre.

Les troballes de laboratori van mostrar que els homes tenien nivells més alts de ferritina que les dones (mitjana 1765.9 vs. 346.9; $p=0.010$) i nivells més alts de valors de D-Dímer (mitjana 2415.5 vs 1047.2 tot i que no era estadísticament significatiu; $p=0.067$).

Per als pacients que van requerir ingrés a UCI, es van trobar nivells més elevats en ferritina ($p=0.034$) i en D-Dímer ($p=0.001$). Els mateixos resultats es van observar per als pacients que necessitaven oxigenoteràpia durant l'hospitalització, amb resultats més elevats en D-Dímer ($p=0.031$) i ferritina ($p=0.024$).

5.1.3. Resultats neuropsicològics

Les característiques neuropsicològiques es descriuen a la taula 5. La puntuació de cada prova s'expressa en puntuació T. Cal destacar que, de tots els pacients, 12 (34.3%) presentaven queixes cognitives.

Es van observar puntuacions patològiques ($PT \leq 30$) a TAVEC-1 (2 [5.7%]), TAVEC-5 (2 [5.7%]), TAVECtotal (1 [2.9%]), TAVEC-B (2 [5.7%]), TAVEC-RI (1 [2.9%]), TAVEC-RIPS (2 [5.7%]), TAVEC-DIF (2 [5.7%]), TAVEC-DIFPS (3 [8,6%]), TAVEC-REC (2 [5.7%]), Dígitos inversos (3 [8.6%]), TMT-A (1 [2.9%]), TMT-B (3 [8,6%]), SDMT (2 [5.7%]), Stroop Color [1 (2.9%)], Stroop Interferència (1 [2.9%]), Fluència semàntica (2 [5.7%]), Fluència fonètica (4 [11.4%]), còpia FCRO (1 [2.9%]), BNT (1 [2.9%]).

Taula 5. Característiques neuropsicològiques dels pacients amb COVID-19.

Característiques	Mínim	Màxim	Mitjana	DE
TAVEC-1	30.0	70.0	48.6	9.7
TAVECTotal	30.0	70.0	51.4	8.1
TAVEC-B	30.0	60.0	46.9	8.3
TAVEC-RI	30.0	70.0	50.6	10.0
TAVEC-RIPS	30.0	70.0	49.7	9.8
TAVEC-DIF	30.0	70.0	50.9	10.7
TAVEC-DIFPS	30.0	70.0	50.3	10.7
TAVEC-REC.	30.0	60.0	52.9	8.4
WMS-RI.	35.0	57.5	46.0	5.6
WMS-DIF.	37.5	65.0	48.9	6.9
Dígits Directes	32.5	60.0	46.9	6.2
Dígits Inversos	30.0	57.5	45.7	7.5
Lletres i números	32.5	65.0	45.1	5.8
TMT-A	30.0	62.5	45.9	7.0
TMT-B	27.5	57.5	42.9	8.2
SDMT	30.0	65.0	43.9	7.0
Stroop Lectura	32.5	57.5	44.1	7.7
Stroop Color	30.0	57.5	44.2	6.4
Stroop Interferència	30.0	57.5	45.1	6.8
Fluència Semàntica	27.5	60.0	47.6	8.1
Fluència fonètica	26.7	57.5	43.7	7.4
FCRO còpia	30.0	67.5	54.1	11.7
BNT	27.5	67.5	47.1	7.2
Índex Cognitiu	38.0	60.6	48.0	45.4
HAD Ansietat (PD)	0	20	7.6	4.6
HAD Depressió (PD)	0	12	4.4	3.3

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Compleja de Rey Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, escala Hospitalària Ansietat i Depressió. DE: Desviació estàndard. PD: Puntuació directa. Puntuacions expressades en nota T.

Es va realitzar un anàlisi de puntuacions neuropsicològiques només per a les variables clíniques amb $N > 5$ per grup. Es van excloure de l'anàlisi la febre, la tos, la fatiga, les miàlgies i les afeccions de la pell (pràcticament tots els subjectes presentaven aquestes condicions, enteses com a part de la clínica patològica). La taula 6 mostra les troballes neuropsicològiques pels subtests que són estadísticament significatius. Els pacients que presentaven símptomes neurològics com ara cefalea, anòsmia i disgeusia es van associar amb puntuacions més baixes en memòria de treball ($p=0.031$, $p=0.031$, $p=0.031$, respectivament) en comparació amb pacients sense aquests símptomes. Els participants que presentaven cefalea també van mostrar puntuacions més baixes en memòria ($p=0.006$), atenció ($p=0.002$), memòria de treball complexa o alternant ($p=0.037$), velocitat de processament ($p=0.010$), funció executiva ($p=0.034$, $p=0.018$) i l'índex cognitiu global ($p=0.002$). Els pacients amb disgeusia també obtenien puntuacions més baixes en denominació ($p=0.001$).

Taula 6. Troballes neuropsicològiques relacionades amb característiques clíniques.

Síntoma/Subtest	Leven's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
	F	Sig.	t	Sig.
CEFALEA (N=22)				
TAVEC-1	.736	0.389	2.221	0.033
TAVEC-Total	.752	0.392	2.937	0.006
TAVEC-B	.029	0.866	2.805	0.008
TAVEC-RI	.824	0.371	2.331	0.026
Dígits Directes	.094	0.761	3.392	0.002
Dígits Inversos	.160	0.692	2.261	0.031
Lletres i números	.173	0.680	2.177	0.037
TMT-B	.254	0.617	2.488	0.018
SDMT	.828	0.369	2.727	0.010
Stroop Lectura	1.155	0.291	2.685	0.011
Fluència fonètica	1.399	0.245	2.211	0.034
Índex Cognitiu	.667	0.420	3.475	0.002
ANOSMIA (N=20)				
Dígits Inversos	1.802	0.189	2.259	0.031
DISGEUSIA (N=20)				
Dígits Inversos	1.802	0.189	2.259	0.031
BNT	.043	0.837	3.596	0.001
DIARREA (N=14)				
WMS-DIF	.341	0.563	2.082	0.045
Dígits Inversos	.183	0.671	2.470	0.019
Lletres i Números	3.522	0.069	2.102	0.043
Stroop Color	5.504	0.025	-2.370 ^a	0.032
OXIGEN (N=21)				
TAVEC-RI	.053	0.820	2.270	0.030
WMS-DIF	.974	0.331	3.046	0.005
Dígits Directes	.615	0.439	3.379	0.002
Dígits Inversos	2.383	0.132	2.185	0.036
Lletres i Números	.071	0.791	2.320	0.027
TMT-A	.159	0.693	2.193	0.035
TMT-B	.491	0.488	2.778	0.009
SDMT	.366	0.550	2.281	0.029
Stroop Lectura	3.018	0.092	2.403	0.022
Stroop Color	1.292	0.264	2.090	0.045
Stroop Interferència	.049	0.825	2.431	0.021
Fluència Semàntica	6.923	0.013	2.601 ^a	0.014
Índex Cognitiu	1.426	0.241	2.727	0.010
UCI (N=7)				
TMT-B	.026	0.873	2.177	0.037
QUEIXES COGNITIVES (N=12)				
HAD Ansietat	5.266	0.028	-2.172 ^a	0.047
HAD Depressió	.878	0.356	-2.817	0.008

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Complexa de Rey Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, escala Hospitalària Ansietat i Depressió. F, Test de Levene; t., Test Student; Sig., Significació; els valors indiquen diferències entre pacients amb símptomes i sense símptomes. N representa subjectes amb símptomes. La taula mostrava subtests amb menys de 0.05 que es van considerar estadísticament significatius. ^a s'assumeixen variàncies no iguals.

Els participants que presentaven diarrea van mostrar puntuacions més baixes en memòria visual diferida (p=0.045), memòria de treball (p=0.019) i memòria de treball complexa (p=0.043). Per als pacients que necessitaven atenció a la UCI, es van trobar puntuacions més baixes en funció executiva (p=0.037), mentre que els pacients que van requerir oxigenoteràpia van mostrar puntuacions més

baixes en memòria verbal ($p=0.030$), memòria visual ($p=0.005$), atenció ($p=0.002$), memòria de treball ($p=0.036$), memòria de treball complexa ($p=0.027$), en velocitat de processament ($p=0.035$, $p=0.029$), en funció executiva ($p=0.009$, $p=0.014$) i l'índex cognitiu global ($p=0.010$).

No es van observar diferències en les proves neuropsicològiques entre els pacients amb QCS i aquells que no en presentaven després de la infecció per COVID-19. No obstant això, el grup d'individus amb QCS van presentar puntuacions més elevades en els test d'ansietat i depressió ($p=0.047$, $p=0.008$ respectivament).

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
- 5. RESULTATS**
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II**
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

ESTUDI FASE AGUDA COVID-19 (II)

5.2. “Impact of COVID-19 infection on cognition and its association with neurological symptoms”

Aquesta segona investigació es va desprendre dels resultats obtinguts en l'estudi pilot. Es tracta d'un dels primers estudis en realitzar una valoració neuropsicològica exhaustiva ambulatoria i presencial en pacients en la fase aguda del COVID-19, evitant l'ús únic de test de cribratge neuropsicològic i avaluacions telefòniques, excloent subjectes d'edat avançada i amb malalties que poguessin causar un deteriorament neurocognitiu previ per tal de poder hipotetitzar una associació causal entre la infecció i els possibles dèficits observats.

5.2.1. Anàlisi estadístic

Les dades de la mostra i els resultats neurocognitius es van descriure assumint una distribució normal, coneixent el seu rendiment en mostres més grans i estandarditzats a la nostra població. Les puntuacions estandarditzades (puntuació T) per a diferents proves neurocognitives es van expressar en freqüències com a expressió de resultats patològics en aquells pacients amb puntuacions iguals o inferiors a 30 (corresponent a 2 DE o menys).

Es van realitzar proves inferencials per comparar el rendiment neurocognitiu segons altres característiques de la mostra de rellevància clínica. Les comparacions entre cohorts es van analitzar mitjançant l'anàlisi de la variància (ANOVA) i es va utilitzar la prova de Levene per assumir o no variacions iguals en grups d'anàlisi de comparació. Kruskal Wallis es va utilitzar quan la prova inferencial no seguia el requisit del nombre de pacients per al grup.

La mostra es va dividir segons la gravetat de la malaltia en quatre categories segons el requisit d'hospitalització, oxigenoteràpia i ingrés a la UCI. Es van crear quatre grups: No hospitalitzat (NH, n=21), hospitalitzat, sense UCI ni oxigenoteràpia (HOSP, n=42), hospitalitzat sense UCI però amb oxigenoteràpia (OXI, n=107) i UCI (UCI, n =31).

Pel que fa al deteriorament neuropsicològic, els grups es van dividir en; patològic quan les puntuacions T eren <30, rendiment inferior quan les puntuacions T estaven entre 30 i 39, normal-inferior quan les puntuacions T entre 40 i 49 i funcionament normal quan les puntuacions T >50.

Per correlacionar els símptomes neurològics de la malaltia en la fase aguda amb el possible efecte sobre la neurocognició, es va comparar la presència o absència dels principals símptomes: febre, cefalea, anòsmia, disgèusia, diarrea, fatiga, tos, afeció de la pell i miàlgies en el nivell neurocognitiu utilitzant la prova t de Student.

5.2.2. Característiques clíniques i demogràfiques

Es van incloure a l'estudi un total de 200 pacients. Les seves característiques demogràfiques i clíniques es descriuen a la taula 7.

Taula 7. Característiques clíniques i demogràfiques en funció de la severitat de la malaltia.

Característiques	NH Mitjana (DE)	HOSPI Mitjana (DE)	OXI Mitjana (DE)	UCI Mitjana (DE)
Edat, anys	44.29 (11.36)	49.26 (7.24)	49.70 (6.73)	50.23 (6.73)
Escolaritat, anys	14.38 (3.26)	14.12 (4.16)	12.76 (4.13)	12.58 (4.04)
Alta mèdica, dies	N/A	25.22 (8.19)	27.36 (7.42)	27.00 (8.85)
Hospitalització, dies	N/A	5.14 (2.41)	8.83 (4.25)	18.48 (8.72)
D-Dímer ng/mL	289.01 (150.42)	617.96 (314.42)	1166.74 (2316.54)	1945.87 (1695.57)
Ferritina ng/mL	110.23 (89.52)	698.35 (1013.03)	1248.27 (954.50)	1871.60 (1439.13)

Abreujacions: NH, No Hospitalitzats; HOSPI, Hospitalitzats; OXI, Hospitalitzats amb oxigen; UCI, Unitat de Cures Intensives; DE, Desviació estàndard; ng, nanogram; mL, mil·lilitre.

Un total de 85 subjectes eren dones (42.3%) amb una edat mitjana de 48.58 (DE: 8.4) anys i 116 homes (57.7%) amb una edat mitjana de 49.53 (DE: 7.3) anys ($t=0.847$, $p=0.398$). La mitjana d'anys d'educació era de 13.18 (DE: 4.07) [rang: 4-20]. La mitjana pel D-Dímer era 1655.32 (DE: 1833.06) [rang: 241.00-5568.00], els valors mitjans per la ferritina eren 955.07 (DE: 1258.47) [rang: 21.20-5498.70]. Els homes presentaven valors significativament més elevats en ferritina que les dones: mitjana 1595.49 (DE: 1174.58) vs. 645.29 (DE: 732.18), ($t=6.66$, $p=0.001$) però no en D-Dímer: mitjana 1183.86 (DE: 1636.62) vs. 1047.20 (DE: 1150.92), ($t=0.10$, $p=0.913$).

El D-Dímer estava incrementat en el grup UCI en relació al grup Hospitalització (ANOVA $F=4.18$ $p=0.017$ Scheffé Post Hoc Test $p=0.017$ HOSPI/IUCI). Els nivells de ferritina també estaven augmentats en el grup UCI en comparació als altres grups (ANOVA $F=10.73$ $p=0.011$ Scheffé Post Hoc Test for HOSP/UCI $p=0.001$, OXI/UCI $p=0.018$).

El símptoma més comú a l'inici de la malaltia va ser la febre (79 [39.5%]), seguit per la fatiga (39 [19.5%]), la tos [36 (18.0%)], la cefalea (31 [15.5%]) i les miàlgies (8 [4%]). Durant el curs de la infecció, 189 pacients (94.5%) van presentar febre, 184 (92%) fatiga, 163 (81.5%) tos, 147 (73.5%) dispnea, 142 (71%) cefalea, 129 (64.5%) miàlgies, 116 (58%) diarrea, 115 (57.5%) disgèusia, 106 (53%) anòsmia i 28 (14%) alteracions dermatològiques. 31 pacients (15.5%) van requerir ingrés a UCI i 138 (69%) van requerir oxigen.

El grup NH eren més joves (ANOVA $F=3.162$; $p=0.026$). No es van observar diferències en els anys d'educació (ANOVA $F=1.98$; $p=0.117$). Hi havia més dones al grup NH (70%) (χ^2 $p=0.001$), un 52% al grup HOSP, un 36% a OXI i un 29% a la UCI. Els dies d'hospitalització van ser més llargs en el grup d'UCI, però les diferències van ser significatives en els 3 grups hospitalitzats (ANOVA

F=75.13; p=0.001 Scheffé Post Hoc Test p=0.001 en tots els parells de comparació). No hi va haver diferències entre els grups segons la gravetat de la malaltia per a l'ansietat HAD (F=1.96; p=0.121) o la depressió HAD (F=1.15; p=0.330).

5.2.3. Resultats neuropsicològics

Les característiques neuropsicològiques de la mostra de 200 subjectes es descriuen a la taula 8. Les puntuacions de cada prova s'expressen en puntuació T. No es van observar diferències significatives en el rendiment de cap prova entre els quatre grups en funció de la gravetat de la malaltia (ANOVA F entre 0.04 i 2.34, p>0.5).

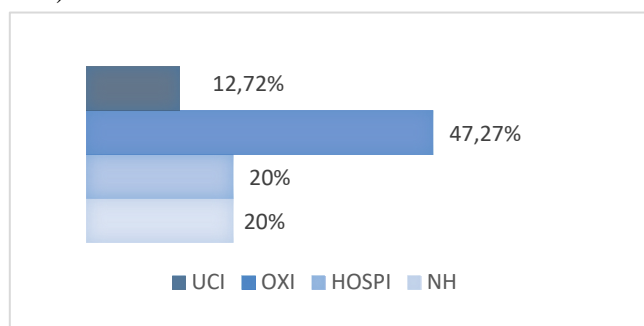
Taula 8. Resultats neuropsicològics en funció de la severitat de la malaltia.

Tests Neuropsicològics	NH	HOSPI	OXI	UCI
	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)	Mitjana (DE)
TAVEC-1	48.50 (9.33)	46.66 (7.54)	45.70 (9.12)	45.48 (8.88)
TAVECTotal	52.50 (7.86)	50.71 (6.76)	50.84 (8.14)	47.74 (7.62)
TAVEC-B	43.00 (8.01)	47.38 (9.12)	44.39 (7.79)	44.83 (9.26)
TAVEC-RI	51.00 (8.52)	49.52 (8.24)	49.43 (9.09)	49.03 (9.78)
TAVEC-RIPS	53.00 (9.23)	49.04 (8.49)	50.46 (10.31)	49.66 (8.50)
TAVEC-DIF	51.00 (8.52)	49.76 (8.69)	51.21(10.96)	49.35 (10.93)
TAVEC-DIFPS	51.50 (7.45)	50.00 (9.37)	51.30(10.28)	50.00 (12.38)
TAVEC-REC.	52.50 (7.86)	52.61 (8.57)	52.99 (7.79)	52.66 (7.84)
WMS-Record Immediat	46.12 (6.85)	47.20 (7.65)	47.10 (6.89)	45.16 (7.38)
WMS-Diferit	48.62 (7.96)	49.94 (7.87)	48.57 (7.64)	48.54 (6.44)
Dígits Directes	48.87 (7.71)	48.33 (6.33)	47.83 (7.41)	46.04 (7.03)
Dígits Inversos	50.25 (5.89)	47.85 (7.62)	47.33 (6.83)	47.50 (5.88)
Lletres&Números	46.00 (7.18)	46.25 (5.66)	46.69 (7.37)	44.67 (5.69)
Trail Making Test - A	46.50 (8.67)	47.02 (8.13)	46.44 (8.46)	45.80 (7.53)
Trail Making Test - B	44.87 (6.95)	43.98 (7.15)	43.42 (7.62)	42.32 (7.11)
Symbol Digit Modalities Test	44.37 (6.92)	43.86 (7.09)	43.27 (6.66)	43.22 (5.33)
Stroop Lectura	43.12 (8.18)	46.13 (7.39)	44.83 (7.76)	44.35 (7.41)
Stroop Color	41.87 (6.87)	44.16 (7.17)	44.32 (6.25)	43.16 (6.39)
Stroop Interferència	42.75 (7.90)	45.00 (7.94)	44.33 (7.35)	44.08 (7.49)
Fluència Semàntica	47.50 (5.38)	49.40 (5.99)	47.68 (8.71)	46.93 (7.57)
Fluència fonètica	44.00 (6.55)	44.64 (6.28)	43.31 (6.76)	43.06 (6.94)
FCRO còpia	58.00 (9.34)	53.72 (12.65)	52.34 (9.68)	50.80 (8.85)
Boston Naming Test	47.37 (9.88)	47.08 (7.52)	47.00 (7.85)	45.16 (6.18)
HAD Ansietat	9.05 (4.17)	6.69 (4.66)	6.65 (4.25)	6.45 (3.75)
HAD Depressió	6.05 (4.48)	4.57 (4.00)	4.49 (3.80)	4.10 (3.39)

Abreviacions: NH, No Hospitalitzats; HOSPI, Hospitalitzats; OXI, Hospitalitzats amb oxigen; UCI, Unitat de Cures Intensives; DE, Desviació estàndard; TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Immediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Immediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV; FCRO, Figura Compleja de Rey Osterrieth; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió. Puntuacions expressades en nota T.

Del total de la mostra, 55 pacients (27.5%) van informar queixes cognitives subjectives. El 20% es trobaven en el grup NH i HOSP, seguit d'OXI amb un 47.27% i finalment el grup d'UCI amb menys

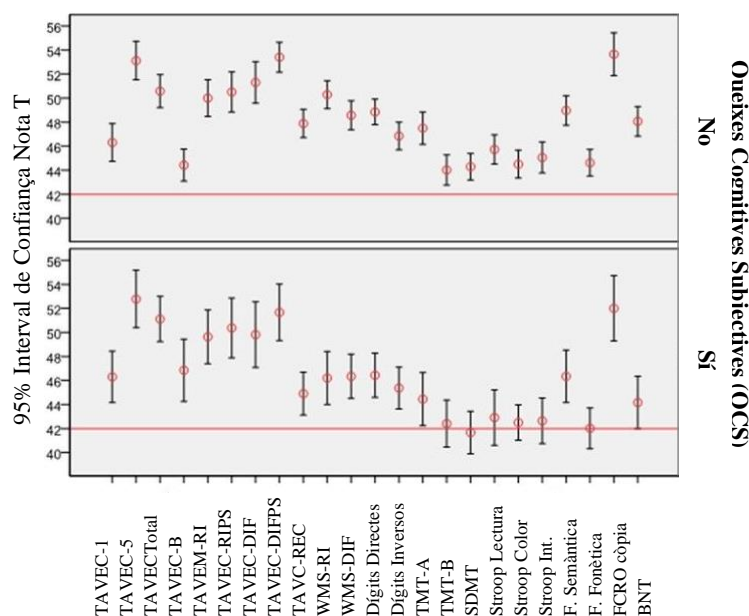
percentatge de QCS amb un 12.72%, sent només el grup OXI estadísticament diferent de la resta de grups ($\chi^2=8.54$ $p=0.036$). El 20.7% dels pacients que van informar QCS eren homes i el 36.9% dones ($\chi^2: 6.42$, $p=0.011$).



Abreviacions: UCI, Unitat de Cures Intensives; OXI, Hospitalitzat amb oxigen; HOSPI, Hospitalitzat sense oxigen; NH, no hospitalitzat.

Figura 7. Queixes cognitives en funció de la severitat de la malaltia.

Els subjectes amb QCS no van mostrar diferències en cap prova neurocognitiva quan es va considerar la severitat de la malaltia ($p > 0.05$ per a Kruskal Wallis en totes les comparacions), tot i que s'observa un rendiment lleugerament inferior en el grup amb queixes. La figura 8 mostra el rendiment neurocognitiu segons queixes cognitives subjectives.



Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale -IV record immediat; WMS-DIF, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale -IV record diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test, Int, Interferència; F, fluència; FCRO, Figura Compleja de Rey Osterrieth; BNT, Boston Naming Test.

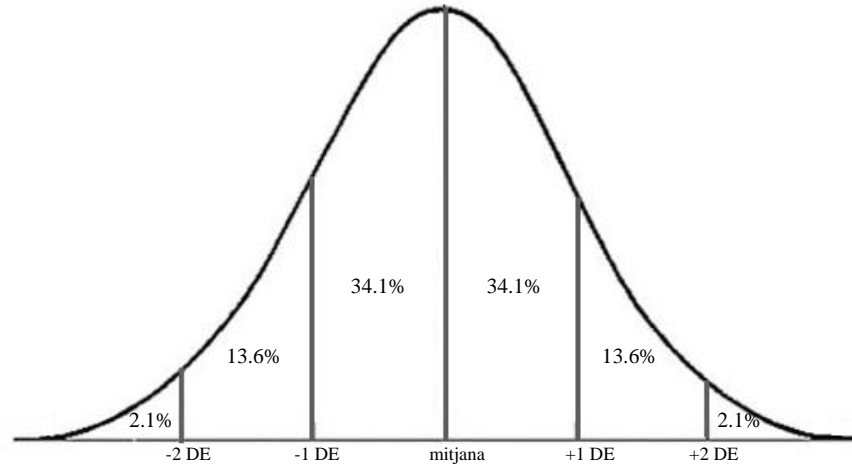
Figura 8. Rendiment neurocognitiu associat a queixes cognitives.

Tot i que no es van observar diferències estadísticament significatives en ansietat i depressió, els subjectes amb QCS van mostrar puntuacions més elevades en ambdues escales en comparació als individus sense QCS: HAD-A: 10.07 (DE: 3.99) vs. 5.66 (DE: 3.75) i en HAD-D: 7.71 (DE: 3.79) vs. 3.42 (DE: 3.42), respectivament.

Un 31% dels subjectes que no presentaven queixes cognitives obtenien puntuacions per sobre el punt de tall en l'escala d'ansietat, mentre que en el grup amb QCS un 72% dels individus es situava amb puntuacions per sobre el punt de tall ($\chi^2=27.35$, $p=0.001$). Pel que fa a l'escala de depressió, l'11% dels subjectes sense queixes tenien puntuacions per sobre de la puntuació de tall, mentre que el grup amb QCS tenia un 52% dels subjectes ($\chi^2=37.85$, $p=0.001$).

La figura 9 mostra la corba dels subjectes seguint la distribució normal. La taula 9 mostra el percentatge de subjectes per a cada subtest neurocognitiu per a tota la mostra i dividit en grups (queixes cognitives subjectives vs. no queixes) i per a cadascuna de les classificacions en funció del rendiment neuropsicològic (desviació estàndard per sota de la mitjana). Hi ha una tendència a un nombre més gran d'individus en la primera i la segona desviació estàndard per a subtests que mesuren capacitat d'aprenentatge, velocitat de processament, atenció, memòria de treball i funció executiva (TAVEC-1, TAVEC-B, WMS-IMR, WMS-DIF, SDMT, TMT-A, Stroop, dígit directes i inversos, lletres i números, fluïdesa semàntica i fonètica) [veure percentatges marcats en vermell a la taula 9]. No hi ha diferències en percentatges entre pacients amb o sense QCS.

Figura 9 i taula 9. Percentatge de subjectes seguint la distribució normal per cada subtest neuropsicològic.



DE	[-3 a -2]	[-2 a -1]	-1	+1	[+1 a +2]	[+2 a +3]
TAVEC-1						
Tota la mostra	2.75%	5.50%	39.75%	23.00%	7.50%	1.50%
Sense queixes	3.45%	25.50%	38.60%	22.75%	7.90%	1.70%
Queixes cognitives subjectives	0.90%	25.45%	42.75%	23.65%	6.35%	0.90%
TAVEC-5						
Tota la mostra	2.00%	9.75%	26.75%	36.75%	21.25%	3.50%
Sense queixes	2.40%	9.65%	26.90%	36.20%	20.70%	4.15%
Queixes cognitives subjectives	0.90%	10.00%	26.35%	38.15%	22.70%	1.80%
TAVECTotal						
Tota la mostra	1.50%	10.25%	35.00%	39.00%	13.50%	0.75%
Sense queixes	2.05%	11.00%	34.10%	38.25%	13.80%	0.70%
Queixes cognitives subjectives	0.00%	8.20%	37.30%	40.90%	12.70%	0.90%
TAVEC-B						
Tota la mostra	4.25%	27.25%	40.50%	22.25%	1.50%	0.75%
Sense queixes	4.85%	27.95%	41.40%	21.70%	3.75%	0.35%
Queixes cognitives subjectives	2.75%	25.50%	37.30%	22.75%	10.00%	1.80%
TAVEC-Record Immediat						
Tota la mostra	2.25%	15.50%	33.25%	46.75%	14.50%	1.00%
Sense queixes	2.75%	15.50%	32.75%	32.10%	13.50%	1.40%
Queixes cognitives subjectives	0.90%	15.45%	34.55%	34.55%	14.55%	0.00%
TAVEC-RIPS						
Tota la mostra	3.50%	12.55%	31.40%	34.90%	15.05%	2.50%
Sense queixes	4.15%	12.50%	30.25%	35.10%	15.65%	2.45%
Queixes cognitives subjectives	1.80%	12.70%	34.55%	34.55%	13.65%	2.75%
TAVEC-Diferit						
Tota la mostra	2.25%	16.00%	27.75%	30.75%	19.25%	2.50%
Sense queixes	3.45%	14.85%	26.90%	32.05%	19.65%	3.10%
Queixes cognitives subjectives	0.90%	20.90%	30.00%	27.25%	19.05%	1.80%
TAVEC-DIFPS						
Tota la mostra	4.25%	12.25%	28.00%	34.75%	17.75%	3.00%
Sense queixes	4.85%	11.75%	26.55%	34.80%	18.60%	3.45%
Queixes cognitives subjectives	2.75%	13.65%	31.80%	34.55%	15.45%	1.80%
TAVEC-Reconeixement						
Tota la mostra	1.50%	7.05%	25.40%	42.45%	23.10%	0.00%
Sense queixes	1.05%	6.95%	25.00%	43.05%	23.95%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	2.75%	6.35%	26.35%	40.90%	20.90%	0.00%
WMS-Record Immediat						
Tota la mostra	1.25%	19.75%	43.25%	35.00%	0.75%	0.00%
Sense queixes	1.40%	17.95%	39.35%	40.00%	1.40%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	0.90%	24.55%	53.60%	19.95%	0.90%	0.00%

WMS-Diferit						
Tota la mostra	0.75%	12.50%	41.75%	39.50%	5.50%	0.00%
Sense queixes	0.00%	8.95%	42.05%	42.25%	6.55%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	2.70%	21.75%	40.80%	31.75%	2.70%	0.00%
Dígits Directes						
Tota la mostra	0.50%	11.25%	50.75%	34.50%	3.00%	0.00%
Sense queixes	0.70%	10.30%	47.20%	38.35%	3.45%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	0.00%	13.65%	60.05%	24.50%	1.80%	0.00%
Dígits Inversos						
Tota la mostra	1.50%	9.25%	50.75%	35.50%	3.00%	0.00%
Sense queixes	1.05%	8.70%	48.30%	38.50%	3.45%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	2.75%	10.9%	57.25%	27.30%	1.80%	0.00%
Lletres&Números						
Tota la mostra	1.25%	12.50%	62.60%	21.80%	3.00%	0.00%
Sense queixes	1.05%	12.20%	61.10%	20.50%	5.25%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	1.80%	11.60%	64.45%	16.45%	1.80%	0.00%
Trial Making Test A						
Tota la mostra	7.00%	16.75%	49.50%	23.75%	6.00%	0.00%
Sense queixes	3.10%	14.50%	48.60%	26.30%	7.60%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	4.55%	22.80%	51.80%	17.35%	3.60%	0.00%
Trial Making Test B						
Tota la mostra	4.40%	27.30%	49.30%	18.05%	1.25%	0.00%
Sense queixes	3.85%	25.15%	50.05%	19.10%	1.75%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	5.55%	32.50%	47.25%	14.90%	0.00%	0.00%
Symbol Digit Modalities Test						
Tota la mostra	3.00%	24.25%	59.00%	12.25%	1.00%	0.00%
Sense queixes	3.45%	17.90%	62.70%	15.95%	0.00%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	1.80%	42.65%	49.10%	4.55%	1.80%	0.00%
Stroop Lectura						
Tota la mostra	2.50%	23.05%	49.15%	23.55%	1.75%	0.00%
Sense queixes	2.35%	17.70%	52.45%	32.60%	1.05%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	2.75%	37.30%	40.00%	16.30%	3.60%	0.00%
Stroop Color						
Tota la mostra	3.00%	24.25%	58.35%	14.30%	1.00%	0.00%
Sense queixes	3.45%	21.70%	57.40%	17.15%	1.40%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	0.90%	30.95%	60.90%	7.25%	0.00%	0.00%
Stroop Interferència						
Tota la mostra	3.55%	22.30%	47.25%	25.25%	0.75%	0.00%
Sense queixes	3.50%	20.65%	44.45%	30.45%	1.05%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	3.65%	30.00%	54.55%	11.70%	0.00%	0.00%
Fluència Semàntica						
Tota la mostra	2.50%	11.75%	46.25%	34.00%	5.00%	0.25%
Sense queixes	1.75%	6.95%	44.10%	37.55%	4.85%	0.35%
Queixes cognitives subjectives	4.50%	13.65%	51.75%	24.60%	5.40%	0.00%
Fluència Fonètica						
Tota la mostra	3.00%	25.00%	55.75%	14.25%	0.75%	0.00%
Sense queixes	2.75%	23.75%	55.15%	16.95%	1.40%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	3.60%	31.85%	57.35%	7.20%	0.00%	0.00%
FCRO còpia						
Tota la mostra	1.00%	5.00%	41.25%	19.25%	33.50%	0.00%
Sense queixes	1.40%	3.50%	40.00%	20.80%	34.50%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	0.00%	9.10%	44.50%	15.45%	30.90%	0.00%
Boston Naming Test						
Tota la mostra	1.75%	15.25%	52.25%	27.25%	3.50%	0.00%
Sense queixes	1.40%	10.80%	54.11%	29.60%	4.20%	0.00%
Queixes cognitives subjectives	2.75%	27.40%	47.20%	20.95%	1.80%	0.00%

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-5, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 5; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; WMS, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale – IV; FCRO, Figura Compleja de Rey Osterrieth.

La taula 10 mostra les diferències estadísticament significatives per a cada subtest en relació als símptomes clínics. Els subjectes amb símptomes neurològics com anòsmia, disgèusia i cefalea van tenir pitjor rendiment en proves de velocitat de processament, atenció i memòria de treball en comparació als subjectes sense aquests símptomes. Els pacients amb fatiga obtenien puntuacions més elevades en ansietat i depressió però no es van observar diferències estadísticament significatives en els subtests neuropsicològics.

Taula 10. Relació entre resultats neuropsicològics i símptomes clínics.

Tests NPS/ SÍMPTOMES	ANÒSMIA* (N=106)	DISGÈUSIA* (N=115)	CEFALEA* (N=142)	FATIGA* (N=184)	TOS (N=163)	MIÀLGIES (N=129)	FEBRE (N=189)	DIARREA (N=116)
TAVEC-1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVECTotal	NS	NS	p=0.035 t=2.12	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-B	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-RI	NS	NS	p=0.001 t=3.33	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-RIPS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-DIF	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVECDIFPS	NS	NS	p=0.031 t=2.17	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-REC.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
WMS-RI	NS	NS	p=0.033 t=2.15	NS	NS	NS	NS	NS
WMS-Diferit	NS	NS	p=0.005 t=2.86	NS	NS	NS	NS	NS
Dígits Directes	NS	NS	p=0.004 t=2.92	NS	NS	NS	NS	NS
Dígits Inversos	p=0.024 t=2.27	p=0.007 t=2.73	p=0.025 t=2.25	NS	NS	NS	NS	NS
Lletres i Números	p=0.028 t=2.20	p=0.033 t=2.14	p=0.001 t=3.27	NS	NS	NS	NS	NS
Trail Making Test A	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Trail Making Test B	p=0.006 t=2.78	p=0.007 t=2.74	p=0.013 t=2.50	NS	NS	NS	NS	NS
Symbol Digit Modalities Test	p=0.001 t=3.22	p=0.006 t=2.77	p=0.013 t=2.51	NS	NS	NS	NS	NS
Stroop Lectura	p=0.022 t=2.30	p=0.003 t=2.35	p=0.001 t=3.36	NS	NS	NS	NS	NS
Stroop Color	p=0.001 t=3.24	p=0.003 t=3.01	p=0.002 t=3.11	NS	NS	NS	NS	NS
Stroop Interferència	p=0.038 t=2.08	NS	p=0.004 t=2.89	NS	NS	NS	NS	NS
Fluència Semàntica	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Fluència Fonètica	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
FCRO còpia	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Boston Naming Test	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HAD-Ansietat	NS	NS	NS	p=0.002 t=3.12	NS	NS	NS	NS
HAD-Depressió	NS	NS	NS	p=0.001 t=3.16	NS	NS	NS	NS

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-IV Record Inmediat; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; HAD: Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió; NPS, Neuropsicològics; *símptomes amb associació cognitiva i/o emocional; NS: No significatiu.

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
- 5. RESULTATS**
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III**
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

ESTUDI LONG-COVID-19 (III)

5.3. “Long Neurocognitive and Neuropsychiatric Sequelae in post-COVID-19 infection”

Aquest tercer estudi està dissenyat seguint l'esquema anterior però aplicat a la fase *long-COVID-19*. Es va analitzar el rendiment neurocognitiu en funció de la severitat de la malaltia, les queixes cognitives i els símptomes clínics als 6 mesos després d'haver patit la infecció.

5.3.1. Anàlisi estadístic

En un primer nivell d'anàlisi es van obtenir les dades descriptives de la mostra segons els grups de severitat creats en el primer estudi (NH, HOSPI, OXI, UCI), en funció de les QCS, els símptomes inicials i els símptomes persistents als 6 mesos. Per les diferents variables d'estudi s'ha comprovat l'adequació a la normalitat.

En el següent nivell es van realitzar proves inferencials on es van comparar les diferents variables d'estudi entre els grups. Per fer-ho es van utilitzar proves de comparació de mitjanes per dades independents (entre els grups d'estudi). Per les dades que segueixen la Llei Normal i que complien la condició d'homogeneïtat de variància es va utilitzar la *t* de Student quan les comparacions eren entre dues categories i l'ANOVA quan eren més de dues. Per comparar l'homogeneïtat de variància es va utilitzar la *F* de Levene per la *t* de Student i per l'ANOVA. Els contrastos "post-hoc" de l'ANOVA es van realitzar mitjançant la prova Scheffé. Per la comparació de mitjanes de les variables que no segueixen la Llei Normal o amb un número de subjectes inferior a 30, es va utilitzar la prova de rangs de Kruskal-Wallis i U de Mann-Whitney. Finalment, per la comparació entre proporcions es va utilitzar la prova Chi quadrat.

5.3.2. Característiques clíniques de la mostra

Un total de 108 participants formaven la mostra, dels quals 64 eren homes (59.25%) i 44 dones (40.75%), amb una mitjana d'edat de 49.10 anys (DE: 7.67).

Dels 108 individus, 70 (64.81%) no presentaven queixes cognitives i 38 (35.18%) sí. No es van observar diferències en quant a la severitat de la malaltia entre els dos grups (χ^2 : 2.192, $p=0.534$).

Taula 11. Distribució de pacients en funció de la severitat de la malaltia i les queixes cognitives.

QCS/Grup Severitat	NH	HOSPI	OXI	UCI
Sense Queixes Cognitives (N=70)	N=7 (10%)	N=16 (22.9%)	N=33 (47.1%)	N=14 (20%)
Amb Queixes Cognitives (N = 38)	N=3 (7.9%)	N=5 (13.2%)	N=23 (60.5%)	N=7 (18.4%)

Abreviacions: NH, No hospitalitzat; HOSPI, Hospitalitzat sense oxigen; OXI, Hospitalitzat amb oxigen; UCI, unitat de cures intensives. QCS: Queixes Cognitives Subjectives.

En quant a la persistència de símptomes als 6 mesos: 2 subjectes (1.85%) presentaven tos, 3 (2.77%) disgèusia, 5 (4.6%) anòsmia, 8 (7.40%) miàlgies, 17 (15.74%) cefalea, 17 (15.74%) dispnea i 42 (38.88%) fatiga. Considerant l'ansietat i la depressió com a símptomes neuropsiquiàtrics persistents (puntuacions en l'escala HAD per sobre el punt de tall), 49 pacients (45.3%) presentaven ansietat i 38 (35.18%) depressió.

Taula 12. Distribució del símptoma persistent en funció de la severitat de la malaltia.

Síntoma Persistent	NH (N=10)	HOSPI (N=21)	OXI (N=56)	UCI (N=21)
Tos	0	0	1	1
Disgèusia	0	1	1	1
Anòsmia	0	1	2	2
Miàlgies	0	2	5	1
Cefalea	2	4	8	3
Dispnea	1	1	10	5
Fatiga	3	8	19	12
Ansietat	5	8	27	9
Depressió	3	6	21	8

Abreviacions: NH, no hospitalitzat; HOSPI, Hospitalitzat sense oxigen; OXI, Hospitalitzat amb oxigen; UCI, unitat de cures intensives.

Es van observar diferències estadísticament significatives en quant al sexe en relació als símptomes persistents: un 34.4% d'homes presentaven algun símptoma persistent en front a un 59.1% de dones als 6 mesos (Chi^2 : 6.45, $p=0.011$). També es van observar diferències a nivell de gènere en les queixes cognitives, essent més freqüentment reportades per les dones en un 45.5% en front al 28.1% d'homes (Chi^2 : 3.43, $p=0.05$).

De la mateixa manera, es van observar diferències estadísticament significatives en relació a la queixa cognitiva i la persistència de símptomes, essent més freqüents les queixes cognitives en el grup amb símptomes persistents (Chi^2 : 24.66, $p= 0.001$).

Taula 13. Associació entre queixes cognitives i persistència de símptomes.

	Sense Síntomes Persistents	Amb Síntomes Persistents
Sense Queixes Cognitives (N=70)	73.2 %	26.8%
Amb Queixes Cognitives (N = 38)	23.7%	76.3%

El 76.31% dels individus amb queixes cognitives presentaven ansietat persistent i el 63.15% depressió persistent. El 64.28% de pacients amb fatiga presentava ansietat persistent i el 54.76% depressió. El 82.35% de pacients amb cefalea persistent presentava ansietat i el 70.58% depressió. Dels pacients amb dispnea, el 76.47% presentaven ansietat i el 64.70% depressió.

Als 6 mesos de la infecció per COVID-19 hi havia un total de 29 subjectes que presentaven queixes cognitives associades a algun símptoma persistent. La tos i la disgèusia en un 6.9%, l'anòsmia en un 10.3%, les miàlgies en un 17.2% i els tres símptomes més freqüents amb queixa cognitiva associada van ser la dispnea en un 41.4%, la cefalea en un 48.3% i la fatiga com a símptoma principal associat a la queixa cognitiva en un 96.6%.

5.3.3. Resultats neuropsicològics

La següent taula mostra el rendiment mig per tots els pacients en la valoració neuropsicològica als 6 mesos (N=108). Les puntuacions estan expressades en nota T.

Taula 14. Rendiment neuropsicològic als 6 mesos per tota la mostra en estudi.

Tests Neuropsicològics	Mitjana Nota T 6 mesos (DE)
TAVEC-1	51.49 (9.29)
TAVECTotal	54.35 (9.40)
TAVEC-B	45.92 (7.97)
TAVEC-RI	54.25 (10.15)
TAVEC-RIPS	55.27 (10.08)
TAVEC-DIF	53.92 (10.79)
TAVEC-DIFPS	54.67 (10.12)
TAVEC-REC.	54.95 (6.66)
WMS-RI	48.71 (7.12)
WMS-DIF	51.49 (6.72)
Dígits Directes	47.93 (7.13)
Dígits Inversos	49.05 (5.89)
Lletres i Números	46.36 (6.33)
TMT-A	47.36 (8.68)
TMT-B	43.99 (8.43)
SDMT	44.23 (6.71)
Stroop Lectura	44.08 (7.63)
Stroop Color	43.75 (6.65)
Stroop Interferència	43.89 (8.14)
Fluència Semàntica	48.68 (8.24)
Fluència Fonètica	44.76 (6.89)
FCRO còpia	52.63 (9.56)
BNT	48.34 (8.81)

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-IV Record Inmediat; WMS-DIF, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; DE, desviació estàndard.

5.3.3.1. Resultats neuropsicològics en funció de la severitat de la malaltia

La taula 15 mostra el rendiment mig en els diferents subtests neuropsicològics en funció de la severitat de la malaltia. Les puntuacions estan expressades en nota T.

No es van observar diferències significatives en les valoracions a 6 mesos entre grups tenint en compte la severitat de la malaltia (ANOVA F entre 0.14 i 3.11; $p > 0.05$).

Taula 15. Rendiment neuropsicològic als 6 mesos en funció de la severitat de la malaltia.

Tests Neuropsicològics	NH (N=10)	HOSPI (N=21)	OXI (N=56)	UCI (N=21)
	Mitjana nota T 6 mesos (DE)	Mitjana nota T 6 mesos (DE)	Mitjana nota T 6 mesos (DE)	Mitjana nota T 6 mesos (DE)
TAVEC-1	53.33 (8.66)	54.28 (9.25)	50.90 (9.67)	49.04 (8.30)
TAVECTotal	58.88 (10.54)	56.66 (9.12)	53.57 (9.42)	51.90 (8.72)
TAVEC-B	45.55 (8.81)	50.95 (7.68)	43.92 (6.51)	46.19 (9.73)
TAVEC-RI	56.66 (7.07)	55.71 (10.28)	53.39 (10.66)	53.80 (10.23)
TAVEC-RIPS	58.88 (6.00)	53.80 (8.04)	54.82 (11.75)	56.19 (8.64)
TAVEC-DIF	55.55 (5.27)	56.00 (7.53)	53.39 (12.68)	52.38 (9.95)
TAVEC-DIFPS	57.77 (4.40)	55.00 (6.88)	54.28 (11.88)	53.80 (9.73)
TAVEC-REC.	55.55 (7.26)	51.50 (7.45)	55.63 (6.60)	56.00 (5.02)
WMS-RI	49.72 (8.23)	48.92 (8.38)	48.77 (6.64)	48.21 (7.03)
WMS-DIF	51.11 (9.10)	53.21 (7.50)	51.44 (6.36)	50.00 (5.91)
Dígits Directes	50.00 (6.49)	48.21 (6.38)	47.48 (7.79)	47.73 (6.65)
Dígits Inversos	51.11 (6.97)	49.28 (5.65)	49.06 (5.96)	47.97 (5.78)
Lletres i Números	46.38 (3.56)	45.35 (5.93)	47.00 (7.22)	45.59 (5.29)
TMT-A	47.77 (5.06)	48.57 (7.76)	47.36 (9.64)	45.83 (8.52)
TMT-B	44.16 (4.67)	46.66 (8.19)	42.90 (9.49)	44.04 (7.00)
SDMT	44.44 (4.10)	44.52 (5.73)	44.41 (7.22)	43.69 (7.40)
Stroop Lectura	43.88 (6.13)	45.35 (7.83)	44.40 (8.03)	41.78 (6.98)
Stroop Color	42.22 (6.54)	44.88 (6.34)	43.87 (7.26)	42.87 (5.51)
Stroop Interferència	42.77 (7.75)	46.42 (7.00)	44.27 (7.87)	40.62 (9.69)
Fluència Semàntica	47.50 (5.15)	48.80 (6.73)	49.60 (8.97)	45.83 (7.83)
Fluència Fonètica	45.00 (3.95)	44.52 (6.45)	45.00 (7.16)	43.33 (6.48)
FCRO còpia	57.44 (9.42)	55.00 (10.42)	51.65 (9.58)	50.95 (8.38)
BNT	50.77 (9.86)	47.59 (7.48)	48.48 (9.53)	47.38 (8.04)

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-IV Record Inmediat; WMS-DIF, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; DE, desviació estàndard; N, mida de la mostra; NH, No Hospitalitzats; HOSPI, Hospitalitzats; OXI, Hospitalitzats amb oxigen; UCI, Unitat de Cures Intensives.

5.3.3.2. Resultats neuropsicològics en funció de les queixes cognitives.

Es va dividir la mostra en funció dels subjectes que presentaven queixes cognitives (N=38) i els que no (N=70). En la següent taula es pot observar el rendiment neuropsicològic mig en els diferents subtests en funció de les QCS. Les puntuacions estan expressades en nota T.

Taula 16. Rendiment neuropsicològic als 6 mesos en funció de les queixes cognitives subjectives.

Tests Neuropsicològics	Sense QCS (N=70)	Amb QCS (N=38)
	Mitjana nota T 6 mesos (DE)	Mitjana nota T 6 mesos (DE)
TAVEC-1	52.17 (9.05)	46.57 (9.66)
TAVECTotal	58.97 (8.13)	49.21 (8.18)
TAVEC-B	45.71 (8.43)	46.57 (8.78)
TAVEC-RI	56.57 (9.15)	47.63 (10.80)
TAVEC-RIPS	56.85 (9.56)	48.42 (10.27)
TAVEC-DIF	56.14 (9.21)	49.21 (11.71)
TAVEC-DIFPS	56.14 (9.52)	47.10 (11.36)
TAVEC-REC.	56.23 (5.45)	50.52 (9.57)
WMS-RI	49.81 (6.72)	44.60 (6.24)
WMS-DIF	52.38 (6.71)	45.72 (7.25)
Dígits Directes	49.37 (6.76)	45.78 (6.31)
Dígits Inversos	48.92 (5.78)	45.72 (7.18)
Lletres i Núm.	46.89 (6.68)	43.94 (5.12)
TMT-A	48.46 (8.62)	45.46 (7.16)
TMT-B	44.73 (8.96)	42.63 (7.26)
SDMT	44.85 (7.12)	41.77 (5.38)
Stroop Lectura	46.01 (7.57)	42.30 (7.15)
Stroop Color	44.77 (6.74)	43.48 (4.66)
Stroop Int.	44.37 (8.88)	44.01 (5.11)
Fluència Sem.	49.97 (8.32)	46.64 (6.65)
Fluència Fon.	45.17 (7.08)	42.82 (6.21)
FCRO còpia	53.00 (9.39)	51.05 (9.59)
BNT	48.67 (9.19)	45.78 (7.33)

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-IV Record Inmediat; WMS-DIF, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale-IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; DE, desviació estàndard; N, mida de la mostra; QCS, Queixes Cognitives Subjectives.

En la comparació als 6 mesos entre ambdós grups s'observen diferències significatives únicament en el TAVEC-B, amb un millor rendiment en el grup amb QCS (PD TAVEC-B: 6.19 vs. 5.11) (t: -3.36; p=0.001) i majors ratis d'ansietat (HAD-A: 9.76 vs. 6.26) (t: -4.15; p=0.001) i de depressió (HAD-D: 6.97 vs. 4.10) (t: -3.47; p=0.001).

5.3.3.3. Resultats neuropsicològics en funció dels símptomes clínics

5.3.3.3.1. Resultats neuropsicològics en funció del símptoma inicial

Considerant els resultats del nostre estudi transversal on es va observar una associació entre el símptoma neurològic inicial i un pitjor rendiment neuropsicològic, s'ha estudiat si existeix una relació entre haver presentat un d'aquests símptomes a l'inici de la malaltia amb un pitjor rendiment neuropsicològic als 6 mesos, comparat amb els que no van presentar aquest símptoma (independentment de la persistència del símptoma als 6 mesos).

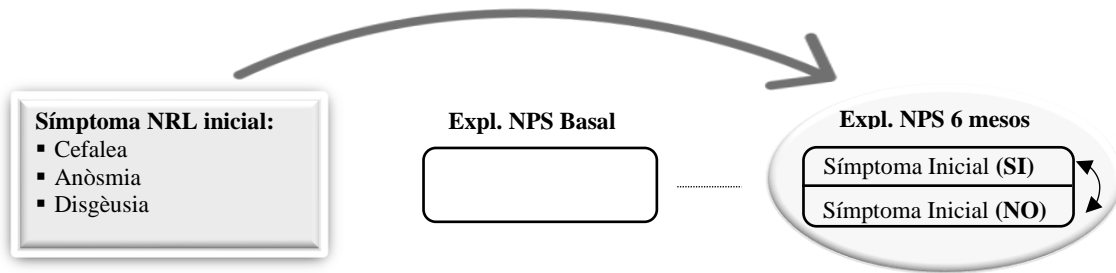


Figura 10. Representació de l'anàlisi neuropsicològic en funció del símptoma neurològic inicial

Pels pacients amb **cefalea inicial** (N=75), no s'han observat diferències estadísticament significatives en el rendiment neuropsicològic als 6 mesos envers els que no havien presentat aquest símptoma a l'inici de la malaltia ($p > 0.05$).

Pels pacients amb **anòsmia inicial** (N=54), no s'han observat diferències estadísticament significatives en el rendiment neuropsicològic al 6 mesos envers els que no havien presentat aquest símptoma a l'inici de la malaltia ($p > 0.05$).

Pels pacients amb **disgèusia inicial** (N=58), s'han observat diferències estadísticament significatives als 6 mesos, amb un pitjor rendiment pels pacients que havien presentat aquest símptoma en: TAVEC-1 amb una mitjana de 7.28 (DE: 1.58) vs. 8.00 (DE: 2.14) (ANOVA F: 2.56, $p = 0.047$); WMS-RI amb una mitjana de 35.34 (DE: 5.49) vs. 37.49 (DE: 4.53) (ANOVA F: 4.42, $p = 0.037$); Lletres i Números amb una mitjana de 9.26 (DE: 2.35) vs. 10.39 (DE: 2.18) (ANOVA F: 0.78, $p = 0.012$) i en BNT amb una mitjana de 50.36 (DE: 7.18) vs. 53.06 (DE: 4.98) (ANOVA F: 4.79, $p = 0.024$).

5.3.3.3.2. Resultats neuropsicològics en funció del símptoma persistent

Pels símptomes persistents més freqüents (dispnea, cefalea, fatiga, ansietat i depressió), s'ha estudiat si existeixen diferències significatives en el rendiment cognitiu entre els pacients que presenten aquell símptoma versus els que no.

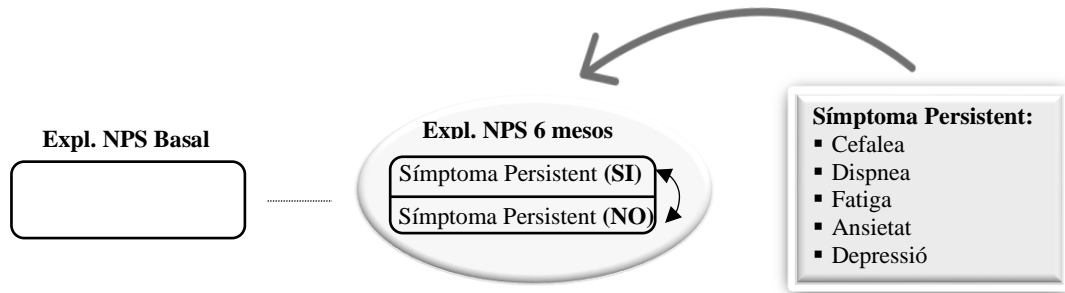


Figura 11. Representació de l'anàlisi neuropsicològic en funció del símptoma persistent

La **dispnea persistent** està associada a major ansietat, amb una mitjana de 10.35 (DE: 4.56) vs. 6.88 (DE: 4.23) ($t=-3.00$, $p=0.003$) i major depressió amb una mitjana de 7.65 (DE: 4.32) vs. 4.56 (DE: 4.12) ($t=-2.81$, $p=0.006$). No s'han observat diferències significatives en el rendiment neurocognitiu entre els pacients amb i sense dispnea persistent.

La **cefalea persistent** està associada a major ansietat, amb una mitjana de 10.65 (DE: 3.63) vs. 6.82 punts (DE: 4.34) ($t=-3.40$, $p=0.001$) i de depressió amb una mitjana de 8.06 (4.40) vs. 4.48 (DE: 4.04) ($t=-3.30$, $p=0.001$). No s'han observat diferències estadísticament significatives en el rendiment neurocognitiu entre els pacients amb i sense cefalea persistent.

La **fatiga persistent (FP)** està associada a un rendiment neuropsicològic inferior en comparació als pacients sense aquesta simptomatologia en proves de memòria visual, atenció, memòria de treball complexa, flexibilitat cognitiva, velocitat de processament i llenguatge i puntuacions més elevades en ansietat i depressió. Les puntuacions per les proves amb canvis estadísticament significatius es representen a la taula 17. No s'han observat diferències en quant als valors de ferritina ($t=0.817$, $p=0.41$) ni D-Dímer ($t=1.40$, $p=0.16$) a l'inici de la malaltia pels pacients amb FP.

L'**ansietat persistent (AP)** està associada a un rendiment neuropsicològic inferior a aquells individus sense aquesta simptomatologia en la majoria d'àrees neurocognitives avaluades. Les puntuacions per les proves amb canvis estadísticament significatius es representen a la taula 17.

La **depressió persistent (DP)** està associada a un rendiment neuropsicològic inferior en tots els subtests administrats excepte en TAVEC-B i dígitos inversos. Les puntuacions per les proves amb canvis estadísticament significatius es representen a la taula 17.

Taula 17. Diferències en el rendiment neuropsicològic en funció dels símptomes persistents.

Tests NPS/ SÍMPTOMES	FATIGA No / Sí (N=42)	ANSIETAT No / Sí (N=49)	DEPRESSIÓ No / Sí (N=38)
TAVEC-1	-	-	7.91 (1.90) / 7.08 (1.74) t=2.24; p=0.027
TAVECTotal	-	58.90 (8.47) / 55.22 (10.43) t=2.02; p=0.046	59.36 (8.37) / 53.32 (10.41) t=3.28; p=0.001
TAVEC-RI	-	-	12.79 (2.46) / 11.29 (3.09) t=2.74; p=0.007
TAVEC-RIPS	-	-	13.80 (2.14) / 12.37 (2.92) t=2.65; p=0.010
TAVEC-DIF	-	-	13.11 (2.47) / 11.55 (3.47) t=2.45; p=0.017
TAVEC-DIFPS	-	-	13.89 (1.94) / 12.29 (3.12) t=2.86; p=0.006
TAVEC-REC.	-	15.51 (0.75) / 14.90 (1.74) t=2.27; p=0.026	15.50 (0.77) / 14.74 (1.89) t=2.37; p=0.022
WMS-RI	37.20 (5.19) / 34.95 (5.50) t=2.12; p=0.035	37.75 (4.26) / 34.61 (6.13) t=3.01; p=0.003	37.74 (4.49) / 33.71 (6.00) t=3.62; p=0.001
WMS-DIF	32.71 (7.60) / 28.78 (8.58) t=2.47; p=0.015	33.22 (7.03) / 28.82 (8.84) t=2.81; p=0.006	33.29 (7.03) / 27.42 (8.84) t=3.52; p=0.001
Dígits Directes	6.15 (1.15) / 5.45 (1.21) t=3.00; p=0.003	6.17 (1.06) / 5.53 (1.30) t=2.74; p=0.007	6.16 (1.13) / 5.37 (1.21) t=3.35; p=0.001
Lletres&Números	10.17 (2.05) / 9.19 (2.63) t=2.15; p=0.033	-	10.27 (2.13) / 8.89 (2.44) t=3.04; p=0.003
TMT-A	31.68 (12.99) / 40.67 (21.15) t=-2.37; p=0.007	29.81 (10.76) / 41.63 (20.88) t=-3.56; p=0.001	31.39 (14.57) / 42.16 (19.36) t=-2.99; p=0.004
TMT-B	80.28 (38.94) / 108.33 (71.02) t=-2.29; p=0.026	79.80 (39.53) / 105.28 (67.63) t=-2.27; p=0.26	81.53 (45.41) / 109.83 (66.93) t=-2.25; p=0.029
SDMT	-	47.90 (10.10) / 40.69 (13.62) t=3.06; p=0.003	47.84 (9.75) / 38.71 (14.33) t=3.51; p=0.001
Stroop Lectura	103.26 (18.10) / 89.02 (21.82) t=3.66; p=0.001	104.58 (16.67) / 89.23 (22.28) t=4.06; p=0.001	104.53 (16.92) / 84.70 (21.32) t=5.25; p=0.001
Stroop Color	67.42 (11.87) / 60.88 (12.70) t=2.69; p=0.008	68.81 (11.08) / 60.02 (12.67) t=3.80; p=0.001	67.87 (10.76) / 59.16 (13.81) t=3.58; p=0.001
Stroop Int.	40.50 (10.77) / 36.14 (10.72) t=2.03; p=0.044	41.50 (10.66) / 35.48 (10.40) t=2.92; p=0.004	40.83 (10.65) / 34.95 (10.49) t=2.72; p=0.008
Fluència Sem.	25.05 (6.74) / 22.33 (5.78) t=2.15; p=0.034	25.63 (6.35) / 22.02 (6.16) t=2.97; p=0.004	25.47 (5.97) / 21.26 (6.62) t=3.36; p=0.001
Fluència Fon.	16.00 (5.02) / 13.81 (4.19) t=2.35; p=0.021	16.17 (4.73) / 13.92 (4.67) t=2.47; p=0.015	16.13 (4.53) / 13.34 (4.86) t=2.97; p=0.004
FCRO còpia	-	-	33.81 (2.70) / 31.34 (5.43) t=2.73; p=0.009
BNT	-	52.78 (5.46) / 50.29 (7.15) t=2.00; p=0.048	52.90 (5.23) / 49.34 (7.63) t=2.56; p=0.013
HAD-Ansietat	6.00 (3.49) / 9.67 (4.28) t=-4.53; p=0.001	4.14 (2.03) / 11.39 (3.14) t=14.45; p=0.001	5.26 (3.15) / 11.42 (3.67) t=-9.14; p=0.001
HAD-Depressió	3.76 (3.49) / 7.07 (4.61) t=-3.95; p=0.001	2.25 (2.16) / 8.41 (3.76) t=10.63; p=0.001	2.33 (1.78) / 10.05 (2.73) t=-17.73; p=0.001

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-RI, Record Immediat; TAVEC-RIPS, Record Immediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Immediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; NPS, Neuropsicològics. Puntuacions expressades en PD.

S'ha comparat els pacients que presentaven fatiga persistent i sense queixes cognitives (N=14) amb els pacients amb fatiga persistent i queixes cognitives (N=28). No s'han observat diferències significatives en el rendiment neuropsicològic excepte en HAD-Ansietat: mitjana: 7.64 (DE: 3.77) vs 10.68 (DE: 4.21) (t:-2.27, p=0.028) i en HAD-Depressió: mitjana: 5.00 (DE: 4.15) vs. 8.11 (4.62) (t:-2.12, p=0.40), essent més elevades les puntuacions amb els pacients amb QCS.

S'ha analitzat si existeixen diferències significatives entre homes amb fatiga persistent (N=17) i dones amb fatiga persistent (N=25), entre homes amb ansietat persistent (N=22) i dones amb ansietat persistent (N=27) i entre homes amb depressió persistent (N=15) i dones amb depressió persistent (N=23). Els resultats pels subtests amb diferències significatives es mostren a la taula 18. De forma global, les dones presenten un rendiment neurocognitiu inferior en tots els subtests neuropsicològics.

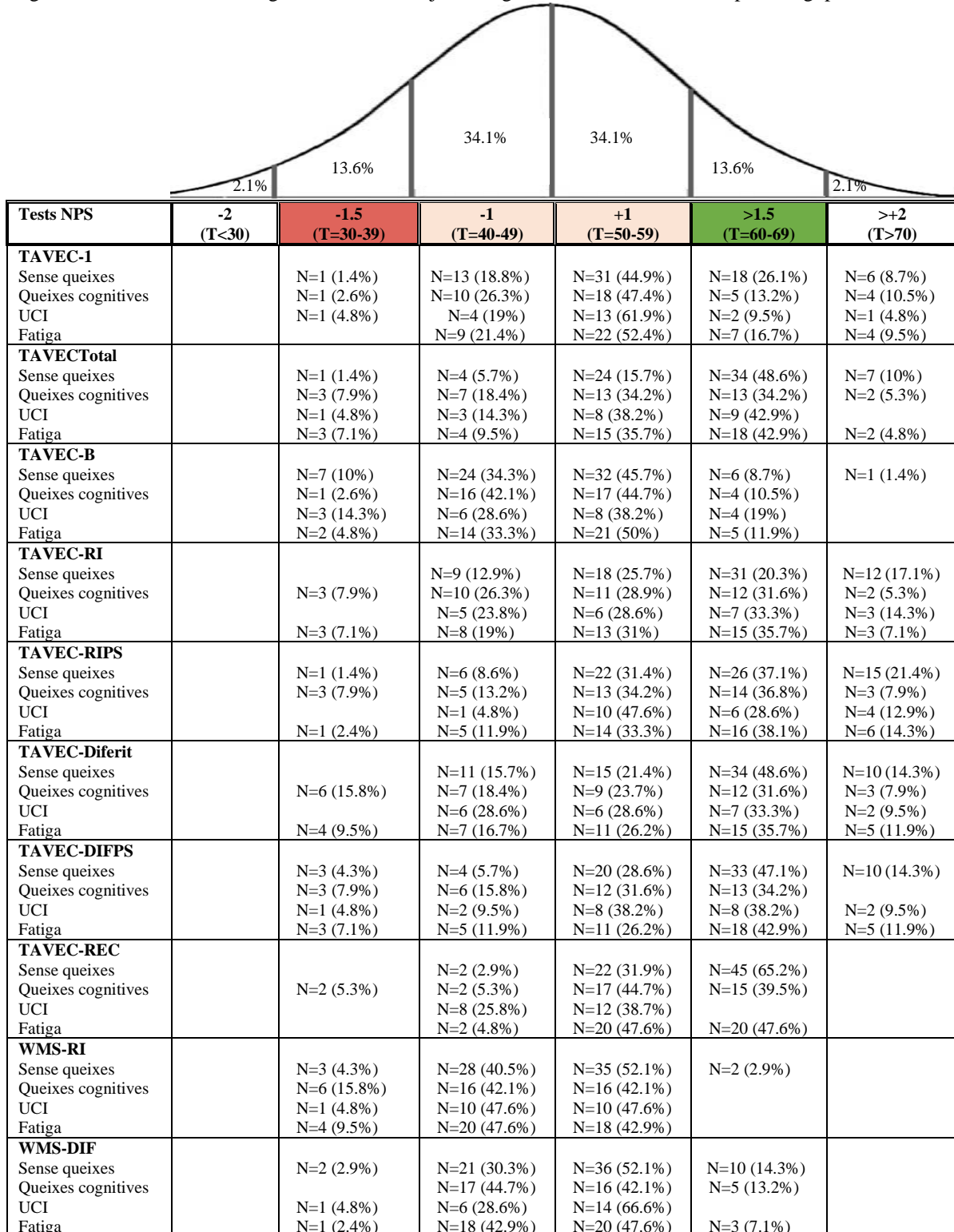
Taula 18. Diferències en el rendiment neuropsicològic en funció del símptoma persistent i el gènere.

Tests NPS / SÍMPTOMES	FATIGA Home / Dona	ANSIETAT Home / Dona	DEPRESSIÓ Home / Dona
TAVEC-RIPS	-	13.82 (2.40) / 12.26 (2.85) t=2.07; p=0.043	-
WMS-RI	37.94 (4.52) / 32.95 (5.24) t=3.31; p=0.002	37.09 (6.25) / 32.59 (5.33) t=2.67 ; p=0.011	-
WMS-DIF	-	32.77 (8.51) / 25.59 (7.86) t=3.03; p=0.004	-
Dígits Directes	6.12 (0.85) / 5.00 (1.22) t=3.47; p=0.001	6.32 (1.12) / 4.89 (1.08) t=4.48; p=0.001	6.00 (1.13) / 4.96 (1.10) t=2.81; p=0.009
Dígits Inversos	4.94 (1.14) / 4.08 (1.03) t=2.48; p=0.018	-	-
Lletres&Números	10.47 (2.12) / 8.32 (2.62) t=2.92; p=0.006	10.68 (2.19) / 8.30 (2.35) t=3.66; p=0.001	-
TMT-A	31.06 (9.18) / 47.20 (24.46) t=-2.59; p=0.013	33.36 (10.92) / 48.37 (24.58) t=-2.84; p=0.007	34.80 (13.41) / 46.96 (21.34) t=-1.90; p=0.038
TMT-B	-	84.59 (38.66) / 124.25 (82.46) t=-2.05; p=0.046	-
Stroop Lectura	97.76 (18.50) / 83.08 (22.23) t=2.32; p=0.026	98.68 (21.40) / 81.23 (20.08) t=2.89; p=0.006	-
Stroop Int.	40.76 (9.39) / 33.00 (10.60) t=2.49; p=0.041	39.68 (10.46) / 31.92 (9.10) t=2.71; p=0.010	-
Fluència Sem.	-	24.41 (6.19) / 20.07 (5.52) t=2.55; p=0.014	-
FCRO còpia	34.14 (2.80) / 31.34 (4.96) t=2.10; p=0.041	33.97 (3.11) / 30.81 (5.20) t=2.50; p=0.016	-
BNT	52.76 (4.26) / 48.24 (6.71) t=2.45; p=0.018	52.95 (5.58) / 48.11 (7.63) t=2.56; p=0.006	-
HAD-Ansietat	-	10.05 (2.76) / 12.48 (3.04) t=-2.93; p=0.005	9.47 (3.64) / 12.70 (3.15) t=-2.90; p=0.006
HAD-Depressió	5.00 (4.79) / 8.84 (4.08) t=-2.44; p=0.020	6.73 (3.66) / 9.78 (3.30) t=-3.02; p=0.004	-

Abreviacions: TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-Record Inmediat Pista Semàntica; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; FCRO, Figura Compleixa de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; NPS, Neuropsicològics. Puntuacions expressades en PD.

En la següent taula es mostra el nombre de subjectes i percentatge per a cada subtest neuropsicològic seguint la distribució normal en funció de presentar QCS, fatiga persistent (síntoma associat a alteracions cognitives) i UCI (major severitat de malaltia).

Figura 12 i taula 19. Percentatge i nombre de subjectes seguint la distribució normal per subgrups.



Digits Directes						
Sense queixes		N=4 (5.7%)	N=29 (41.5%)	N=32 (45.7%)		
Queixes cognitives		N=8 (21.2%)	N=19 (50%)	N=11 (28.9%)		
UCI		N=2 (9.5%)	N=11 (52.4%)	N=8 (38.2%)		
Fatiga		N=7 (16.7%)	N=21 (50%)	N=14 (33.3%)		
Digits Inversos						
Sense queixes		N=2 (2.9%)	N=31 (44.3%)	N=34 (48.7%)	N=3 (4.3%)	
Queixes cognitives			N=19 (50%)	N=17 (44.7%)	N=2 (5.3%)	
UCI			N=11 (52.4%)	N=10 (47.6%)		
Fatiga		N=1 (2.4%)	N=22 (52.4%)	N=17 (40.4%)	N=2 (4.8%)	
Lletres&Números						
Sense queixes		N=7 (10%)	N=36 (52.1%)	N=23 (32.9%)	N=4 (5.7%)	
Queixes cognitives		N=4 (10.5%)	N=26 (68.3%)	N=8 (21.2%)		
UCI		N=2 (9.5%)	N=12 (57.1%)	N=7 (33.3%)		
Fatiga		N=6 (14.3%)	N=26 (61.9%)	N=10 (23.8%)		
TMT-A						
Sense queixes		N=7 (10%)	N=32 (45.7%)	N=20 (28.6%)	N=11 (15.8%)	
Queixes cognitives		N=8 (21.2%)	N=18 (47.4%)	N=10 (26.3%)	N=2 (5.3%)	
UCI		N=5 (23.8%)	N=9 (42.8%)	N=5 (23.8%)	N=2 (9.5%)	
Fatiga		N=7 (16.7%)	N=23 (54.7%)	N=10 (23.8%)	N=2 (4.8%)	
TMT-B						
Sense queixes	N=1 (2.4%)	N=10 (14.3%)	N=36 (52.1%)	N=18 (26%)	N=3 (4.3%)	
Queixes cognitives		N=12 (31.6%)	N=18 (47.4%)	N=5 (13.2%)	N=1 (2.6%)	
UCI		N=6 (28.5%)	N=9 (42.8%)	N=6 (28.6%)		
Fatiga	N=1 (2.4%)	N=12 (30%)	N=21 (50%)	N=6 (14.3%)	N=1 (2.4%)	
SMDT						
Sense queixes		N=11 (15.7%)	N=38 (54.2%)	N=19 (27.3%)	N=2 (5.3%)	
Queixes cognitives		N=10 (26.3%)	N=22 (57.9%)	N=5 (13.2%)	N=1 (2.6%)	
UCI		N=5 (23.8%)	N=12 (57.1%)	N=3 (14.4%)	N=1 (4.8%)	
Fatiga		N=8 (19%)	N=30 (71.5%)	N=3 (7.1%)	N=1 (2.4%)	
Stroop Lectura						
Sense queixes		N=13 (18.8%)	N=30 (43.4%)	N=24 (24.7%)	N=2 (5.3%)	
Queixes cognitives		N=17 (44.7%)	N=17 (44.7%)	N=3 (7.9%)	N=1 (2.6%)	
UCI		N=6 (28.5%)	N=13 (61.9%)	N=1 (4.8%)	N=1 (4.8%)	
Fatiga		N=16 (38.1%)	N=22 (52.4%)	N=3 (7.1%)	N=1 (2.4%)	
Stroop Color						
Sense queixes		N=14 (20.6%)	N=38 (55.9%)	N=14 (20.6%)	N=2 (5.3%)	
Queixes cognitives		N=11 (28.9%)	N=23 (60.6%)	N=4 (10.5%)		
UCI		N=2 (9.5%)	N=15 (75%)	N=3 (15%)		
Fatiga		N=11 (26.2%)	N=29 (69%)	N=2 (4.8%)		
Stroop Int.						
Sense queixes		N=18 (26%)	N=29 (42.7%)	N=18 (26%)	N=3 (4.3%)	
Queixes cognitives		N=12 (31.4%)	N=18 (47.4%)	N=8 (21.2%)		
UCI		N=6 (28.5%)	N=13 (61.9%)	N=1 (4.8%)		
Fatiga		N=14 (33.3%)	N=14 (33.3%)	N=8 (19%)	N=2 (4.8%)	
Fluència Sem.						
Sense queixes		N=8 (11.5%)	N=20 (28.6%)	N=34 (48.7%)	N=7 (10%)	N=1 (2.4%)
Queixes cognitives		N=7 (18.4%)	N=19 (50%)	N=10 (26.3%)	N=2 (5.3%)	
UCI		N=4 (19.1%)	N=9 (42.9%)	N=7 (33.3%)	N=1 (4.8%)	
Fatiga		N=6 (14.3%)	N=20 (47.6%)	N=14 (33.3%)	N=2 (4.8%)	
Fluència Fonètica						
Sense queixes	N=1 (2.4%)	N=13 (18.8%)	N=39 (55.8%)	N=13 (18.8%)	N=4 (5.7%)	
Queixes cognitives		N=5 (23.7%)	N=19 (50%)	N=10 (26.3%)		
UCI		N=5 (23.8%)	N=12 (57.1%)	N=4 (19.1%)		
Fatiga		N=10 (23.8%)	N=24 (57.2%)	N=8 (19%)		
FCRO còpia						
Sense queixes		N=2 (5.3%)	N=27 (38.5%)	N=19 (27.3%)	N=22 (31.9%)	
Queixes cognitives		N=3 (7.9%)	N=14 (36.9%)	N=11 (28.9%)	N=10 (26.3%)	
UCI		N=1 (4.8%)	N=9 (42.9%)	N=7 (33.3%)	N=4 (19.1%)	
Fatiga		N=3 (7.1%)	N=19 (45.3%)	N=9 (21.4%)	N=11 (26.2%)	
BNT						
Sense queixes	N=1 (2.4%)	N=10 (14.3%)	N=22 (31.9%)	N=30 (43.4%)	N=7 (10%)	
Queixes cognitives		N=3 (7.9%)	N=19 (50%)	N=12 (31.6%)	N=4 (10.5%)	
UCI		N=3 (9.6%)	N=9 (42.9%)	N=7 (33.3%)	N=2 (9.5%)	
Fatiga		N=6 (14.3%)	N=22 (52.4%)	N=12 (28.5%)	N=2 (4.8%)	

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC.; WMS-RI, Wechsler Memory Scale-IV Record Inmediat; WMS-DIF Wechsler Memory Scale-IV Record Diferit; Stroop Int., Interferència; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Tests; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; NPS, Neuropsicològics. En vermell el grup amb un major número d'individus per sobre dels esperables a -1.5

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
- 5. RESULTATS**
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV**
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

ESTUDI LONGITUDINAL PRE-POST (IV)

5.4. “Long Neurocognitive and Neuropsychiatric Sequelae in post-COVID-19 infection: A longitudinal study”

5.4.1. Anàlisi estadístic

En un primer nivell d'anàlisi es van obtenir les dades descriptives de la mostra segons els grups de severitat creats en l'estudi previ (NH, HOSPI, OXI, UCI), pels símptomes clínics i per les queixes cognitives. Per les diferents variables d'estudi es va comprovar l'adequació a la normalitat.

En el següent nivell es van realitzar proves inferencials on es van comparar les diferents variables d'estudi entre els grups. Per fer-ho es van utilitzar proves de comparació de mitjanes tant per dades independents (entre els grups d'estudi) com per dades aparellades per la comparació basal i als 6 mesos. Per les dades que seguïen la Llei Normal i que complien la condició d'homogeneïtat de variància es va utilitzar la t de Student quan les comparacions eren entre dues categories i l'ANOVA quan eren més de dues. Per comparar l'homogeneïtat de variància es va utilitzar la F de Levene per la t de Student i per l'ANOVA. Els contrastos "post-hoc" de l'ANOVA es van realitzar mitjançant la prova Scheffé. Per la comparació de mitjanes de les variables que no seguïen la Llei Normal o amb un número de subjectes inferior a 30, es va utilitzar la prova de rangs de Kruskal-Wallis i U de Mann-Whitney. Finalment, per la comparació entre proporcions es va utilitzar la prova Chi quadrat.

5.4.2. Característiques clíniques de la mostra

Els 108 individus amb les característiques prèvies ja descrites en l'estudi III van participar en la fase longitudinal de l'estudi als 6 mesos. En el següent gràfic es pot observar l'evolució de les queixes cognitives per la mostra inicial de 200 subjectes.

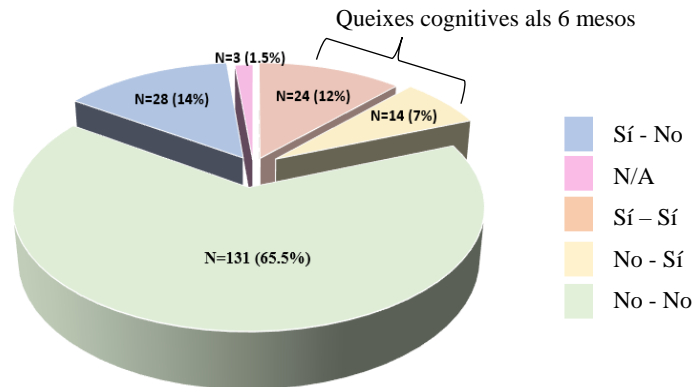


Figura 13. Evolució de les queixes cognitives subjectives entre valoracions.

Es va voler determinar si els símptomes persistents eren de nova aparició o ja formaven part de la malaltia en la fase aguda. Dels 42 pacients amb fatiga, només 1 individu no l'havia reportat en la fase aguda de la infecció, dels 17 amb cefalea només 1 era de nova aparició, el mateix amb 1 dels 8

individus amb miàlgies, 1 dels 49 amb ansietat i 2 dels 17 amb dispnea. Tots els pacients amb tos (N=2), disgèusia (N=3), anòsmia (N=8) i depressió (N=38) persistent havien presentat aquests símptomes des de l'inici de la malaltia.

5.4.3. Resultats neuropsicològics

Comparant la valoració inicial amb el seguiment a 6 mesos per tota la mostra s'observa una milloria significativa global en subtests de memòria declarativa verbal ($p=0.001$) i visual ($p=0.001$), velocitat de processament ($p=0.001$), funció executiva ($p=0.028$; $p=0.016$) i denominació ($p=0.001$), amb una mida de l'efecte de petit a moderat [rang: 0.15 – 0.68] i més significatiu en el primer assaig de la memòria verbal. Totes les puntuacions mitjanes es situen dins de la normalitat. A la següent taula es mostren les puntuacions en els diferents subtests neuropsicològics per tota la mostra (N=108). Les puntuacions estan expressades en puntuació directa.

Taula 20. Resultats neuropsicològics de la comparació entre el rendiment basal i el seguiment.

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)
TAVEC-1	6.38 (1.76)	7.62 (1.88)	0.001*	0.68	0.32
TAVECTotal	53.18 (8.75)	57.23 (9.54)	0.001*	0.44	0.21
TAVEC-B	5.27 (1.62)	5.50 (1.64)	0.171	0.14	0.07
TAVEC-RI	11.15 (2.60)	12.26 (2.78)	0.001*	0.41	0.20
TAVEC-RIPS	12.19 (2.46)	13.30 (2.52)	0.001*	0.44	0.21
TAVEC-Diferit	11.74 (2.85)	12.56 (2.94)	0.001*	0.28	0.14
TAVEC-DIFPS	12.27 (2.65)	13.32 (2.53)	0.001*	0.40	0.19
TAVEC-REC.	14.99 (1.28)	15.23 (1.33)	0.126	0.18	0.09
WMS-RI	34.74 (5.93)	36.32 (5.40)	0.001*	0.27	0.13
WMS-Diferit	28.08 (9.04)	31.21 (8.18)	0.001*	0.36	0.17
Dígits Directes	5.81 (1.15)	5.88 (1.21)	0.407	0.05	0.02
Dígits Inversos	4.31 (1.12)	4.81 (2.64)	0.055	0.24	0.12
Lletres i Números	9.62 (2.43)	9.79 (2.33)	0.233	0.07	0.03
TMT-A	36.31 (15.21)	35.18 (17.13)	0.281	0.06	0.03
TMT-B	97.56 (60.48)	88.66 (49.81)	0.028*	0.16	0.08
SDMT	42.63 (11.63)	44.63 (12.31)	0.001*	0.16	0.08
Stroop Lectura	100.66 (18.71)	97.67 (20.75)	0.014*	0.15	0.07
Stroop Color	65.86 (11.51)	64.83 (12.56)	0.168	0.08	0.04
Stroop Interferència	38.86 (10.76)	38.77 (10.92)	0.882	0.00	0.00
Fluència Semàntica	23.41 (6.14)	23.99 (6.49)	0.209	0.09	0.04
Fluència Fonètica	14.26 (4.69)	15.15 (4.82)	0.016*	0.18	0.09
FCRO còpia	33.04 (4.16)	33.09 (4.05)	0.907	0.01	0.00
Boston Naming Test	50.44 (6.59)	51.65 (6.37)	0.001*	0.18	0.09
HAD Ansietat	7.43 (4.19)	7.43 (4.45)	1.000	0.00	0.00
HAD Depressió	5.08 (3.90)	5.05 (4.28)	0.909	0.00	0.00

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; Sig., Significació; *, puntuacions estadísticament significatives.

5.4.3.1. Resultats neuropsicològics en funció de la severitat de la malaltia

Es va comparar el rendiment basal amb el longitudinal en funció de la severitat de la malaltia. Per fer-ho, es van utilitzar els 4 grups de severitat prèviament establerts: Pacients NH (N=10), pacients HOSPI, (N=21), pacients OXI, (N=56) i pacients UCI, (N=21).

En la taula 21 es poden observar els resultats expressats en puntuació directa de la comparació entre el rendiment basal i als 6 mesos pels pacients sense ingrés inicial. Aquests pacients van presentar una milloria global als 6 mesos, amb diferències estadísticament significatives en el primer assaig d'aprenentatge ($p=0.026$), record immediat amb pistes semàntiques ($p=0.043$) i una reducció significativa de l'ansietat ($p=0.007$), amb una mida de l'efecte alt [rang: 0.69-0.90].

Taula 21. Resultats neuropsicològics pels pacients sense ingrés inicial, NH (N=10).

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)
TAVEC-1	6.56 (1.59)	8.00 (1.58)	0.026*	0.90	0.41
TAVECTotal	57.44 (6.63)	60.22 (7.19)	0.054	0.40	0.19
TAVEC-B	4.89 (1.05)	5.44 (1.66)	0.325	0.39	0.19
TAVEC-RI	12.89 (2.14)	13.33 (1.93)	0.525	0.21	0.10
TAVEC-RIPS	12.78 (2.27)	14.33 (1.41)	0.043*	0.82	0.37
TAVEC-DIF	13.11 (2.14)	13.33 (1.58)	0.791	0.11	0.05
TAVEC-DIFPS	13.22 (1.92)	14.11 (1.16)	0.104	0.56	0.27
TAVEC-REC.	14.89 (1.05)	15.56 (0.72)	0.022	0.74	0.34
WMS-RI	35.78 (4.94)	37.11 (5.55)	0.207	0.25	0.12
WMS-DIF	30.44 (9.48)	31.56 (10.16)	0.531	0.11	0.05
Dígits Directes	6.22 (0.83)	6.22 (1.20)	1.000	0.00	0.00
Dígits Inversos	4.78 (1.20)	5.11 (1.16)	0.195	0.27	0.13
Lletres i Números	9.89 (1.83)	10.22 (1.71)	0.620	0.18	0.09
TMT-A	32.44 (10.16)	28.11 (5.46)	0.069	0.53	0.25
TMT-B	73.67 (21.98)	70.78 (15.97)	0.758	0.15	0.07
SDMT	47.67 (8.13)	49.33 (6.94)	0.233	0.21	0.10
Stroop Lectura	100.89 (12.59)	101.78 (11.30)	0.634	0.07	0.03
Stroop Color	65.44 (6.46)	65.56 (7.19)	0.958	0.01	0.00
Stroop Interferència	39.33 (8.04)	38.33 (7.24)	0.629	0.13	0.06
Fluència Semàntica	24.00 (3.20)	23.78 (4.08)	0.900	0.06	0.02
Fluència Fonètica	15.22 (4.29)	15.67 (2.55)	0.762	0.12	0.06
FCRO còpia	34.38 (2.31)	34.77 (1.48)	0.301	0.20	0.10
BNT	53.00 (5.85)	53.56 (5.00)	0.384	0.10	0.05
HAD Ansietat	10.33 (3.84)	7.67 (3.80)	0.007*	0.69	0.32
HAD Depressió	7.33 (4.50)	5.22 (3.89)	0.106	0.50	0.24

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Immediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Immediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Immediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; DE, Desviació Estàndard; Sig., significació; *, puntuacions estadísticament significatives.

En la taula 22 es poden observar els resultats expressats en puntuació directa de la comparació entre el rendiment basal i als 6 mesos pels pacients hospitalitzats sense oxigen. En aquest grup es va observar una milloria global als 6 mesos, amb diferències estadísticament significatives en el primer assaig d'aprenentatge ($p=0.003$), en el record total ($p=0.002$), immediat (0.033) i amb pistes semàntiques ($p=0.009$) amb una mida de l'efecte alt [rang: 0.46-0.93].

Taula 22. Resultats neuropsicològics pels pacients amb ingrés i sense oxigen, HOSPI (N=21).

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)
TAVEC-1	6.57 (1.43)	8.05 (1.71)	0.003*	0.93	0.42
TAVECTotal	54.33 (6.60)	69.52 (9.25)	0.002*	1.89	0.68
TAVEC-B	6.10 (1.48)	6.43 (1.53)	0.391	0.21	0.10
TAVEC-RI	11.19 (2.48)	12.38 (2.67)	0.033*	0.46	0.22
TAVEC-RIPS	12.14 (2.08)	13.33 (2.03)	0.009*	0.57	0.27
TAVEC-DIF	11.76 (2.56)	12.62 (3.07)	0.269	0.30	0.15
TAVEC-DIFPS	12.38 (2.03)	13.24 (2.44)	0.143	0.38	0.18
TAVEC-REC.	15.14 (0.96)	14.62 (1.77)	0.248	0.36	0.17
WMS-RI	35.76 (6.47)	36.67 (5.73)	0.247	0.14	0.07
WMS-DIF	29.29 (9.63)	32.71 (8.11)	0.071	0.39	0.18
Dígits Directes	5.90 (1.09)	6.00 (1.14)	0.649	0.08	0.04
Dígits Inversos	4.43 (1.14)	4.71 (1.10)	0.208	0.24	0.12
Lletres i Números	9.86 (2.22)	9.90 (2.14)	0.853	0.01	0.00
TMT-A	34.33 (11.82)	31.81 (11.78)	0.185	0.21	0.10
TMT-B	90.29 (67.31)	81.67 (55.71)	0.422	0.13	0.06
SDMT	46.05 (10.25)	46.05 (11.01)	1.000	0.00	0.00
Stroop Lectura	105.90 (15.81)	102.10 (21.76)	0.181	0.19	0.09
Stroop Color	68.95 (11.93)	68.29 (12.74)	0.689	0.05	0.02
Stroop Interferència	43.00 (10.86)	43.00 (11.91)	1.000	0.00	0.00
Fluència Semàntica	25.29 (5.33)	24.29 (5.78)	0.188	0.19	0.09
Fluència Fonètica	15.14 (4.99)	15.86 (5.03)	0.379	0.14	0.07
FCRO còpia	32.69 (5.74)	32.92 (5.37)	0.763	0.04	0.02
BNT	51.05 (6.31)	51.67 (6.12)	0.473	0.09	0.04
HAD Ansietat	7.48 (3.91)	6.90 (4.41)	0.463	0.13	0.06
HAD Depressió	5.19 (4.30)	4.24 (3.82)	0.212	0.23	0.11

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Immediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Immediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Immediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; DE, Desviació Estàndard; Sig., Significació; *, puntuacions estadísticament significatives.

En la taula 23 es mostren els resultats expressats en puntuació directa de la comparació entre el rendiment basal i als 6 mesos pels pacients hospitalitzats amb oxigen. En aquest grup es va observar una milloria global als 6 mesos, amb diferències estadísticament significatives en memòria declarativa verbal ($p=0.001$, $p=0.0002$, $p=0.003$, $p=0.008$) i visual ($p=0.001$, $p=0.003$), memòria de treball ($p=0.038$), velocitat de processament ($p=0.001$) i llenguatge ($p=0.035$, $p=0.022$), amb una mida de l'efecte entre petit i moderat [rang: 0.18-0.63].

Taula 23. Resultats neuropsicològics pels pacients amb oxigen, OXI (N=56).

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)
TAVEC-1	6.34 (1.98)	7.61 (2.01)	0.001*	0.63	0.30
TAVECTotal	52.77 (9.72)	56.39 (10.18)	0.002*	0.36	0.17
TAVEC-B	5.20 (1.64)	5.20 (1.38)	1.000	0.00	0.00
TAVEC-RI	10.88 (2.69)	11.96 (2.95)	0.001*	0.38	0.18
TAVEC-RIPS	12.04 (2.66)	12.98 (2.89)	0.003*	0.33	0.16
TAVEC-DIF	11.52 (2.98)	12.41 (3.20)	0.008*	0.28	0.14
TAVEC-DIFPS	11.96 (2.82)	13.14 (2.77)	0.001*	0.42	0.20
TAVEC-REC.	15.04 (1.25)	15.36 (1.18)	0.092	0.26	0.13
WMS-RI	34.86 (5.39)	36.25 (5.23)	0.003*	0.26	0.12
WMS-DIF	27.55 (9.27)	31.31 (8.29)	0.001*	0.42	0.20
Dígits Directes	5.82 (1.26)	5.80 (1.28)	0.878	0.01	0.00
Dígits Inversos	4.21 (1.09)	4.54 (0.97)	0.038*	0.31	0.15
Lletres i Números	9.86 (2.62)	9.84 (2.54)	0.932	0.00	0.00
TMT-A	36.20 (14.21)	36.20 (19.17)	1.000	0.00	0.00
TMT-B	98.64 (59.20)	93.64 (53.54)	0.353	0.08	0.04
SDMT	41.63 (12.21)	44.21 (12.56)	0.001*	0.20	0.10
Stroop Lectura	100.89 (19.03)	97.69 (21.25)	0.084	0.15	0.07
Stroop Color	66.38 (10.40)	64.47 (13.25)	0.068	0.16	0.07
Stroop Interferència	38.87 (10.71)	38.51 (11.10)	0.612	0.03	0.01
Fluència Semàntica	23.16 (5.99)	24.61 (6.86)	0.035*	0.22	0.11
Fluència Fonètica	13.86 (4.27)	15.07 (4.72)	0.022*	0.26	0.13
FCRO còpia	33.13 (3.24)	32.75 (3.79)	0.332	0.10	0.05
BNT	50.38 (6.71)	51.61 (6.72)	0.001*	0.18	0.09
HAD Ansietat	7.30 (4.43)	7.80 (4.79)	0.272	0.10	0.05
HAD Depressió	5.00 (3.81)	5.39 (4.69)	0.371	0.09	0.04

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; DE, Desviació Estàndard; Sig., Significació; *, puntuacions estadísticament significatives.

A la taula 24 es mostren els resultats expressats en puntuació directa de la comparació entre el rendiment basal i als 6 mesos pels pacients que han requerit ingrés a UCI. En aquest grup es va observar una milloria global als 6 mesos, amb diferències estadísticament significatives en memòria declarativa verbal ($p=0.002$) i visual ($p=0.032$), memòria de treball ($p=0.008$), flexibilitat cognitiva ($p=0.027$) i denominació ($p=0.001$), amb una mida de l'efecte moderat [rang: 0.29-0.52].

Taula 24. Resultats neuropsicològics pels pacients amb UCI (N=21).

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)
TAVEC-1	6.19 (1.63)	7.00 (1.76)	0.015*	0.47	0.23
TAVECTotal	51.10 (8.55)	55.52 (8.84)	0.002*	0.50	0.24
TAVEC-B	4.86 (1.71)	5.33 (2.10)	0.329	0.24	0.12
TAVEC-RI	10.95 (2.53)	12.29 (2.70)	0.002*	0.51	0.24
TAVEC-RIPS	12.29 (2.47)	13.52 (2.25)	0.002*	0.52	0.25
TAVEC-DIF	11.57 (3.02)	12.43 (2.61)	0.064	0.30	0.15
TAVEC-DIFPS	12.43 (2.97)	13.43 (2.39)	0.105	0.37	0.18
TAVEC-REC.	14.71 (1.73)	15.33 (1.31)	0.148	0.40	0.19
WMS-RI	32.86 (7.14)	35.86 (5.92)	0.032*	0.45	0.22
WMS-DIF	26.95 (7.96)	29.10 (7.34)	0.202	0.28	0.13
Dígits Directes	5.52 (1.03)	5.76 (1.17)	0.261	0.21	0.10
Dígits Inversos	4.24 (1.09)	5.52 (5.68)	0.316	0.31	0.15
Lletres i Números	8.57 (2.22)	9.29 (2.61)	0.008*	0.29	0.14
TMT-A	41.05 (21.30)	39.48 (18.50)	0.392	0.07	0.03
TMT-B	114.65 (67.63)	92.05 (43.75)	0.027*	0.39	0.19
SDMT	39.43 (11.96)	42.24 (14.75)	0.052	0.20	0.10
Stroop Lectura	93.90 (21.75)	90.38 (20.74)	0.181	0.16	0.08
Stroop Color	61.30 (14.97)	61.55 (12.39)	0.899	0.01	0.00
Stroop Interferència	34.25 (10.98)	34.90 (9.92)	0.670	0.06	0.03
Fluència Semàntica	20.90 (6.06)	21.38 (5.90)	0.671	0.08	0.04
Fluència Fonètica	13.29 (4.49)	13.71 (4.60)	0.602	0.09	0.04
FCRO còpia	32.42 (5.18)	32.92 (4.09)	0.368	0.10	0.05
BNT	48.62 (6.80)	50.67 (6.46)	0.001*	0.30	0.15
HAD Ansietat	6.67 (3.66)	7.05 (3.95)	0.662	0.09	0.04
HAD Depressió	4.43 (3.55)	5.10 (3.82)	0.379	0.18	0.09

Abreviacions: TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense aprendentatge; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; DE, Desviació Estàndard; Sig., significació; *, puntuacions estadísticament significatives.

5.4.3.2. Resultats neuropsicològics en funció de les queixes cognitives subjectives

Es va comparar el rendiment basal amb el longitudinal en funció de les queixes cognitives. Primerament, pel grup de pacients que als 6 mesos no presentaven QCS (N=70). A la taula 25 es pot observar la comparació entre el rendiment basal i el seguiment pel subgrup sense QCS. Existeix una millora global i centrada principalment en memòria declarativa verbal ($p=0.001$, $p=0.002$) i visual ($p=0.001$, $p=0.006$) i denominació ($p=0.005$), amb una mida de l'efecte entre baix i moderat [rang: 0.14-0.551].

Taula 25. Resultats neuropsicològics pel subgrup sense QCS.

Tests Neuropsicològics	Subjectes sense QCS (N = 70)		Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)
	Basal	/ 6 mesos			
TAVEC-1	6.47 (1.85)	7.43 (1.85)	0.001*	0.51	0.25
TAVECTotal	52.83 (9.37)	56.59 (10.12)	0.001*	0.38	0.18
TAVEC-B	4.99 (1.48)	5.11 (1.69)	0.554	0.07	0.03
TAVEC-RI	11.03 (2.66)	12.03 (2.89)	0.001*	0.36	0.17
TAVEC-RIPS	12.09 (2.64)	13.14 (2.69)	0.001*	0.39	0.19
TAVEC-DIF	11.74 (3.03)	12.41 (3.19)	0.060	0.21	0.10
TAVEC-DIFPS	12.16 (2.83)	13.17 (2.74)	0.002*	0.36	0.17
TAVEC-REC.	14.97 (1.32)	15.26 (1.51)	0.204	0.20	0.10
WMS-RI	35.33 (5.96)	37.11 (4.81)	0.001*	0.32	0.16
WMS-DIF	29.38 (8.92)	31.59 (8.43)	0.006*	0.25	0.12
Dígits Directes	5.93 (1.22)	6.01 (1.25)	0.443	0.06	0.03
Dígits Inversos	4.40 (1.16)	4.60 (1.05)	0.118	0.18	0.09
Lletres i Números	9.81 (2.51)	9.89 (2.36)	0.679	0.03	0.01
TMT-A	36.53 (16.92)	34.30 (18.23)	0.061	0.12	0.06
TMT-B	94.68 (54.06)	89.87 (53.84)	0.291	0.08	0.04
SDMT	43.31 (12.05)	44.54 (13.04)	0.076	0.09	0.04
Stroop Lectura	101.51 (18.98)	97.03 (21.43)	0.012*	0.22	0.10
Stroop Color	66.28 (12.94)	64.50 (14.01)	0.090	0.13	0.06
Stroop Interferència	39.54 (11.54)	38.53 (11.92)	0.155	0.08	0.04
Fluència Semàntica	23.67 (5.88)	24.61 (6.48)	0.099	0.15	0.07
Fluència Fonètica	14.63 (4.65)	15.14 (4.98)	0.262	0.10	0.05
FCRO còpia	33.13 (4.46)	33.35 (3.62)	0.537	0.05	0.02
BNT	51.30 (6.51)	52.21 (6.21)	0.005*	0.14	0.07
HAD Ansietat	5.89 (3.54)	6.26 (4.32)	0.307	0.09	0.04
HAD Depressió	3.59 (3.08)	4.10 (3.97)	0.178	0.14	0.07

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; Sig., significació; *, puntuacions estadísticament significatives. Puntuacions expressades en PD.

A la Taula 26 es mostra el seguiment longitudinal pels subjectes amb QCS (N=38), on s'observa una milloria global en memòria declarativa verbal ($p=0.001$) i visual ($p=0.001$), velocitat de processament ($p=0.001$), funció executiva ($p=0.011$, $p=0.036$) i denominació ($p=0.001$), amb una mida de l'efecte moderat-alt [rang: 0.27-0.94].

Taula 26. Resultats neuropsicològics pel subgrup amb QCS.

Tests Neuropsicològics	Subjectes amb QCS (N = 38)		Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)
	Basal	/ 6 mesos			
TAVEC-1	6.27 (1.62)	7.95 (1.92)	0.001*	0.94	0.42
TAVECTotal	53.73 (7.64)	58.24 (8.41)	0.001*	0.56	0.27
TAVEC-B	5.84 (1.74)	6.19 (1.30)	0.186	0.22	0.11
TAVEC-RI	11.30 (2.51)	12.59 (2.51)	0.001*	0.51	0.24
TAVEC-RIPS	12.32 (2.13)	13.51 (2.19)	0.001*	0.55	0.26
TAVEC-DIF	11.65 (2.50)	12.76 (2.42)	0.001*	0.45	0.22
TAVEC-DIFPS	12.41 (2.29)	13.54 (2.07)	0.001*	0.51	0.25
TAVEC-REC.	15.00 (1.22)	15.16 (0.92)	0.362	0.14	0.07
WMS-RI	33.57 (5.85)	34.84 (6.23)	0.054	0.21	0.10
WMS-DIF	25.49 (8.87)	30.38 (7.82)	0.001*	0.58	0.28
Dígits Directes	5.59 (1.01)	5.59 (1.11)	1.000	0.00	0.00
Dígits Inversos	4.14 (1.05)	5.22 (4.29)	0.136	0.34	0.17
Lletres i Números	9.22 (2.28)	9.57 (2.31)	0.156	0.15	0.07
TMT-A	36.35 (11.45)	37.19 (14.97)	0.693	0.06	0.03
TMT-B	104.06 (72.35)	87.00 (42.22)	0.036*	0.28	0.14
SDMT	41.16 (10.94)	44.78 (11.14)	0.001*	0.32	0.16
Stroop Lectura	98.62 (18.34)	98.27 (19.64)	0.743	0.01	0.00
Stroop Color	65.05 (8.60)	65.27 (9.66)	0.814	0.02	0.01
Stroop Interferència	37.59 (9.34)	39.03 (9.02)	0.137	0.15	0.07
Fluència Semàntica	22.32 (5.62)	22.38 (5.85)	0.947	0.01	0.00
Fluència Fonètica	13.14 (3.93)	14.76 (3.88)	0.011*	0.41	0.20
FCRO còpia	32.78 (3.60)	32.31 (4.78)	0.318	0.11	0.05
BNT	48.65 (6.48)	50.43 (6.64)	0.001*	0.27	0.13
HAD Ansietat	10.46 (3.69)	9.76 (3.78)	0.322	0.18	0.09
HAD Depressió	8.03 (3.65)	6.97 (4.25)	0.084	0.26	0.13

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; Sig., Significació; *, puntuacions estadísticament significatives. Puntuacions expressades en PD.

Comparant la valoració inicial (basal) dels subjectes sense QCS (N=70) amb la valoració inicial (basal) dels subjectes amb QCS (N=38) no existeixen diferències significatives ($p>0.05$) excepte en ansietat ($t: -6.01$; $p=0.001$) i depressió ($t: -6.39$; $p=0.001$), essent significativament més elevada en el grup amb queixes cognitives.

Pels subjectes amb QCS es van establir 4 grups en funció de la conversió entre l'exploració basal i el seguiment a 6 mesos: pacients sense queixes inicials i sense queixes al 6 mesos: No-No, N=54, (Grup 0). Pacients amb queixes inicials i sense queixes als 6 mesos: Sí-No, N=16, (Grup 1), pacients sense queixes inicials i amb queixes als 6 mesos: No-Sí, N=16, (Grup 2) i pacients amb queixes inicials i als 6 mesos: Sí-Sí, N=22, (Grup 3). A les taules 20-23 es poden observar els resultats neuropsicològics basals i als 6 mesos per cada un dels grups.

Taula 27. Resultats neuropsicològics pel Grup 0 (Pacients No-No; N=54)

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)	Mitjana nota T 6 mesos (DE)
TAVEC-1	6.35 (1.58)	7.67 (1.89)	0.001*	0.75	0.35	51.50 (8.85)
TAVECTotal	54.09 (8.12)	58.80 (8.32)	0.001*	0.57	0.27	58.80 (8.32)
TAVEC-B	5.02 (1.42)	5.26 (1.76)	0.336	0.15	0.07	45.00 (8.41)
TAVEC-RI	11.39 (2.43)	12.70 (2.56)	0.001*	0.52	0.25	56.66 (9.31)
TAVEC-RIPS	12.56 (2.43)	13.63 (2.27)	0.001*	0.43	0.21	56.48 (9.93)
TAVEC-DIF	12.15 (2.69)	13.15 (2.49)	0.002*	0.38	0.18	56.29 (9.57)
TAVEC-DIFPS	12.69 (2.57)	13.62 (2.24)	0.001*	0.38	0.18	56.11 (9.79)
TAVEC-REC.	15.07 (1.33)	15.46 (1.04)	0.039*	0.32	0.16	56.22 (5.62)
WMS-RI	35.78 (5.77)	37.78 (4.55)	0.001*	0.38	0.18	50.84 (5.71)
WMS-DIF	29.94 (9.10)	32.87 (8.01)	0.001*	0.34	0.16	53.10 (6.15)
Dígits Directes	6.04 (1.19)	6.22 (1.14)	0.142	0.15	0.07	50.02 (6.58)
Dígits Inversos	4.48 (1.12)	4.63 (0.95)	0.289	0.14	0.07	49.35 (5.43)
Lletres i Números	10.22 (2.40)	10.33 (2.23)	0.585	0.04	0.02	47.63 (6.64)
TMT-A	34.09 (11.99)	31.28 (12.93)	0.004*	0.22	0.11	49.58 (9.00)
TMT-B	90.58 (51.14)	80.02 (41.02)	0.002*	1.00	0.66	46.32 (7.57)
SDMT	45.07 (11.55)	46.65 (12.37)	0.029*	0.13	0.06	45.41 (7.10)
Stroop Lectura	103.49 (16.79)	101.06 (19.12)	0.054	0.13	0.06	45.42 (7.35)
Stroop Color	67.79 (12.80)	67.15 (12.98)	0.462	0.04	0.02	45.09 (7.03)
Stroop Int.	40.63 (11.99)	40.44 (11.62)	0.754	0.01	0.00	44.51 (9.41)
F. Semàntica	24.44 (5.59)	25.81 (6.21)	0.026*	0.02	0.11	51.01 (7.65)
F. Fonètica	14.93 (4.55)	15.80 (4.89)	0.082	0.18	0.09	45.60 (6.60)
FCRO còpia	33.25 (4.66)	33.45 (3.63)	0.063	0.04	0.02	53.47 (9.42)
BNT	51.46 (6.59)	52.43 (6.54)	0.002*	0.14	0.07	49.75 (9.08)
HAD Ansietat	5.37 (3.42)	5.24 (3.67)	0.404	0.03	0.01	
HAD Depressió	3.11 (2.95)	3.31 (3.24)	0.347	0.06	0.03	

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; Int., Interferència; F., fluència; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; DE, Desviació Estàndard; Sig., Significació; *, puntuacions estadísticament significatives. Puntuacions expressades en PD.

En els pacients sense queixes cognitives prèvies ni posteriors (taula 27) s'observa una milloria global, principalment en memòria declarativa verbal ($p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.039$) i visual ($p=0.001$), velocitat de processament ($p=0.004$, $p=0.029$), funció executiva ($p=0.002$) i llenguatge ($p=0.026$, $p=0.002$), amb una mida de l'efecte entre baix i moderat-alt [rang: 0.13—1].

Taula 28. Resultats neuropsicològics pel Grup 1 (Pacients Sí-No; N=16)

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)	Mitjana nota T 6 mesos (DE)
TAVEC-1	6.20 (1.69)	8.07 (1.79)	0.006*	1.00	0.47	54.00 (9.85)
TAVECTotal	53.53 (8.15)	59.20 (7.79)	0.010*	0.71	0.33	59.20 (7.79)
TAVEC-B	5.80 (2.07)	6.20 (1.37)	0.373	0.22	0.11	48.00 (8.61)
TAVEC-RI	11.40 (2.32)	12.67 (2.25)	0.022*	0.55	0.26 ^c	56.00 (9.10)
TAVEC-RIPS	12.40 (1.88)	13.80 (2.39)	0.018*	0.65	0.30	58.00 (8.61)
TAVEC-DIF	11.27 (2.31)	13.20 (2.04)	0.001*	0.88	0.40	55.33 (8.33)
TAVEC-DIFPS	12.40 (1.92)	13.87 (2.03)	0.008*	0.74	0.34	56.00 (9.10)
TAVEC-REC.	15.00 (1.36)	15.47 (0.74)	0.187	0.42	0.20	56.00 (5.07)
WMS-RI	34.60 (6.41)	35.47 (6.15)	0.474	0.13	0.06	46.66 (8.94)
WMS-DIF	27.33 (10.08)	30.67 (7.51)	0.183	0.37	0.18	49.83 (8.31)
Dígits Directes	5.73 (1.28)	5.87 (1.18)	0.499	0.11	0.05	46.83 (7.22)
Dígits Inversos	4.20 (1.20)	6.33 (6.64)	0.235	0.44	0.21	47.50 (7.07)
Lletres i Números	9.73 (2.46)	9.60 (2.32)	0.685	0.05	0.02	44.16 (6.52)
TMT-A	37.27 (12.07)	33.20 (8.57)	0.133	0.38	0.19	44.33 (6.01)
TMT-B	99.00 (79.48)	86.20 (49.03)	0.248	0.19	0.09	39.26 (11.65)
SDMT	44.20 (10.33)	47.47 (9.73)	0.015*	0.32	0.16	43.33 (7.17)
Stroop Lectura	109.33 (18.42)	110.80 (17.03)	0.254	0.08	0.04	47.83 (8.49)
Stroop Color	65.93 (9.53)	67.93 (9.32)	0.192	0.21	0.10	43.66 (5.96)
Stroop Int.	38.00 (12.03)	40.39 (10.30)	0.101	0.21	0.10	43.83 (7.37)
F. Semàntica	22.53 (6.97)	22.60 (6.03)	0.964	0.01	0.00	45.20 (8.64)
F. Fonètica	13.27 (4.84)	14.60 (3.94)	0.126	0.30	0.14	42.33 (6.71)
FCRO còpia	33.23 (4.27)	32.50 (5.25)	0.380	0.15	0.07	51.50 (9.76)
BNT	48.07 (7.32)	50.13 (7.41)	0.003*	0.27	0.13	44.33 (8.78)
HAD Ansietat	10.27 (3.28)	7.33 (2.12)	0.004*	1.00	0.46	
HAD Depressió	7.07 (3.41)	4.20 (2.93)	0.016*	0.90	0.41	

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test A; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; Int., Interferència; F., Fluència; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; DE, Desviació Estàndard; Sig., Significació; *, puntuacions estadísticament significatives. Puntuacions expressades en PD.

En els pacients amb queixes cognitives prèvies i no posteriors (taula 28), s'observa una milloria en memòria declarativa verbal ($p=0.006$, $p=0.010$, $p=0.022$, $p=0.018$, $p=0.001$, $p=0.008$), velocitat de processament ($p=0.015$), denominació ($p=0.033$) i una disminució de l'ansietat ($p=0.004$) i depressió ($p=0.016$), amb una mida de l'efecte moderat-alt i molt alt en ansietat i depressió [rang: 0.27-1].

Taula 29. Resultats neuropsicològics pel Grup 2 (Pacients No-Sí; N=16)

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)	Mitjana nota T 6 mesos (DE)
TAVEC-1	6.69 (2.62)	6.63 (1.50)	0.916	0.02	0.01	47.50 (7.74)
TAVECTotal	48.56 (12.07)	49.13 (12.25)	0.841	0.04	0.02	49.13 (12.25)
TAVEC-B	4.88 (1.74)	4.63 (1.36)	0.580	0.16	0.07	43.12 (7.04)
TAVEC-RI	9.81 (3.10)	9.75 (2.88)	0.931	0.02	0.01	45.00 (9.66)
TAVEC-RIPS	10.50 (2.75)	11.50 (3.36)	0.269	0.32	0.16	49.37 (12.36)
TAVEC-DIF	10.38 (3.75)	9.94 (4.05)	0.704	0.11	0.05	46.00 (14.04)
TAVEC-DIFPS	10.38 (3.00)	11.31 (3.47)	0.398	0.28	0.14	48.66 (12.45)
TAVEC-REC.	14.63 (1.31)	14.56 (2.44)	0.936	0.03	0.01	55.00 (5.18)
WMS-RI	33.81 (6.51)	34.88 (5.16)	0.435	0.18	0.09	47.50 (5.08)
WMS-DIF	27.50 (8.30)	27.38 (8.67)	0.956	0.01	0.00	49.06 (5.97)
Dígits Directes	5.56 (1.26)	5.31 (1.40)	0.232	0.18	0.09	50.62 (6.55)
Dígits Inversos	4.13 (1.25)	4.50 (1.36)	0.849	0.28	0.14	44.53 (4.84)
Lletres i Números	8.44 (2.42)	8.38 (2.21)	0.952	0.02	0.01	45.93 (6.44)
TMT-A	44.75 (26.76)	44.50 (28.19)	0.358	0.00	0.00	41.56 (5.76)
TMT-B	109.13 (63.11)	124.67 (77.17)	1.000	0.22	0.10	42.81 (4.81)
SDMT	37.38 (12.15)	37.38 (13.09)	0.086	0.00	0.00	41.25 (5.91)
Stroop Lectura	94.94 (24.42)	83.69 (23.80)	0.118	0.46	0.22	40.96 (6.01)
Stroop Color	61.38 (12.53)	55.88 (14.15)	0.111	0.41	0.20	42.65 (5.80)
Stroop Int.	36.00 (9.38)	32.31 (11.03)	0.727	0.36	0.17	45.62 (7.98)
F. Semàntica	21.06 (6.28)	20.56 (5.86)	0.531	0.08	0.04	43.43 (7.23)
F. Fonètica	13.63 (4.99)	12.94 (4.80)	0.531	0.14	0.07	43.43 (7.23)
FCRO còpia	32.71 (3.82)	33.00 (3.69)	0.669	0.07	0.03	53.28 (9.2)
BNT	50.75 (6.44)	51.50 (5.06)	0.449	0.12	0.06	49.21 (6.75)
HAD Ansietat	7.63 (3.48)	9.69 (4.71)	0.007*	0.49	0.24	
HAD Depressió	5.19 (3.06)	6.75 (5.06)	0.197	0.37	0.18	

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B; Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; Int., Interferència; F., Fluència; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; DE, Desviació Estàndard; Sig, Significació; *, puntuacions estadísticament significatives. Puntuacions expressades en PD.

En els pacients sense queixes prèvies i sí posteriors (taula 29) no hi ha diferències estadísticament significatives excepte per un augment de la simptomatologia ansiosa ($p=0.007$), amb una mida de l'efecte moderat [$d=0.49$].

Taula 30. Resultats neuropsicològics pel Grup 3 (Pacients Sí-Sí; N=22).

Tests Neuropsicològics	Basal Mitjana (DE)	6 mesos Mitjana (DE)	Sig. (2-tailed)	d de Cohen	Efecte (r)	Mitjana nota T 6 mesos (DE)
TAVEC-1	6.32 (1.61)	7.83 (2.05)	0.001*	0.81	0.37	52.27 (10.66)
TAVECTotal	53.86 (7.46)	57.59 (8.93)	0.007*	0.45	0.22	57.59 (8.93)
TAVEC-B	5.86 (1.58)	6.18 (1.29)	0.348	0.22	0.11	48.63 (6.39)
TAVEC-RI	11.23 (2.68)	12.55 (2.72)	0.001*	0.48	0.23	53.63 (10.02)
TAVEC-RIPS	12.27 (2.33)	13.32 (2.07)	0.006*	0.47	0.23	54.54 (8.57)
TAVEC-DIF	11.91 (2.65)	12.45 (2.65)	0.049*	0.20	0.10	52.27 (10.66)
TAVEC-DIFPS	12.41 (2.55)	13.32 (2.12)	0.008*	0.38	0.19	54.09 (9.08)
TAVEC-REC.	15.00 (1.15)	14.95 (0.99)	0.803	0.04	0.02	50.90 (9.21)
WMS-RI	32.86 (5.48)	34.41 (6.40)	0.047*	0.26	0.12	46.13 (8.88)
WMS-DIF	24.23 (7.94)	30.18 (8.19)	0.001*	0.73	0.34	50.45 (6.97)
Dígits Directes	5.50 (0.80)	5.41 (1.05)	0.665	0.09	0.04	44.77 (6.72)
Dígits Inversos	4.09 (0.97)	4.45 (0.85)	0.104	0.39	0.19	48.29 (5.84)
Lletres i Números	8.86 (2.14)	9.55 (2.36)	0.052	0.30	0.15	46.02 (6.10)
TMT-A	35.73 (11.26)	39.91 (17.80)	0.167	0.28	0.13	44.88 (9.92)
TMT-B	107.85 (69.38)	87.60 (37.66)	0.090	0.36	0.17	43.37 (8.24)
SDMT	39.09 (11.09)	42.95 (11.87)	0.008*	0.33	0.16	43.29 (6.51)
Stroop Lectura	91.32 (14.58)	89.73 (16.71)	0.315	0.10	0.05	40.11 (6.96)
Stroop Color	64.45 (8.08)	63.45 (9.68)	0.385	0.11	0.05	42.61 (6.29)
Stroop Int.	37.32 (7.27)	37.73 (8.03)	0.709	0.05	0.02	43.29 (7.29)
F. Semàntica	22.18 (4.65)	22.23 (5.87)	0.963	0.00	0.00	46.81 (7.56)
F. Fonètica	13.05 (3.30)	14.86 (3.93)	0.049*	0.49	0.24	44.43 (6.12)
FCRO còpia	32.47 (3.13)	32.18 (4.55)	0.611	0.07	0.03	51.00 (10.52)
BNT	49.05 (5.99)	50.64 (6.23)	0.009*	0.26	0.12	46.68 (9.04)
HAD Ansietat	10.59 (4.02)	11.41 (3.80)	0.373	0.20	0.10	
HAD Depressió	8.68 (3.74)	8.86 (4.00)	0.757	0.04	0.02	

Abreviacions: TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense assaig 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense llista B; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Reconeixement; WMS-RI, Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Inmediat; WMS-DIF Reproducció visual de la Wechsler Memory Scale –IV Record Diferit; TMT, Trail Making Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; Int., Interferència; F., Fluència; FCRO, Figura Compleja de Rey-Osterrieth; BNT, Boston Naming Test; HAD, Escala Hospitalària Ansietat i Depressió; DE, Desviació Estàndard; Sig., Significació; *, puntuacions estadísticament significatives. Puntuacions expressades en PD.

En els pacients amb queixes prèvies i posteriors (taula 30), s'observa una milloria global, centrada en memòria declarativa verbal ($p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.006$, $p=0.049$, $p=0.008$) i visual ($p=0.047$, $p=0.001$), velocitat de processament ($p=0.008$) i llenguatge ($p=0.049$, $p=0.009$), amb una mida de l'efecte baix-moderat i elevat en el primer assaig de memòria verbal [rang: 0.26-0.81]. No hi ha canvis en ansietat i depressió que es manté elevat (per sobre el punt de tall).

Comparant les valoracions a 6 mesos entre els diferents subgrups (0, 1, 2 i 3), s'observa que el Grup 2 (No-Sí) obté un rendiment inferior en subtests de memòria declarativa verbal ($p=0.001$, $p=0.004$, $p=0.002$, $p=0.009$), funció executiva ($p=0.003$), velocitat de processament ($p=0.002$, $p=0.001$),

memòria de treball ($p=0.003$), llenguatge ($p=0.003$) i ansietat ($p=0.001$) i depressió ($p=0.017$) en comparació al grup 0 (No-No). Els subtest amb un rendiment diferent entre els grups es pot observar a la taula 31. No s'observen diferències entre els grups que no tenen queixes cognitives als 6 mesos (0 i 1). S'observen diferències en quant a ansietat i depressió entre els grups amb i sense queixes cognitives ($p>0.05$), amb un valor F molt elevat ANOVA [13.23 i 16.72], essent significativament superior en els grups amb QCS ($p<0.01$ i $p<0.01$) respectivament.

Taula 31. Subtests neurocognitius amb diferències en el rendiment neuropsicològic per subgrups.

Tests Neuropsicològics	ANOVA F	Grup 0-1 (sig.)	Grup 0-2 (sig.)	Grup 0-3 (sig.)	Grup 1-2 (sig.)	Grup 1-3 (sig.)	Grup 2-3 (sig.)
TAVEC Total	5.05	-	0.004	-	0.027	-	-
TAVEC-RI	5.67	-	0.002	-	0.025	-	0.017
TAVEC-RIPS	3.42	-	0.002	-	-	-	-
TAVEC-DIF	5.93	-	0.001	-	-	-	-
TAVEC-DIFPS	4.43	-	0.009	-	0.039	-	-
Lletres i Números	3.22	-	0.003	-	-	-	-
TMT-B	5.11	-	0.003	-	-	-	0.048
Stroop Lectura	6.99	-	0.002	-	0.002	0.016	-
Stroop Color	3.98	-	0.001	-	-	-	-
Fluència Semàntica	4.18	-	0.003	-	-	-	-
HAD Ansietat	16.72	-	0.001	0.001	-	0.016	-
HAD Depressió	13.23	-	0.017	0.001	-	0.004	-

Abreviacions: TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVEC-RI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat; TAVEC-RIPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Inmediat Pista Semàntica; TAVEC-DIF, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit; TAVEC-DIFPS, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Record Diferit Pista Semàntica; HAD, Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió; Sig., significació; Grup 0 (No-No); Grup 1 (Sí-No); Grup 2 (No-Sí); Grup 3 (Sí-Sí).

5.4.3.3. Resultats neuropsicològics en funció dels símptomes clínics

Tenint en compte que s'havia establert prèviament la relació entre símptomes persistents i queixes cognitives, s'ha avaluat la presència de símptomes persistents en funció de l'evolució de les queixes cognitives (segons subgrups establerts). La taula 32 mostra una associació entre els grups que presenten queixes cognitives als 6 mesos i la persistència de símptomes i els grups sense queixa, amb menor proporció de pacients amb símptomes persistents ($\text{Chi}^2: 24.17, p=0.001$).

Taula 32. Subjectes amb símptomes persistents en funció dels grups de QCS.

	Sense Síntomes Persistents	Amb Síntomes Persistents
Grup 0 (No-No)	N = 39 (72.2%)	N = 15 (27.8%)
Grup 1 (Sí-No)	N = 12 (75%)	N = 4 (25%)
Grup 2 (No-Sí)	N = 4 (25%)	N = 12 (75%)
Grup 3 (Sí-Sí)	N = 5 (22.7%)	N = 17 (77.3%)

5.4.3.3.1. Resultats neuropsicològics en funció del símptoma persistent

S'ha avaluat el canvi cognitiu entre les valoracions pre (basal) i post (seguiment 6 mesos) per aquells pacients que presentaven un símptoma persistent associat a pitjor rendiment neurocognitiu.

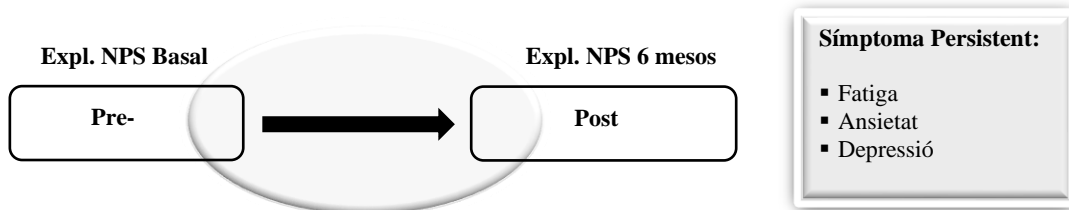


Figura 14. Representació de l'anàlisi neuropsicològic longitudinal en funció del símptoma persistent

Els pacients amb **fatiga persistent** obtenen una millora general del rendiment neurocognitiu, amb diferències significatives en TAVEC-1: amb una mitjana de 6.14 (DE:1.88) vs. 7.57 (DE:1.81) ($t=-4.18$, $p=0.001$), en TAVEC-Total: mitjana de 51.19 (8.88) vs. 56.10 (DE:10.32) ($t=-4.15$, $p=0.001$), TAVEC-RI: mitjana de 10.69 (DE:2.78) vs. 11.86 (DE:2.96) ($t=-3.59$, $p=0.001$), TAVEC-RIPS: mitjana de 11.71 (DE:2.60) vs. 13.14 (DE:2.57) ($t=-4.12$, $p=0.001$), WMS-RI: mitjana de 32.93 (DE:6.49) vs. 34.95 (DE:5.50) ($t=-3.53$, $p=0.001$), WMS-DIF: mitjana de 24.78 (DE:9.66) vs. 28.78 (DE:8.58) ($t=-3.07$, $p=0.004$), WMS-REC: mitjana de 5.00 (DE:1.72) vs. 5.57 (DE:1.62) ($t=-2.44$, $p=0.019$), Dígits Inversos: mitjana de 4.10 (DE:1.24) vs. 4.43 (DE: 1.15) ($t=-2.32$, $p=0.025$), SDMT: mitjana de 39.02 (DE: 11.48) vs. 41.79 (DE: 12.43) ($t=-2.94$, $p=0.005$) i BNT: mitjana de 48.76 (DE:6.76) vs. 50.07 (DE:6.20) ($t=-2.87$, $p=0.006$).

Els pacients amb **ansietat persistent** obtenen una millora general del rendiment neurocognitiu, amb diferències significatives en TAVEC-1: amb una mitjana de 6.53 (DE:1.97) vs. 7.41 (DE:1.81) ($t=-3.27$, $p=0.002$), en TAVEC-RI: mitjana de 10.96 (DE:2.69) vs. 11.80 (DE:3.07) ($t=-2.73$, $p=0.009$), TAVEC-RIPS: mitjana de 12.00 (DE:2.55) vs. 12.96 (DE:2.74) ($t=-2.93$, $p=0.005$), WMS-DIF: mitjana de 26.16 (DE:28.82) vs. 28.82 (DE:8.85) ($t=-2.44$, $p=0.018$), BNT: mitjana de 49.33 (DE:7.43) vs. 50.29 (DE:7.15) ($t=-2.21$, $p=0.032$) i un empitjorament en HAD-A: mitjana de 9.88 (DE:3.78) vs. 11.39 (DE:3.14) ($t=-2.84$, $p=0.006$).

Els pacients amb **depressió persistent** obtenen una millora general del rendiment cognitiu, amb diferències significatives en TAVEC-1: amb una mitjana de 6.39 (DE:1.89) vs. 7.08 (DE:1.74) ($t=-2.09$, $p=0.043$); WMS-DIF: mitjana de: 23.97 (DE:9.06) vs. 27.42 (DE:8.84) ($t=-2.60$, $p=0.013$) i un empitjorament en HAD-A: mitjana de 10.05 (DE:3.90) vs. 11.42 (DE:3.67) ($t=-2.16$, $p=0.037$) i HAD-D: mitjana de 8.21 (DE:3.70) vs. 10.05 (DE:2.73) ($t=-2.81$, $p=0.008$).

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
5. RESULTATS
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
- 6. DISCUSSIÓ**
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

6. DISCUSSIÓ

Aquest estudi es va dissenyar per caracteritzar l'abast dels dèficits neurocognitius i les queixes cognitives subjectives en pacients després de la infecció per COVID-19. Amb aquest propòsit i seguint les diferents fases d'afectació post-viral (34) es van avaluar els pacients en el període agut després de la infecció i en el seu seguiment en la fase de COVID-19 persistent.

6.1. Fase aguda del COVID-19

En la nostra cohort de 200 pacients, el símptoma més comú a l'inici de la malaltia va ser la febre, seguit de la fatiga, la tos, la cefalea i les miàlgies tal i com ja s'havia descrit en estudis previs (137). Durant el curs de la infecció, pràcticament tots els pacients avaluats van presentar febre, fatiga, tos, dispnea, cefalea, miàlgies, disgèusia, anòsmia i diarrea com a manifestacions característiques de la malaltia i, en menor freqüència, alteracions dermatològiques (38,39,137). Els homes van mostrar nivells més elevats en ferritina que les dones (48) però no en D-Dímer. Ambdós marcadors estaven significativament augmentats en el grup de pacients que havien requerit ingrés a UCI en comparació amb la resta de grups, probablement per la seva associació amb la severitat de la malaltia.

6.1.1. Resultats neuropsicològics

Els resultats obtinguts en l'estudi pilot han permès dissenyar un estudi transversal amb una àmplia mostra d'individus amb l'objectiu de categoritzar el rendiment neuropsicològic en funció de la severitat de la malaltia, les queixes cognitives i els símptomes clínics.

6.1.1.1. Severitat de la malaltia

Els resultats del nostre estudi evidencien que el rendiment neuropsicològic dels pacients amb COVID-19 en la fase aguda de la malaltia, independentment de la seva severitat, és similar al de la població normal. No obstant, s'ha observat un major nombre de pacients del que seria esperable entre 1 i 2 desviacions estàndard per sota de la normalitat al comparar amb la població normal en tests de capacitat d'aprenentatge, memòria verbal i visual, atenció, velocitat de processament i funció executiva (TAVEC-1, TAVEC-B, WMS-RI, WMS-DIF, dígits directes i inversos, lletres i números, TMT-B, SDMT, Stroop i fluències fonètica i semàntica). Aquests resultats són consistents amb els descrits a la literatura on l'atenció, la memòria, la velocitat de processament i la funció executiva són

els dominis neurocognitius amb major afectació després de la infecció per COVID-19 (129,130,132,133,135,137,148–150,168,244).

De forma destacable, la hospitalització no exercia un efecte significatiu en el rendiment en els tests, i no es van observar diferències entre els grups no hospitalitzats, els hospitalitzats amb o sense oxigen i el grup UCI. Aquests resultats, tot i que sorprenents, estan en consonància amb els resultats obtinguts per altres estudis on l'afectació neurocognitiva era independent de la severitat de la malaltia (132,143,151,245) i sense diferències en pacients que hagin requerit ventilació mecànica o teràpia amb oxigen (132,133,150).

6.1.1.2. Queixes cognitives subjectives

Vam analitzar la mostra separatament entre aquells pacients que presentaven QCS i els que no. No es van observar diferències en el rendiment neurocognitiu entre ambdós grups. Tot i que, com hem mencionat en l'apartat anterior, hi ha un major percentatge d'individus que es situen en un rendiment entre 1 i 2 desviacions estàndard per sota la mitjana, quan dividim la mostra entre aquells pacients amb i sense QCS, no s'observen diferències. Tot i que l'esperable seria pensar que els individus amb QCS presentarien majors alteracions neurocognitives, el percentatge d'individus per sota la mitjana és similar en ambdós grups. Això podria ser degut a que tots els participants, independentment de les queixes cognitives i la severitat de la malaltia, estarien encara sota la influència activa del procés víric (fase aguda amb simptomatologia residual), situant-se en un període de recuperació que ocasionés un rendiment neurocognitiu lleugerament inferior. Aquests resultats són similars als observats per altres autors (148,198,199) on el rendiment neuropsicològic objectivat no estava relacionat amb les queixes cognitives.

Hem observat que les QCS eren més freqüents en dones i en el grup de pacients hospitalitzats amb oxigen, aquest fet podria estar associat a la consciència de severitat de la malaltia en aquests pacients. A més, tot i que no es van observar diferències estadísticament significatives, els subjectes amb QCS van mostrar puntuacions més elevades en ansietat i depressió amb un major percentatge d'individus per sobre el punt de tall en aquest grup, suggerint un impacte en el benestar emocional en aquests pacients. Alguns estudis ja han senyalat el rol de l'ansietat, la depressió i el TEPT en el rendiment neuropsicològic i les queixes cognitives (145,190,198,199,201,204,205,207).

6.1.1.3. Simptomatologia clínica

S'ha hipotetitzat que el SARS-CoV-2 podria entrar al SNC a través de la via transmucosa de la placa cribriforme fins al bulb olfactiu (24,25). Donat que la nostra mostra presentava 106 pacients (53%) amb anòsmia, es va estudiar la possible implicació dels símptomes clínics amb la seva associació amb el rendiment neurocognitiu. Els nostres resultats indiquen que els pacients que presentaven símptomes neurològics tals com la pèrdua d'olfacte, de gust i la cefalea, s'associaven a un menor rendiment neuropsicològic en comparació als pacients que no presentaven aquests símptomes en alguns subtests que incloïen atenció, memòria, velocitat de processament i funció executiva, tal i com s'havia insinuat en un estudi realitzat prèviament (137). En aquest sentit, la cefalea va ser el SN majorment associat amb un menor rendiment en els tests neuropsicològics, suggerint una associació entre els SN i un menor rendiment neurocognitiu. Aquests resultats estarien en consonància amb els estudis que indiquen un solapament entre les funcions olfactivas i cognitives, incloent l'afectació del gir parahipocampal, còrtex entorrinal i hipocamp (26). No es va observar una associació entre els altres símptomes clínics i un pitjor rendiment neurocognitiu. No obstant, la fatiga estava associada amb majors símptomes d'ansietat i depressió (190,204).

Els nostres resultats suggereixen que la infecció per COVID-19 per sí mateixa no produiria un deteriorament neurocognitiu significatiu en la fase aguda de la malaltia. Podríem hipotetitzar que l'alteració neurocognitiva reportada pels nostres pacients podria ser deguda a que, al no disposar d'una avaluació neuropsicològica prèvia, hi hauria un declivi en relació al seu rendiment previ. Altres factors també podrien ser la presència de símptomes neurològics encara presents en la fase de recuperació o la influència de símptomes neuropsiquiàtrics tals com l'ansietat i la depressió (190,201,203–205).

6.2. Fase *Long-COVID-19*

Un total de 108 participants van realitzar el seguiment longitudinal als 6 mesos. Dels participants que no van realitzar el seguiment, 88 (44%) no presentaven queixes cognitives ni símptomes persistents, 3 (1.5%) no van respondre i 1 (0.5%) va ser exclòs per haver contret una malaltia amb possible afectació neurològica.

La presència de símptomes persistents va ser freqüent en la nostra mostra, congruent amb el que s'indica a la literatura, on un elevat percentatge d'individus presenten símptomes que poden durar de

setmanes a mesos (56,59–61). En el nostre estudi, el símptoma persistent més freqüentment observat va ser la fatiga, seguit de la dispnea i la cefalea. Aquests resultats estan en línia amb els reportats pels diversos estudis i meta-anàlisis realitzats en la fase post-COVID-19, on la fatiga és el símptoma reportat amb més freqüència (37,97–103) seguit de la dispnea, cefalea, alteracions de la son, neurocognitives i psicopatològiques (58,62,64–69). En l'estudi de Morin i col. (62) es va observar que aproximadament el 51% dels individus referien presentar almenys un símptoma de nova aparició a la fase post-COVID. Els nostres resultats, en canvi, mostren que la majoria de símptomes reportats als 6 mesos ja estaven presents a l'inici de la malaltia i mentre que en gran part de la població desapareixen, en altres es mantenen de forma persistent independentment de la severitat de la malaltia.

Considerant les queixes cognitives, l'ansietat i la depressió com a símptomes persistents, en la nostra mostra, un 35.2% dels subjectes van referir alteracions neuropsicològiques als 6 mesos de la infecció, un 35.18% depressió i un 45.37% ansietat. Aquests resultats segueixen la línia d'altres estudis on s'observa que les alteracions neurocognitives i psicopatològiques tendeixen a persistir durant períodes més llargs (70), essent l'afectació neurocognitiva i els símptomes psicopatològics els més prevalents després de 6 i 12 mesos (71,72). Els ratis d'ansietat i depressió reportats en el nostre estudi concorden amb els observats en la literatura (142,194,208,210,211,215).

Tal i com s'ha descrit en estudis previs, hem pogut observar una associació entre el gènere femení i majors ratis reportats de QCS (143), símptomes persistents i ansietat i depressió (79,209,213). Tot i que la literatura apunta que els factors de risc per desenvolupar *long*-COVID són diversos, en el nostre estudi observem una major prevalença de dones amb símptomes persistents (73), en aquest sentit, altres estudis ja havien observat que el sexe femení podia ser un factor de risc per desenvolupar una fatiga post-COVID (37,118,119) tant en dones hospitalitzades (120) com no hospitalitzades (121). Alguns autors apunten que una de les raons per les quals les dones podrien experimentar més símptomes persistents és perquè tindrien una condició inflamatòria diferent, associada a nivells més elevats d'IL-6, que s'han observat en dones amb fatiga post-viral (124). En aquest estudi, al no disposar de les dades d'IL-6, s'ha valorat si existia una relació entre els nivells de ferritina i D-Dimer a l'inici de la malaltia amb el desenvolupament o manteniment de la fatiga persistent, però no s'han observat diferències estadísticament significatives entre aquells pacients amb fatiga d'aquells que no la presenten als 6 mesos de la infecció.

Tenint en compte la severitat de la malaltia, s'ha observat símptomes persistents en tots els grups d'afectació i, tot i que és cert que hi ha un lleuger augment de símptomes persistents com la fatiga en els pacients hospitalitzats, la presència dels mateixos és independent de la gravetat del COVID-19,

podent aparèixer en pacients no hospitalitzats i inclús asimptomàtics (81,104). També s'ha observat un major percentatge d'individus amb queixes cognitives en el grup de pacients amb símptomes persistents així com majors ratis d'ansietat i depressió, hipotetitzant que la persistència de símptomes a llarg termini podria contribuir a la queixa cognitiva i a les alteracions psicopatològiques.

6.2.1. Resultats neuropsicològics

L'alteració neurocognitiva és un dels símptomes més referits en el síndrome post-COVID-19. En el nostre estudi, un 35.2% dels subjectes avaluats referien alteracions neuropsicològiques 6 mesos després de la infecció, aquests percentatges són similars als descrits prèviament en aquesta fase de la malaltia (62).

6.2.1.1. Severitat de la malaltia

Tenint en compte els nostres resultats, no s'ha observat que la severitat de la malaltia estigués associada a un pitjor rendiment neurocognitiu. Aquests resultats van en línia amb els descrits prèviament per Guo i col. (136) on no es podien diferenciar neurocognitivament aquells pacients que havien patit la infecció per COVID-19 i s'havien recuperat completament, d'aquells que no havien presentat la malaltia. Altres estudis senyalen en la mateixa línia que no hi ha una associació entre la severitat de la malaltia amb el rendiment neuropsicològic (138,143,245). Tots els grups, independentment de la severitat de la malaltia, van obtenir un rendiment dins de la normalitat i una millora neurocognitiva global en l'avaluació als 6 mesos. No es van observar diferències a nivell neuropsicològic entre els grups que permetessin identificar si un participant havia requerit ingrés hospitalari, oxigenoteràpia o UCI, indicant que no es pot establir una associació entre la gravetat de la malaltia i el rendiment neurocognitiu. Per contra, altres estudis han reportat ratis més elevats d'alteracions neuropsicològiques (136,141,145), això probablement sigui degut a que la selecció de la mostra es va realitzar únicament d'aquells pacients que presentaven símptomes i queixes persistents (147,149), sense excloure pacients amb deteriorament neurocognitiu previ (142) amb bateries poc específiques dissenyades per altres patologies (142,146) o amb avaluacions telefòniques/online (136,146), mentre que en el nostre estudi es van incloure els individus independentment dels símptomes i de la severitat de la malaltia, amb una avaluació dissenyada específicament per aquesta població realitzada de forma presencial i descartant els individus amb possible deteriorament neurocognitiu previ, obtenint una representació més homogènia de la població general.

Tot i no observar-se diferències en el rendiment neurocognitiu, els pacients no hospitalitzats van mostrar puntuacions més elevades en ansietat i depressió en la fase inicial de la malaltia amb una millora significativa de l'ansietat als 6 mesos que persistia essent més elevada que en la resta de grups. Seria esperable pensar que els pacients de major gravetat podrien presentar un increment de la simptomatologia ansiós-depressiva, prèviament ja s'havien reportat als ratis d'aquesta simptomatologia en els pacients no hospitalitzats (137,138), possiblement associat a la consciència de severitat de la malaltia i al possible empitjorament, sobretot en la primera fase de la pandèmia, on l'atenció hospitalària era limitada.

6.2.1.2. Queixes cognitives subjectives

Sabent que la severitat de la malaltia no estava relacionada amb el rendiment neuropsicològic, vam voler observar si hi havia diferències entre aquells pacients que referien queixes cognitives versus els que no. El nostre estudi mostra que no existeixen diferències estadísticament significatives entre el rendiment dels pacients amb i sense queixes cognitives excepte en ansietat i depressió, essent més elevada en el grup amb QCS. Aquests resultats ens indiquen que la queixa cognitiva no estaria associada a un empitjorament neurocognitiu però sí a la presència de simptomatologia ansiós-depressiva. L'associació entre la QCS i un augment de la psicopatologia ja s'havia descrit prèviament (137,138,199).

Donat que el moment d'aparició de les queixes cognitives es va donar en diferents fases de la malaltia, vam avaluar les diferències en funció de l'evolució de la QCS amb l'establiment de 4 grups (No-No; Sí-No; No-Sí; Sí-Sí). Es va observar una milloria global en tots els grups en el seguiment neuropsicològic, principalment en tasques de memòria, velocitat, funció executiva i llenguatge. No obstant, el grup que inicialment no tenia queixes i les tenia als 6 mesos (conversió No-Sí), no obtenia aquesta milloria en el seguiment i obtenia un rendiment inferior en aquestes àrees en comparació al grup que no presentava queixes cognitives. De forma interessant, aquest grup obtenia puntuacions més elevades en ansietat i depressió, indicant que aquesta simptomatologia podria influir en la no millora neurocognitiva als 6 mesos. A la inversa, els pacients que presentaven queixes cognitives inicials i no les presentaven en el seguiment (conversió Sí-No), presentaven una milloria cognitiva i una milloria en la simptomatologia psicoafectiva. En aquesta línia, els resultats indiquen que l'ansietat i la depressió serien indicadors que permetrien diferenciar els grups amb queixes cognitives (No-Sí, Sí-Sí), d'aquells que no en tenen (No-No, Sí-No), enfortint l'associació entre la queixa cognitiva i la simptomatologia psicopatològica i no amb la neurocognició (148,198).

6.2.1.3. Simptomatologia clínica inicial i persistent

Alguns estudis previs (137,138,145) apuntaven que els símptomes neurològics a l'inici de la malaltia podrien estar associats a un menor rendiment neurocognitiu. Per aquest motiu, vam avaluar si els símptomes neurològics en la fase aguda de la malaltia permetien diferenciar neuropsicològicament als 6 mesos aquells pacients que havien presentat el símptoma dels que no. Els nostres resultats apunten que les diferències observades en la fase aguda desapareixen a llarg termini. Això podria ser degut a que en la fase aguda de la malaltia els pacients encara estan en fase de recuperació i una vegada els símptomes desapareixen ja no exerceixen un efecte neurocognitiu. L'únic símptoma inicial associat a diferències neurocognitives als 6 mesos és la disgèusia. Aquests resultats podrien ser esperables tenint en compte que alguns estudis han mostrat que les regions cerebrals implicades en el processament del gust (còrtex orbitofrontal, gir cingulat, amígdala, hipocamp i altres àrees del sistema límbic) són les mateixes que les afectades en el deteriorament cognitiu lleu, la malaltia d'Alzheimer i altres processos neurodegeneratius (246,247). Una revisió sistemàtica i meta-anàlisi recent (248) conclou que les anomalies del gust són comunes en diversos processos neurocognitius a causa de diferents etiologies. A més, van observar que la disfunció del gust s'associava de forma diferenciada amb la severitat del deteriorament neurocognitiu, suggerint que la disfunció gustativa podria representar un potencial biomarcador pel deteriorament neuropsicològic.

Considerant la persistència del símptoma als 6 mesos, no s'han observat diferències entre els pacients amb cefalea o dispnea a nivell neurocognitiu però sí una relació amb major ansietat i depressió en aquests pacients, observant de nou que els pacients amb símptomes persistents presenten major simptomatologia psicopatològica. Per contra, sí que s'ha observat una relació entre la fatiga, l'ansietat i la depressió persistent amb un menor rendiment neuropsicològic comparat amb els individus que no presentaven aquesta simptomatologia.

En aquest sentit, s'ha plantejat la preocupació que el SARS-CoV-2 tingui el potencial de desencadenar un síndrome de fatiga post-viral (115,116). Els resultats proporcionats pel nostre estudi podrien apuntar en aquesta direcció, donat que la fatiga persistent s'associa amb un rendiment neuropsicològic diferenciat envers als pacients sense aquesta simptomatologia en pràcticament totes les àrees cognitives, principalment en test de memòria visual, atenció, memòria de treball, velocitat de processament, flexibilitat cognitiva i llenguatge. No obstant, considerant l'ansietat i la depressió com a símptomes persistents, aquests estan associats amb un pitjor rendiment neuropsicològic en pràcticament tots els subtests administrats, i alts ratis d'ansietat i depressió s'han observat associats a la fatiga tant en el nostre estudi com en estudis previs (114,137,138). Els nostres resultats són

consistents amb la literatura que refereix alteracions neurocognitives en pacients adults-joves amb ansietat i depressió, principalment en tasques de funció executiva però també en altres dominis neuropsicològics (249). Tot i que els pacients amb aquests símptomes persistents presenten un pitjor rendiment, quan considerem la seva evolució (pre-post) s'observa una milloria cognitiva global, però marcada per un empitjorament de la simptomatologia ansiós-depressiva.

De forma interessant, quan s'ha comparat els pacients amb fatiga persistent i queixa cognitiva versus els pacients amb fatiga persistent sense queixa cognitiva, no s'han observat diferències a nivell neuropsicològic. Un cop més desmarcant amb aquests resultats la possible associació entre la queixa cognitiva i el deteriorament neurocognitiu.

Tenint en compte que hi ha una major prevalença de queixes cognitives en el gènere femení, hem comparat el rendiment neuropsicològic entre homes i dones amb fatiga persistent i entre homes i dones amb ansietat i depressió persistent, observant que les dones obtenen un rendiment global inferior, principalment en proves de memòria visual, atenció, memòria de treball, velocitat de processament, funció executiva i llenguatge. A més, també presenten nivells més elevats d'ansietat i depressió que el sexe masculí. Aquesta troballa podria justificar una major presència de queixes cognitives en el gènere femení. Amb aquests resultats, el nostre estudi apunta cap a l'existència d'una forta relació entre les alteracions psicopatològiques, la persistència de símptomes i la queixa cognitiva, tots aquests factors estretament associats al gènere femení.

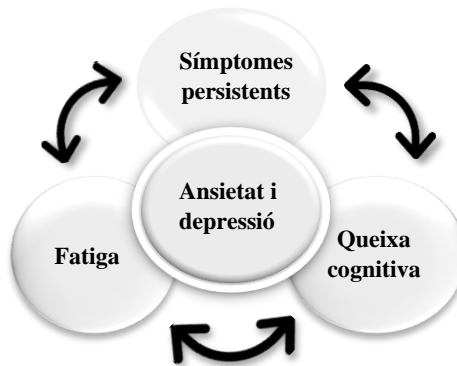


Figura 15. Associació entre símptomes i queixa cognitiva.

Considerant que existeixen diferències neuropsicològiques entre als pacients amb fatiga, depressió i ansietat persistent als 6 mesos en comparació amb els que no presenten aquests símptomes, podríem hipotetitzar que tot i que la queixa cognitiva no es tradueix en un deteriorament neurocognitiu

establert, si que hi hauria un declivi respecte el nivell previ en els individus amb aquestes característiques, principalment en test de velocitat de processament i funció executiva (157).

Tal i com es va realitzar en la fase aguda de la infecció i amb l'objectiu de determinar si hi ha un major número de subjectes rendint entre 1 i 2 desviacions per sota de la normalitat, vam analitzar si existien diferències entre els subjectes que presentaven QCS, els que no, els pacients de major severitat (UCI) i pels pacients amb el símptoma persistent majorment associat a pitjor rendiment neurocognitiu (fatiga).

Com es pot observar en la taula 19, no hi ha individus que presentin un deteriorament cognitiu a 2 DE per sota de la normalitat, ni quan es considera per severitat de la malaltia, ni per queixes cognitives. No obstant, si que observem un major número de percentatge de persones entre 1 i 2 DE per sota principalment en tests de velocitat de processament. De forma més específica, en el test Stroop s'obté un pitjor rendiment de forma global per tots els grups, mentre que en el SDMT i el TMT-A i B s'aprecien diferències entre els subjectes que no es queixen (amb percentatges esperables dins de la normalitat) i la resta de grups (amb un major percentatge d'individus). Per tant, podríem inferir que aquests tests serien els més sensibles en identificar el canvi cognitiu en aquesta població, ja que són els que ens permetrien diferenciar entre subjectes sense queixes cognitives i subjectes amb fatiga, UCI o QCS. Aquests resultats estan en línia amb els d'Ariza i col. (148) en què es va observar que el SDMT, el MoCA i la fluència fonètica permetien discriminar millor els pacients amb *long-COVID* dels subjectes control. A més, un altre resultat interessant que es desprèn d'aquest anàlisi és un menor rendiment en la prova d'atenció/memòria immediata (dígit directes) que s'observa de forma diferenciada en els pacients amb QCS i fatiga, com seria esperable i s'ha observat en pacients amb fibromiàlgia, fatiga crònica i queixes cognitives (108).

Aquests resultats s'han de tenir en consideració dins de les limitacions que es desprenen d'aquest estudi. Principalment la manca d'una avaluació neuropsicològica prèvia, que ens hauria permès observar diferències subtils en els pacients que no presenten un deteriorament neurocognitiu establert però que podrien presentar un declivi respecte la seva línia de base. Aquesta limitació és present en pràcticament tots els estudis que avaluen l'impacte d'un agent sobre la neurocognició, així com la manca de grup control. Aquesta limitació s'ha intentat abordar mitjançant proves estandarditzades i validades en la nostra població i amb criteris d'inclusió i exclusió estrictes que poguessin evitar pacients amb deteriorament neurocognitiu ja pre-establert.

Per altre costat, es va realitzar una revisió retrospectiva per recollir informació clínica. Tant els símptomes clínics a l'inici de la malaltia com en el seguiment longitudinal així com les queixes

cognitives van ser recollides mitjançant preguntes obertes i de resposta sí/no. Seria convenient que estudis futurs utilitzessin qüestionaris estandarditzats per registrar la diferent simptomatologia reportada. En aquest sentit, també es va utilitzar una única mesura d'autoinforme per als símptomes d'ansietat i depressió. Els pròxims estudis haurien d'incloure qüestionaris més específics per avaluar el funcionament emocional, els símptomes neuropsiquiàtrics i el TEPT així com les alteracions de la son, que s'han vist àmpliament relacionades amb un pitjor rendiment neurocognitiu.

A l'hora de correlacionar les dades amb biomarcadors, vam utilitzar únicament aquells que se'ns va permetre obtenir com a rutina en el nostre entorn. Per aquest motiu, una limitació que se'n desprèn és la manca d'altres biomarcadors inflamatoris específics que podrien estar associats a la inflamació sistèmica com per exemple l'IL-6, que s'ha vist àmpliament implicat en aquests tipus de pacients.

El nostre estudi ha sigut plantejat per avaluar el possible impacte de la infecció per COVID-19 en el rendiment neurocognitiu. Entendre els mecanismes potencials de la patogènesis dels diversos agents virals és essencial per al desenvolupament de mètodes preventius i tractaments precoços per la prevenció de la fatiga post-viral. Els resultats del nostre estudi, sense una clara evidència de deteriorament neurocognitiu, posen en dubte l'impacte del dany directe del virus al còrtex i emfatitzen la necessitat d'entendre els mecanismes pels quals es produeix la persistència de la fatiga i la implicació dels símptomes psicopatològics tals com l'ansietat i la depressió en l'impacte neurocognitiu i qualitat de vida d'aquests individus.

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
5. RESULTATS
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
5. DISCUSSIÓ
- 6. CONCLUSIONS**
7. LÍNIES DE FUTUR
8. BIBLIOGRAFIA
9. ANNEXES

7. CONCLUSIONS

En funció de les hipòtesis establertes es desprenen les següents conclusions:

1. No s'ha objectivat deteriorament neurocognitiu en funció de la gravetat de la malaltia ni en la fase aguda ni post-aguda de la infecció.
2. S'observa un major nombre d'individus entre 1 i 2 DE per sota de la normalitat en tests de velocitat de processament, essent el SDMT, el TMT A i B els més sensibles en discriminar canvis neuropsicològics subtils.
3. Les queixes cognitives no estan associades a alteracions neuropsicològiques però sí a majors ratis d'ansietat i depressió, essent més freqüents en el gènere femení.
4. Els símptomes neurològics (cefalea, anòsmia i disgèusia) s'associen a un pitjor rendiment neuropsicològic en la fase aguda. La fatiga, l'ansietat i la depressió persistent s'associa a un pitjor rendiment neuropsicològic als 6 mesos en comparació als individus sense aquesta simptomatologia.
5. Globalment s'ha observat una millora neuropsicològica i psicopatològica als 6 mesos.

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
5. RESULTATS
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
- 8. LÍNIES DE FUTUR**
9. BIBLIOGRAFIA
10. ANNEXES

8. LÍNIES DE FUTUR

Qualsevol treball de recerca contribueix a aclarir algunes incògnites sobre el tema tractat però, de forma simultània, genera noves preguntes, noves idees i obre noves vies de treball.

En relació amb les troballes objectivades en aquesta tesi, seria interessant obrir línies de recerca que tinguessin en compte l'impacte de les causes víriques sobre la persistència de símptomes com la fatiga i la seva implicació a nivell neurocognitiu, així com investigar els factors de risc com a possibles marcadors predictius d'aquelles persones més vulnerables a patir fatiga, ansietat i/o depressió després d'una infecció vírica.

Considerem d'especial rellevància que els futurs treballs d'investigació es realitzin amb una bateria d'exploració uniforme, que permeti poder comparar resultats de forma homogènia i extreure'n conclusions extrapolables a la població.

L'objectiu final hauria d'anar encaminat en el disseny i la implementació d'intervencions primerenques en aquelles persones amb més risc de desenvolupar símptomes persistents i dèficits neurocognitius per tal de prevenir-ne o revertir-ne la seva aparició i millorar la qualitat de vida d'aquests individus.

1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
5. RESULTATS
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
- 9. BIBLIOGRAFIA**
10. ANNEXES

9. BIBLIOGRAFIA

1. Haagmans BL, Farnoli L, Fernandez C, Monje LD. Etymologia: Coronavirus - Volume 26, Number 5—May 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(5):1027.
2. Human Coronavirus Types | CDC. Disponible a: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
3. Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, Qiu SY, Xu D, Liang HX, et al. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(2):363-9.
4. World Health Organization. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. [Disponible a: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>].
5. Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, Zheng K, Lei LC, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *PNAS.* 2005;102(7):2430-5.
6. Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med.* 2015;21(12):1508-13.
7. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003;302(5643):276-8.
8. Starr TN, Zepeda SK, Walls AC, Greaney AJ, Alkhovsky S, Veelsler D, et al. ACE2 binding is an ancestral and evolvable trait of sarbecoviruses. *Nature.* 2022;603(7903):913-8.
9. Xiao X, Newman C, Buesching CD, Macdonald DW, Zhou ZM. Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Sci Rep.* 2021;11(1).
10. Wang N, Li SY, Yang X Lou, Huang HM, Zhang YJ, Guo H, et al. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in Humans, China. *Virol Sin.* 2018;33(1):104-7.
11. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell.* 2021;184(19):4848-56.
12. Natale NR, Lukens JR, Petri WA. The nervous system during COVID-19: Caught in the crossfire. *Immunol Rev.* 2022;311(1):90-111.
13. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2020;76(1):3-19.
14. Méndez-García LA, Escobedo G, Minguer-Urbe AG, Viurcos-Sanabria R, Aguayo-Guerrero JA, Carrillo-Ruiz JD, et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of COVID-19-associated neurological manifestations. *Front Cell Neurosci.* 2022;16.
15. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. [Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19]. *Medicine.* 2021;13(33):1917-31.

16. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-20.
17. Peron JPS. Direct and indirect impact of SARS-CoV-2 on the brain. *Hum Genet.* 2023;142(8):1317-1326.
18. Huo J, Zhao Y, Ren J, Zhou D, Duyvesteyn HME, Ginn HM, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 by Destruction of the Prefusion Spike. *Cell Host Microbe.* 2020;28(3):445-454.e6.
19. Dangayach NS, Newcombe V, Sonnenville R. Acute Neurologic Complications of COVID-19 and Postacute Sequelae of COVID-19. *Crit Care Clin.* 2022;38(3):553-70.
20. Pastian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International journal of odontostomatology.* 2020;14(3):331-7.
21. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407-12.
22. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(6):590-2.
23. Chen Y, Yang W, Chen F, Cui L. COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood-brain barrier dysfunction. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1).
24. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168-75.
25. Kay LM. COVID-19 and olfactory dysfunction: a looming wave of dementia? *J Neurophysiol.* 2022;128(2):436-44.
26. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022;604(7907):697-707.
27. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(6):590-2.
28. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020;323(24):2518-20.
29. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci.* 2021;24(3):368-78.
30. Chen J, Tan R, Mo Y, Zhang J. The blood-brain barrier in health, neurological diseases, and COVID-19. *Fundamental Research.* 2022;2(5):817-26.
31. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636-43.

32. Awan HA, Najmuddin Diwan M, Aamir A, Ali M, Di Giannantonio M, Ullah I, et al. Sars-cov-2 and the brain: What do we know about the causality of 'cognitive covid'? *J Clin Med*. 2021;10(15).
33. Shukla AK, Misra S. An overview of post COVID sequelae. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2022;33(6):715-26.
34. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE. [Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG191>].
35. World Health Organization. WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID). [Disponible a: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>].
36. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9)e005427.
37. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32.
38. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90.
39. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5.
40. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*; 2020;382(23):2268-70.
41. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
42. World Health Organization. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. [Disponible a: <https://www.who.int/publications/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>].
43. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014;29:301-6.
44. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105921.
45. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19. *Neurology*. 2021;97(23):E2269-81.
46. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and post-acute neurological complications of COVID-19. *Neurol Int*. 2021;13(1):102-19.
47. Premraj L, Kannapadi N V., Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022;434.

48. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, Nissen J, Cantwell L, Schwinn M, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1).
49. Rogers JP, Watson CJ, Badenoch J, Cross B, Butler M, Song J, et al. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(9):932-41.
50. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2112131.
51. The Lancet Neurology. Long COVID: understanding the neurological effects. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):247.
52. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;36:100899.
53. Peterson CJ, Sarangi A, Bangash F. Neurological sequelae of COVID-19: a review. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 2021;57(1).
54. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-31.
55. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):1-10.
56. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The «post-COVID» syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol.* 2021;93(2):673-4.
57. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ.* 2020;370:m3489.
58. Chuang HJ, Lin CW, Hsiao MY, Wang TG, Liang HW. Long COVID and rehabilitation. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2023;13:S0929-6646(23)00107-9.
59. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis.* 2021;53(10):737-54.
60. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;55:101762.
61. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10).
62. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1525-34.

63. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med.* 2022;28(8):1706-14.
64. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-6.
65. Korchut A, Rejdak K. Late neurological consequences of SARS-CoV-2 infection: New challenges for the neurologist. *Front Neurosci.* 2023;17.
66. Pilotto A, Cristillo V, Cotti Piccinelli S, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D, et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neuro Sci.* 2021;42(12):4903-7.
67. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1).
68. Boesl F, Audebert H, Endres M, Prüss H, Franke C. A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome - A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients. *Front Neurol.* 2021;12.
69. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res.* 2021;52(6):575-81.
70. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15.
71. Kim Y, Kim SE, Kim T, Yun KW, Lee SH, Lee E, et al. Preliminary Guidelines for the Clinical Evaluation and Management of Long COVID. *Infect Chemother.* 2022;54(3):566-97.
72. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021;18(9).
73. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-31.
74. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes.* 2020;69(12):2549-65.
75. Theoharides TC. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome? *Mol Neurobiol.* 2022;59(3):1850-61.
76. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis.* 2020;100:327-32.
77. Von Meijenfildt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Lundström A, Magnusson M, Mackman N, et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv.* 2021;5(3):756-9.

78. Ryan FJ, Hope CM, Masavuli MG, Lynn MA, Mekonnen ZA, Yeow AEL, et al. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2022;20(1).
79. Evans PC, Ed Rainger G, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177-84.
80. Tang SW, Leonard BE, Helmeste DM. Long covid, neuropsychiatric disorders, psychotropics, present and future. *Acta Neuropsychiatr.* 2022;34(3):109-126.
81. Schaap G, Wensink M, Doggen CJM, van der Palen J, Vonkeman HE, Bode C. «It Really Is an Elusive Illness»-Post-COVID-19 Illness Perceptions and Recovery Strategies: A Thematic Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(20).
82. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules.* 2022;27(9):2903.
83. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021;49(6):1163-86.
84. Healey Q, Sheikh A, Daines L, Vasileiou E. Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2022;12:05014.
85. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol.* 2023;108(1):12-27.
86. Stracciari A, Bottini G, Guarino M, Magni E, Pantoni L. Cognitive and behavioral manifestations in SARS-CoV-2 infection: not specific or distinctive features? *Neurological Sciences.* 2021;42(6):2273-81.
87. Korálnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol.* 2020;88(1):1-11.
88. Carod-Artal FJ, García-Moncó JC. Epidemiology, pathophysiology, and classification of the neurological symptoms of post-COVID-19 syndrome. *Neurology Perspectives.* 2021;1:S5-15.
89. Farhadian SF, Seilhean D, Spudich S. Neuropathogenesis of acute coronavirus disease 2019. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(3):417-22.
90. Khan S, Gomes J. Neuropathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *Elife.* 2020;9:1-9.
91. Lyra e Silva NM, Barros-Aragão FGQ, De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. *Neuropharmacology.* 2022;209.
92. Rai SN, Tiwari N, Singh P, Singh AK, Mishra D, Imran M, et al. Exploring the Paradox of COVID-19 in Neurological Complications with Emphasis on Parkinson's and Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;31:3012778.
93. Sarubbo F, El Haji K, Vidal-Balle A, Bargay Lleonart J. Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: A new challenge for neuroscience. *Brain Behav Immun Health.* 2022;19:100399.

94. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID syndrome: An insight on its pathogenesis. *Vaccines*. 2021;9(5):497.
95. Raveendran A V., Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2021;15(3):869-75.
96. Khatoon F, Prasad K, Kumar V. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. *J Neurovirol*. 2020;26(5):619-30.
97. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Medical Science Monitor*. 2020;26:e928996.
98. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11)e0240784.
99. Pinzon RT, Wijaya VO, Jody A Al, Nunsio PN, Buana RB. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2022;15(8):856-69.
100. Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2022;13:947973.
101. Sharma P, Bharti S, Garg I. Post COVID fatigue: Can we really ignore it? *Indian Journal of Tuberculosis*. 2022;69(2):238-41.
102. Van Herck M, Goërtz YMJ, Houben-Wilke S, Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, et al. Severe Fatigue in Long COVID: Web-Based Quantitative Follow-up Study in Members of Online Long COVID Support Groups. *J Med Internet Res*. 2021;23(9):e30274.
103. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2023;40:101995.
104. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, Kudlay D, Zinchenko Y, Glushkova A, et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens*. 2021;10(11):1408.
105. Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet*. 2020;396(10260):1389-91.
106. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 «Spanish flu» in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):668-73.
107. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002;76(1):105-15.
108. Mrcpsych S, Archard LC, Preedy VR, Biochemist R, Phd S, Psychologist R, et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med*. 1991;84(2):118.
109. Magnus P, Gunnes N, Tveito K, Bakken IJ, Ghaderi S, Stoltenberg C, et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Vaccine*. 2015;33(46):6173-7.

110. Campos MC, Nery T, Starke AC, de Bem Alves AC, Speck AE, S Aguiar A. Post-viral fatigue in COVID-19: A review of symptom assessment methods, mental, cognitive, and physical impairment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;142:104902.
111. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2020;52(5):jrm00063.
112. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):253-62.
113. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021;146.
114. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3245-53.
115. Wilson C. Concern coronavirus may trigger post-viral fatigue syndromes. *New Sci.* 2020;246(3278):10-1.
116. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun.* 2012;26(1):24-31.
117. Bornstein SR, Voit-Bak K, Donate T, Rodionov RN, Gainetdinov RR, Tselmin S, et al. Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry.* 2022;27(1):34-7.
118. Fernández-De-las-peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero ÓJ, Navarro-Pardo E, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J Clin Med.* 2022;11(2).
119. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747-58.
120. Rao S, Benzouak T, Gunpat S, Burns RJ, Tahir TA, Jolles S, et al. Fatigue Symptoms Associated With COVID-19 in Convalescent or Recovered COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Behav Med.* 2022;56(3):219-34.
121. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1-11.
122. Rudroff T, Workman CD, Bryant AD. Potential Factors That Contribute to Post-COVID-19 Fatigue in Women. *Brain Sci.* 2022;12(5).
123. Meisinger C, Goßlau Y, Warm TD, Leone V, Hyhlik-Dürr A, Linseisen J, et al. Post-COVID-19 Fatigue and SARS-CoV-2 Specific Humoral and T-Cell Responses in Male and Female Outpatients. *Front Immunol.* 2022;13.

124. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, Bierle DM, Salonen BR, Collins NM, et al. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(3):454-64.
125. George Stefano AB, Stefano GB. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. *Med Sci Monit.* 202; 26(27):e931447.
126. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa069.
127. Damiano RF, Guedes BF, de Rocca CC, de Pádua Serafim A, Castro LHM, Munhoz CD, et al. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;272(1):139-54.
128. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia.* 2022;18(5):1047-66.
129. Van Den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):E1089-98.
130. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246590.
131. Amalakanti S, Arepalli KVR, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease.* 2021;32(1):146-9.
132. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, Vaucher J, Bernard-Valnet R, Du Pasquier R, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(5):567-8.
133. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa205.
134. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun.* 2021;4(1):fcab297.
135. Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breivte MH, Chwiszczuk LJ. Cognitive Impairment After COVID-19—A Review on Objective Test Data. *Front Neurol.* 2021;12: 699582.
136. Guo P, Benito Ballesteros A, Yeung SP, Liu R, Saha A, Curtis L, et al. COVCOG 2: Cognitive and Memory Deficits in Long COVID: A Second Publication From the COVID and Cognition Study. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:804937.
137. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health.* 2020;9.

138. Almeria M, Cejudo JC, Sanz-Santos J, Deus J, Krupinski J. Impact of COVID-19 infection on cognition and its association with neurological symptoms. *Brain Behav.* 2023;13(4):e2902.
139. Jacot de Alcântara I, Nuber-Champier A, Voruz P, Cionca A, Assal F, Péron JA. Cognitive Deficits in the Acute Phase of COVID-19: A Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(3).
140. Santangelo G, Baldassarre I, Barbaro A, Cavallo ND, Cropano M, Maggi G, et al. Subjective cognitive failures and their psychological correlates in a large Italian sample during quarantine/self-isolation for COVID-19. *Neurol Sci.* 2021;42(7):2625-35.
141. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38.
142. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun.* 2021;94:138-47.
143. Hadad R, Khoury J, Stanger C, Fisher T, Schneer S, Ben-Hayun R, et al. Cognitive dysfunction following COVID-19 infection. *J Neurovirol.* 2022;28(3).
144. Houben S, Bonnechère B. The Impact of COVID-19 Infection on Cognitive Function and the Implication for Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13).
145. Guo P, Benito Ballesteros A, Yeung SP, Liu R, Saha A, Curtis L, et al. COVCOG 1: Factors Predicting Physical, Neurological and Cognitive Symptoms in Long COVID in a Community Sample. A First Publication From the COVID and Cognition Study. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:804922.
146. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med.* 2021;290(3):621-31.
147. Hellgren L, Birberg Thornberg U, Samuelsson K, Levi R, Divanoglou A, Blystad I. Brain MRI and neuropsychological findings at long-term follow-up after COVID-19 hospitalisation: an observational cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(10).
148. Ariza M, Cano N, Segura B, Adan A, Bargalló N, Caldú X, et al. Neuropsychological impairment in post-COVID condition individuals with and without cognitive complaints. *Front Aging Neurosci.* 2022;14.
149. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10).
150. García-Sánchez C, Calabria M, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. *Brain Behav.* 2022;12(3).
151. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, Sala E, Tomasi C, De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol.* 2021;268(12):4422-8.

152. Mattioli F, Piva S, Stampatori C, Righetti F, Mega I, Peli E, et al. Neurologic and cognitive sequelae after SARS-CoV2 infection: Different impairment for ICU patients. *J Neurol Sci.* 2022;432.
153. Velichkovsky BB, Razvaliaeva AY, Khlebnikova AA, Manukyan PA, Kasatkin VN, Barmin A V. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinically Relevant Executive Functions Tests Performance after COVID-19. *Behavioural neurology.* 2023;9(2023):1094267.
154. Velichkovsky BB, Razvaliaeva AY, Khlebnikova AA, Manukyan PA, Kasatkin VN. Attention and memory after COVID-19 as measured by neuropsychological tests: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychol (Amst).* 2023;233.
155. Ariza M, Cano N, Segura B, Adan A, Bargalló N, Caldú X, et al. COVID-19 severity is related to poor executive function in people with post-COVID conditions. *J Neurol.* 2023; 270(5):2392-2408.
156. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Loehr V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):50-6.
157. Perrottelli A, Sansone N, Giordano GM, Caporusso E, Giuliani L, Melillo A, et al. Cognitive Impairment after Post-Acute COVID-19 Infection: A Systematic Review of the Literature. *J Pers Med.* 2022;12(12).
158. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39-48.
159. Groiss SJ, Balloff C, Elben S, Brandenburger T, Müttel T, Kindgen-Milles D, et al. Prolonged Neuropsychological Deficits, Central Nervous System Involvement, and Brain Stem Affection After COVID-19-A Case Series. *Front Neurol.* 2020;11.
160. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol.* 2021;27(1):191-5.
161. Vannorsdall TD, Brigham E, Fawzy A, Raju S, Gorgone A, Pletnikova A, et al. Cognitive Dysfunction, Psychiatric Distress, and Functional Decline After COVID-19. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2022;63(2):133-43.
162. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 «long haulers». *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(5):1073-85.
163. Abdelghani M, Atwa SA, Said A, Zayed NE, Abdelmoaty AA, Hassan MS. Cognitive after-effects and associated correlates among post-illness COVID-19 survivors: a cross-sectional study, Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2022;58(1).
164. Miskowiak KW, Fugledalen L, Jespersen AE, Sattler SM, Podlekareva D, Rungby J, et al. Trajectory of cognitive impairments over 1 year after COVID-19 hospitalisation: Pattern, severity, and functional implications. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;59:82-92.

165. Vialatte de Pémille C, Ray A, Michel A, Stefano F, Yim T, Bruel C, et al. Prevalence and prospective evaluation of cognitive dysfunctions after SARS due to SARS-CoV-2 virus. The COgnitiVID study. *Rev Neurol.* 2022;178(8):802-7.
166. Cian V, De Laurenzis A, Siri C, Gusmeroli A, Canesi M. Cognitive and Neuropsychiatric Features of COVID-19 Patients After Hospital Dismission: An Italian Sample. *Front Psychol.* 2022;13.
167. Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A, Cardamone R, et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol.* 2022;269(7):3400-12.
168. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020;129:98-102.
169. Aiello EN, Radici A, Mora G, Pain D. Cognitive phenotyping of post-infectious SARS-CoV-2 patients. *Neurol Sci.* 2022;43(8):4599-604.
170. Serrano-Castro PJ, Garzón-Maldonado FJ, Casado-Naranjo I, Ollero-Ortiz A, Mínguez-Castellanos A, Iglesias-Espinosa M, et al. The cognitive and psychiatric subacute impairment in severe Covid-19. *Sci Rep.* 2022;12(1).
171. Altunisik E, Sayiner HS, Aksoz S, Cil E, Ozgenc C. Neurological symptoms in COVID-19 patients. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(1):39-44.
172. 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;46(13):2235-40.
173. Albu S, Zozaya NR, Murillo N, Garcíá-Molina A, Chacón CAF, Kumru H. What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation.* 2021;48(4):469-80.
174. Bolattürk ÖF, Soylu AC. Evaluation of cognitive, mental, and sleep patterns of post-acute COVID-19 patients and their correlation with thorax CT. *Acta Neurol Belg.* 2023;20;123(3).
175. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, Schroeter N, Walter LI, Thurow J, et al. Neuropsychologic Profiles and Cerebral Glucose Metabolism in Neurocognitive Long COVID Syndrome. *J Nucl Med.* 2022;63(7):1058-63.
176. Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F, et al. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci.* 2021;11(2):1-11.
177. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021;57(2):189-98.
178. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* 2021;144(4):1263-76.
179. Venturelli S, Benatti S V., Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect.* 2021;149.

180. Weihe S, Mortensen CB, Haase N, Andersen LPK, Mohr T, Siegel H, et al. Long-term cognitive and functional status in Danish ICU patients with COVID-19. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(8):978-86.
181. Bonizzato S, Ghiggia A, Ferraro F, Galante E. Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: preliminary data of an observational study. *Neurol Sci.* 2022;43(1):51-8.
182. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2208-11.
183. Tolentino JC, Gjorup ALT, Schmidt GJ, Schmidt SL. Early attention impairment in a patient with COVID-19. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;75(2):66-7.
184. Monti G, Leggieri C, Fominskiy E, Scandroglia AM, Colombo S, Tozzi M, et al. Two-months quality of life of COVID-19 invasively ventilated survivors; an Italian single-center study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(7):912.
185. Soldati AB, Almeida C, Lima M, Araujo A, Araujo-Leite MA, Silva MTT. Telephone Screening of Cognitive Status (TICS) in severe COVID-19 patients: Utility in the era of social isolation. *eNeurologicalSci.* 2021;22.
186. Latronico N, Peli E, Calza S, Rodella F, Novelli MP, Cella A, et al. Physical, cognitive and mental health outcomes in 1-year survivors of COVID-19-associated ARDS. *Thorax.* 2022;77(3).
187. Biagianti B, Di Liberto A, Nicolò Edoardo A, Lisi I, Nobilia L, de Ferrabonc GD, et al. Cognitive Assessment in SARS-CoV-2 Patients: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci.* 2022;14.
188. May PE. Neuropsychological Outcomes in Adult Patients and Survivors of COVID-19. *Pathogens.* 2022;11(4).
189. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs.* 2022;36(7):681-702.
190. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-27.
191. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun.* 2021;97:328-48.
192. Khraisat B, Toubasi A, AlZoubi L, Al-Sayegh T, Mansour A. Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2022;26(3):234-43.
193. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Bueno-Castellano C, Fridman C, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: Implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34(4):420-33.

194. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Bravi B, Poletti S, Furlan R, et al. One-year mental health outcomes in a cohort of COVID-19 survivors. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2021;145:118-24.
195. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130-40.
196. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416-27.
197. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600.
198. Whiteside DM, Basso MR, Naini SM, Porter J, Holker E, Waldron EJ, et al. Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) at 6 months post-infection Part 1: Cognitive functioning. *Clin Neuropsychol*. 2022;36(4):806-28.
199. Whiteside DM, Naini SM, Basso MR, Waldron EJ, Holker E, Porter J, et al. Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) at 6 months post-infection part 2: Psychological functioning. *Clin Neuropsychol*. 2022;36(4):829-47.
200. Benedetti F, Palladini M, Paolini M, Melloni E, Vai B, De Lorenzo R, et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18.
201. Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min JA, Cho J, et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health*. 2016;38:e2016048.
202. Guo Q, Zheng Y, Shi J, Wang J, Li G, Li C, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain Behav Immun*. 2020;88:17-27.
203. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, Benedetti F, Roveri L, Mazza MG, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2020;15(10).
204. Amanzio M, Canessa N, Bartoli M, Cipriani GE, Palermo S, Cappa SF. Lockdown Effects on Healthy Cognitive Aging During the COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Study. *Front Psychol*. 2021;12.
205. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90-111.
206. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93-135.

207. Krishnan K, Miller AK, Reiter K, Bonner-Jackson A. Neurocognitive Profiles in Patients With Persisting Cognitive Symptoms Associated With COVID-19. *Arch Clin Neuropsychol*. 2022;37(4):729-37.
208. Zakia H, Pradana K, Iskandar S. Risk factors for psychiatric symptoms in patients with long COVID: A systematic review. *PLoS One*. 2023;18(4):e0284075.
209. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med*. 2021;19(1).
210. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021;199(2):113-9.
211. Zahoor F, Nazar Z, Masud S, Rahim R. Relative Risk of Anxiety and Depression among COVID-19 Survivor Healthcare Workers from a Tertiary Care Hospital in Pakistan: A Pilot Cohort Study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(10):1244-6.
212. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1).
213. Huarcaya-Victoria J, Barreto J, Aire L, Podestá A, Caqui M, Guija-Igreda R, et al. Mental Health in COVID-2019 Survivors from a General Hospital in Peru: Sociodemographic, Clinical, and Inflammatory Variable Associations. *Int J Ment Health Addict*. 2023;21(2).
214. Iglesias-González M, Boigues M, Sanagustin D, Giralt-López M, Cuevas-Esteban J, Martínez-Cáceres E, et al. Association of serum interleukin-6 and C-reactive protein with depressive and adjustment disorders in COVID-19 inpatients. *Brain Behav Immun Health*. 2022;19:100405.
215. Mazza MG, Palladini M, Villa G, Agnoletto E, Harrington Y, Vai B, et al. Prevalence of depression in SARS-CoV-2 infected patients: An umbrella review of meta-analyses. *Gen Hosp Psychiatry*. 2023;80:17-25.
216. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2022;36(7):681-702.
217. Tavares-Júnior JWL, de Souza ACC, Borges JWP, Oliveira DN, Siqueira-Neto JI, Sobreira-Neto MA, et al. COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. *Cortex*. 2022;152:77-97.
218. Zawilska JB, Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. *J Psychiatr Res*. 2022;156:349-60.
219. Carvalho S, Coelho CG, Kluwe-Schiavon B, Magalhães J, Leite J. The Acute Impact of the Early Stages of COVID-19 Pandemic in People with Pre-Existing Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9).

220. Leung CMC, Ho MK, Bharwani AA, Cogo-Moreira H, Wang Y, Chow MSC, et al. Mental disorders following COVID-19 and other epidemics: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1).
221. Hewitt KC, Marra DE, Block C, Cysique LA, Drane DL, Haddad MM, et al. Central Nervous System Manifestations of COVID-19: A Critical Review and Proposed Research Agenda. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2022;28(3):311-25.
222. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2021;11.
223. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13.
224. Bailey EK, Steward KA, VandenBussche Jantz AB, Kamper JE, Mahoney EJ, Duchnick JJ. Neuropsychology of COVID-19: Anticipated cognitive and mental health outcomes. *Neuropsychology*. 2021;35(4):335-51.
225. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus*. 2020;12(4).
226. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron*. 2022;110(21):3484-96.
227. Meier IB, Vieira Ligo Teixeira C, Tarnanas I, Mirza F, Rajendran L. Neurological and mental health consequences of COVID-19: potential implications for well-being and labour force. *Brain Commun*. 2021;3(1).
228. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(11).
229. Rodriguez-Sanchez I, Rodriguez-Mañas L, Laosa O. Long COVID-19: The Need for an Interdisciplinary Approach. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(3):533-44.
230. Robinson-Agramonte MA, Gonçalves CA, Noris-García E, Préndes Rivero N, Brigida AL, Schultz S, et al. Impact of SARS-CoV-2 on neuropsychiatric disorders. *World J Psychiatry*. 2021;11(7):347-54.
231. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021;114(9):428-42.
232. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19. *Mol Neurobiol*. 2021;58(2):564-75.
233. De Luca R, Bonanno M, Calabrò RS. Psychological and Cognitive Effects of Long COVID: A Narrative Review Focusing on the Assessment and Rehabilitative Approach. *J Clin Med*. 2022;11(21).
234. Łojek E, Egbert AR, Gambin M, Gawron N, Gorgol J, Hansen K, et al. Neuropsychological disorders after COVID-19. Urgent need for research and clinical practice. *Postepy Psychiatry & Neurology*. 2021;30(2):104-12.
235. Benedet MJ, Alejandre MA. TAVEC. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. (2014). TEA Ediciones. [Disponible a: <https://teaediciones.com/tavec-test-de-aprendizaje-verbal-esp%C3%B1acomplutense.aspx>].

236. Wechsler D. Escala de intel·ligència de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV). NCSPearson, Inc. Edición Original. 2012. [Disponible a: <https://www.pearsonclinical.es/wais-iv-escala-de-inteligencia-de-wechsler-para-adultos-iv>].
237. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(4):321-41.
238. Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Úbeda S, Sánchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(4):371-93.
239. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Aguilar M, Casas L, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(4):343-54.
240. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2009;24(4):395-411.
241. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana M, Aguilar M, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(4):413-29.
242. Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*. 2012;27(6):319-29.
243. Stern AF. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occup Med*. 2014;64(5):393-4.
244. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;39.
245. Houben S, Bonnechère B. The Impact of COVID-19 Infection on Cognitive Function and the Implication for Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13).
246. Swards T V. Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. *Brain Res Bull*. 2004;62(4):271-83.
247. Doty RL, Hawkes CH. Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:325-60.
248. Mantovani E, Zanini A, Cecchini MP, Tamburin S. The Association Between Neurocognitive Disorders and Gustatory Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2023;20.
249. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord*. 2008;106(1-2):1-27.

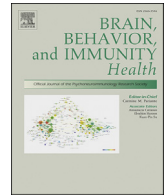
1. INTRODUCCIÓ
2. HIPÒTESIS
3. OBJECTIUS
4. METODOLOGIA
5. RESULTATS
 - ESTUDI I
 - ESTUDI II
 - ESTUDI III
 - ESTUDI IV
6. DISCUSSIÓ
7. CONCLUSIONS
8. LÍNIES DE FUTUR
9. BIBLIOGRAFIA
- 10. ANNEXES**

10.1.Publicació 1.

Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163 (340 cites).

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Brain, Behavior, & Immunity - Health

journal homepage: www.editorialmanager.com/bbih/default.aspx

Full Length Article

Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment

M. Almeria^{a,*}, J.C. Cejudo^b, J. Sotoca^c, J. Deus^{d,e,**}, J. Krupinski^c^a Cognition and Behavior Unit, Department of Neurology, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, Spain^b Cognitive Impairment and Dementia Unit, Hospital Sagrat Cor, Hermanas Hospitalarias, Martorell, Barcelona, Spain^c Department of Neurology, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, Spain^d Clinical and Health Department, Psychology Faculty, Autonomus University of Barcelona, Barcelona, Spain^e MRI Research Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

COVID-19

Coronavirus

Neurological manifestations

Cognitive impairment

Neuropsychology

ABSTRACT

Background: Cognitive manifestations associated with the severity of a novel coronavirus (COVID-19) infection are unknown. An early detection of neuropsychological manifestations could modify the risk of subsequent irreversible impairment and further neurocognitive decline.

Methods: In our single-center cohort study, we included all consecutive adult patients, aged between 20 and 60 years old with confirmed COVID-19 infection. Neuropsychological assessment was performed by the same trained neuropsychologist from April, 22nd through June 16th, 2020. Patients with previous known cognitive impairment, any central nervous system or psychiatric disease were excluded. Demographic, clinical, pharmacological and laboratory data were extracted from medical records.

Results: Thirty-five patients met inclusion criteria and were included in the study. Patients presenting headache, anosmia, dysgeusia, diarrhea and those who required oxygen therapy had lower scores in memory, attention and executive function subtests as compared to asymptomatic patients. Patients with headache and clinical hypoxia scored lower in the global Cognitive Index ($P = 0.002$, $P = 0.010$). A T score lower than 30 was observed in memory domains, attention and semantic fluency (2 [5.7%]) in working memory and mental flexibility (3 [8.6%]) and in phonetic fluency (4 [11.4%]). Higher scores in anxiety and depression ($P = 0.047$, $P = 0.008$) were found in patients with cognitive complaints.

Conclusions: In our cohort of COVID-19 patients neurologic manifestations were frequent, including cognitive impairment. Neurological symptoms during infection, diarrhea and oxygen therapy were risk factors for neurocognitive impairment. Cognitive complaints were associated with anxiety and depression.

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the etiologic agent of the current rapidly growing outbreak of coronavirus disease (COVID-19). Common symptoms include fever, dry cough, fatigue and dyspnea, whereas respiratory failure and subsequent pneumonia frequently leads to hospitalization. Neurological manifestations are being recognized increasingly. The most frequent being headache, myalgias or loss of burst and smell (Mao et al., 2020a). These manifestations can be considered as direct effect of the virus on the central nervous system (CNS), para-infectious or post-infectious immune-mediated disease, and

neurological complications of the systemic effects of COVID-19 (Li et al., 2020; Helms et al., 2020). Similarly to SARS-CoV, COVID-19 virus uses angiotensin 2 (ACE2) to enter cells. It raises the necessity for studies of ACE2 expression in the CNS to determine the direct impact of COVID-19 on brain tissue (Baig et al., 2020). Hoffmann et al. (2020) provided evidence that host cell entry of SARS-CoV-2 depends on the SARS-CoV receptor ACE2 providing key insights into the first step of the infection and viral entry into the cells.

Mao et al. (2020b) reported 36.4% COVID-19 patients had neurological manifestations, mainly those patients with severe symptoms. Several hospital series described myalgias, headaches, dizziness, confusion and

* Corresponding author. Hospital Universitari MútuaTerrassa, plaça dels drets humans n°1 (planta -3 despatx. 324), 08222, Terrassa, Barcelona, Spain.

** Corresponding author. Clinical and Health Department, Psychology Faculty, Autonomus University of Barcelona, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: malmeria@mutuaterrassa.cat (M. Almeria), jccbnps@yahoo.es (J.C. Cejudo), jsotoca@mutuaterrassa.cat (J. Sotoca), joan.deus@uab.cat (J. Deus), jkrupinski@mutuaterrassa.es (J. Krupinski).

<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>

Received 5 September 2020; Received in revised form 15 October 2020; Accepted 21 October 2020

Available online 22 October 2020

2666-3546/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

epileptic seizures (Li et al., 2020; Wu et al., 2020; Chen et al., 2020; Guan et al., 2020; Arentz et al., 2020). Cases from mild-to-moderate COVID-19 associated encephalopathy and stroke were published, probably due to the prothrombotic and proinflammatory state of COVID-19 infection. It is well known the impact that CNS viral infections (Warren-Gash et al., 2019), inflammatory processes (Sartori et al., 2012) and cerebral hypoxia (McMorris et al., 2017) have on cognitive functions producing transient or permanent cognitive impairment. Limbic and associated brain structures such as the hippocampus and basal ganglia contain more enzymes that are involved in inflammatory responses than other areas. Therefore, there is an increased risk of developing deficits in neurocognitive processes like memory, attention and emotion (Sartori et al., 2012; Raz and Rodrigue, 2006). Patients with chronic hypoxia due to pulmonary diseases, may have worst performance on attention, executive functions and processing speed tests. Cognitive impairment correlates with the severity of pulmonary disease and support the diagnosis of subcortical type encephalopathy (Areza-Fegyveres et al., 2010). Cognitive impairment as a result of acquired brain damage is a common cause of complaints in neurological units, as it causes difficulties in performing day-to-day activities, including working difficulties, with great functional and emotional repercussion not only for patient himself but in their family environment.

There are no studies to our knowledge on the co-existence and clinical definition of cognitive impairment related to COVID-19 infection. As COVID-19 outbreak may directly impact on CNS, it is likely that we will face more neurocognitive complaints once severe respiratory syndrome is resolved. It is of great scientific and clinical relevance to describe COVID-19 related cognitive symptoms due to its possible reversibility and the differences from the impairment caused by neurodegenerative disease. In this study, we aimed to evaluate the impact of COVID-19 on neurocognitive performance.

2. Methods

2.1. Study design and participants

This is our cohort study, we included consecutive adult patients evaluated in Hospital Universitari MútuaTerrassa (HUMT) from April 21 (date of first specimen assessed) to June 16, 2020. All patients included in the study had SARS-Cov-2 infection confirmed by positive PCR from nasopharyngeal swab and/or positive serology. Patients aged from 24 to 60 years old. Subjects with previous cognitive impairment and any other CNS disease were excluded. The study was approved by the local ethic committee and all subjects signed the informed consent.

2.2. Data collection and definitions

Clinical data was collected prospectively in HUMT and we retrospectively reviewed electronic health records database for all patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection. Demographic data, comorbidities, blood test results that included ferritin and D-Dimer, symptoms and signs at presentation, complications, treatment, previous cognitive impairment or cognitive complaints after infection and outcomes were collected and evaluated. Complications included hypoxic respiratory failure, encephalitis and stroke. Outcomes include length of stay, length of symptoms, need of invasive mechanical ventilation and discharge disposition. To assess cognitive impairment, a set of subtests was selected to create a Neuropsychological battery specific for this population. All tests are validated in our population and are used internationally. The battery included: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) with three lists for the Learning, Interference and Recognition to assess verbal memory; Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale –IV (WMS-IV), Digits forward and Backward, Letter and Numbers, Trail Making Test A and B (TMT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Stroop, Phonemic and Semantic fluency and Boston Naming Test from the NEURONORMA project (NN). Scores used for the analysis of the results were the standardized notes, according to normalized data in our environment, thus

correcting the effects of the subjects' age and education, as well as giving the data greater compliance with the Normal Distribution, specifically used the T note (PT) (mean 50 points and standard deviation of 10 points). Additionally, a total cognitive performance score was created by obtaining an arithmetic mean of the standardized scores of the different cognitive tests used, called the Cognitive Index (ICog). Also Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) was administered to assess symptoms of anxiety and depression. All the assessments were performed between 10 and 35 days from hospital discharge by the same trained neuropsychologist and cognitive evaluation lasted approximately 1 h.

2.3. Statistical analysis

In a first level of analysis the sample data and cognitive results were described assuming Normal Distribution, knowing its performance in larger samples and being standardized in our population. Standardized punctuations (T scores) for different cognitive tests were expressed in frequencies as well as the Cognitive Index as an expression of pathological results in those with scores equal to or less than 30 in their T score (corresponding to 2 standard deviations or less). In a second level of analysis, inferential tests were performed to compare cognitive performance according to other characteristics of the sample of clinical relevance. Comparisons between cohorts were analyzed using the t-Student Test (independent variables), and Levene test was used to assume equal variances or not on groups of comparison analysis. Due to sample size, comparisons between groups have been made only if they had more than 5 subjects per group (assuming a minimum representation of subjects per group of 15%). Statistical analyses were performed using R. CRAN. *Oficina de software libre (CIXUG)*. Spanish National Research Network. <http://cran.es-r-project.org/>

2.4. Data availability

All study data, including raw and analyzed data and materials will be available from the corresponding author on reasonable request.

3. Results

3.1. Demographic and clinical characteristics

Between April and June 2020, 454 patients tested positive for SARS-CoV-2 at HUMT. Of these patients, subjects older than 60 were excluded from the study to avoid cognitive impairment due to age-related cognitive decline. Patients with previous cognitive impairment and any other CNS or psychiatric affection were also excluded from the study. Neuropsychological study was performed between 10 and 35 days after hospital discharge to have the most recent possible cognitive profile related to the infection.

A total of thirty-five patients were included in the study. Their demographic and clinical characteristics are described in Table 1. 19 subjects were female (54.3%) with mean (SD) age of 47.6 (8.9) years. Most common symptoms at onset of illness were fever (16 [45.7%]), cough (10 [28.6%]), fatigue (6 [17.1%]), headache (2 [5.7%]) and myalgias (1 [2.9%]). In the course of the infection, thirty-one patients (88.6%) had

Table 1
Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19 infection.

Characteristics	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age, y	24	60	47.6	8.9
Education, y	6	18	12.6	4.6
Hospital discharge, d	10	40	25.9	7.7
Hospitalization, d	0	30	10.8	9.2
Total symptoms, d	5	40	18.8	10.1
D-Dimer ng/mL	241.0	5568.0	1655.3	1833.1
Ferritin ng/mL	21.2	5498.7	955.0	1258.5

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019.

cough, thirty-four (97.1%) had fever, thirty (85.7%) had myalgias, thirty-one (88.6%) had fatigue, twenty-two (62.9%) had headache, twenty (57.1%) had anosmia, twenty (57.1%) had dysgeusia, thirty-three (94.3%) had breathing difficulties, fourteen (40%) had diarrhea, four (11.4%) had skin affection, seven (20%) required Intensive Care Unit (ICU), twenty-one (60%) required oxygen. Mean hospital stay was 10.86 days and mean days of symptoms length was 18.8 days.

Laboratory findings showed that males had higher levels of ferritin than females (mean [SD] 1765.9 vs. 346.9; $P = 0.010$) and higher levels of D-Dimer values (mean [SD] 2415.5 vs 1047.2 although it wasn't statistically significant; $P = 0.067$). For patients that required ICU care, higher levels of ferritin ($P = 0.034$) and D-Dimer ($P = 0.001$) were found. Same results were found for patients that needed oxygen therapy during hospitalization, with higher results in D-Dimer ($P = 0.031$) and ferritin ($P = 0.024$).

3.2. Neuropsychological findings

Neuropsychological characteristics are described in Table 2. The punctuation for each test is expressed in T score. To note, of all patients, twelve (34.3%) had cognitive complaints.

Pathological scores ($PT \leq 30$) were seen in TAVEC-1 (2 [5.7%]), TAVEC-5 (2 [5.7%]), TAVECTotal (1 [2.9%]), TAVEC-B (2 [5.7%]), TAVEC-IMR (1 [2.9%]), TAVEC-IMRSC (2 [5.7%]), TAVEC-DFR (2 [5.7%]), TAVEC-DFRSC (3 [8,6%]), TAVEC-REC (2 [5.7%]), Inverse

Table 2
Neuropsychological characteristics of patients with COVID-19 infection.

Characteristics	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
TAVEC-1 (PT)	30.0	70.0	48.6	9.7
TAVEC-5 (PT)	30.0	70.0	50.9	9.8
TAVECTotal (PT)	30.0	70.0	51.4	8.1
TAVEC-B (PT)	30.0	60.0	46.9	8.3
TAVEC-IMR (PT)	30.0	70.0	50.6	10.0
TAVEC-IMRSC (PT)	30.0	70.0	49.7	9.8
TAVEC-DFR (PT)	30.0	70.0	50.9	10.7
TAVEC-DFRSC (PT)	30.0	70.0	50.3	10.7
TAVEC-REC. (PT)	30.0	60.0	52.9	8.4
WMS-IMR (PT)	35.0	57.5	46.0	5.6
WMS-DFR (PT)	37.5	65.0	48.9	6.9
Digits Forward (PT)	32.5	60.0	46.9	6.2
Digits Backwards (PT)	30.0	57.5	45.7	7.5
Letter&Numbers (PT)	32.5	65.0	45.1	5.8
TMT-A (PT)	30.0	62.5	45.9	7.0
TMT-B (PT)	27.5	57.5	42.9	8.2
SDMT (PT)	30.0	65.0	43.9	7.0
Stroop Lecture (PT)	32.5	57.5	44.1	7.7
Stroop Color (PT)	30.0	57.5	44.2	6.4
Stroop Int. (PT)	30.0	57.5	45.1	6.8
Semantic Fluency (PT)	27.5	60.0	47.6	8.1
Phonemic Fluency(PT)	26.7	57.5	43.7	7.4
FCRO copy (PT)	30.0	67.5	54.1	11.7
BNT (PT)	27.5	67.5	47.1	7.2
Cognitive Index (PT)	38.0	60.6	48.0	45.4
HAD Anxiety (PD)	0	20	7.6	4.6
HAD Depression (PD)	0	12	4.4	3.3

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 1; TAVEC-5, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 5; TavecTotal, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense sum of learning; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning B; TAVEC-IMR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Immediate Recall; TAVEC-IMRSC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Immediate Recall Semantic Clue; TAVEC-DFR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Deferred Free Recall; TAVEC-DFRSC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Deferred Free Recall Semantic Clue; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Recognition; WMS-IMR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale -IV Immediate Recall; WMS-DFR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale -IV Deferred Free Recall; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; BNT, Boston Naming Test; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale; PT, T score; PD, direct score.

Digits (3 [8,6%]), TMT-A (1 [2.9%]), TMT-B (3 [8,6%]), SDMT (2 [5.7%]), Stroop Color (1 [2.9%]), Stroop Interference (1 [2.9%]), Semantic Fluency (2 [5.7%]), Phonemic Fluency (4 [11,4%]), FCRO copy (1 [2.9%]), BNT (1 [2.9%]).

An analysis of neuropsychological scores was performed just for the clinical variables with $N > 5$ for group. For this reason, fever, cough, fatigue, myalgias and skin affection, were excluded from the analysis (practically all subjects presented these conditions, understood as part of the pathological clinic). Table 3 showed neuropsychological findings for the subtests that were statistically significant. Patients presenting neurological symptoms such as headache, anosmia and dysgeusia were associated with lower scores in working memory ($P = 0.031$, $P = 0.031$,

Table 3
Neuropsychological findings related to clinical characteristics.

Symptom/Subtest	Leven's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
	F	Sig.	t	Sig.
CEFALEA (N = 22)				
TAVEC-1	.736	0.389	2.221	0.033
TAVEC-Total	.752	0.392	2.937	0.006
TAVEC-B	.029	0.866	2.805	0.008
TAVEC-IMR	.824	0.371	2.331	0.026
Digits Forward	.094	0.761	3.392	0.002
Digits Backwards	.160	0.692	2.261	0.031
Letter&Number	.173	0.680	2.177	0.037
TMT-B	.254	0.617	2.488	0.018
SDMT	.828	0.369	2.727	0.010
Stroop Lecture	1.155	0.291	2.685	0.011
Phonetic fluency	1.399	0.245	2.211	0.034
Cognitive Index	.667	0.420	3.475	0.002
ANOSMIA (N = 20)				
Digits Backwards	1.802	0.189	2.259	0.031
DYSGEUSIA (N = 20)				
Digits Backwards	1.802	0.189	2.259	0.031
BNT	.043	0.837	3.596	0.001
DIARRHEA (N = 14)				
WMS-DFR	.341	0.563	2.082	0.045
Digits Backwards	.183	0.671	2.470	0.019
Letter&Number	3.522	0.069	2.102	0.043
Stroop Color	5.504	0.025	-2.370 ^a	0.032
OXYGEN (N = 21)				
TAVEC-IMR	.053	0.820	2.270	0.030
WMS-DFR	.974	0.331	3.046	0.005
Digits Forward	.615	0.439	3.379	0.002
Digits Backwards	2.383	0.132	2.185	0.036
Letter&Number	.071	0.791	2.320	0.027
TMT-A	.159	0.693	2.193	0.035
TMT-B	.491	0.488	2.778	0.009
SDMT	.366	0.550	2.281	0.029
Stroop Lecture	3.018	0.092	2.403	0.022
Stroop Color	1.292	0.264	2.090	0.045
Stroop Interference	.049	0.825	2.431	0.021
Semantic Fluency	6.923	0.013	2.601 ^a	0.014
Cognitive Index	1.426	0.241	2.727	0.010
ICU (N = 7)				
TMT-B	.026	0.873	2.177	0.037
COGNITIVE COMPLAINTS (N = 12)				
HAD Anxiety	5.266	0.028	-2.172 ^a	0.047
HAD Depression	.878	0.356	-2.817	0.008

Abbreviations: ICU, Intensive Care Unit; TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 1; TavecTotal, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense sum of learning; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning B; TAVEC-IMR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Immediate Recall; WMS-DFR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale -IV Deferred Free Recall; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; BNT, Boston Naming Test; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale. F, Levene Test; t, Student Test; Sig., Significance; values indicate differences between patients with symptoms and without symptoms. N represents subjects with symptoms. Table showed subtests with less than 0.05 which was considered statistically significant.

^a Non-equal variances are assumed.

$P = 0.031$) respectively compared with patients without this symptoms. Patients presenting headache showed also lower scores in memory coding ($P = 0.006$), attention ($P = 0.002$), complex working memory ($P = 0.037$), process speed ($P = 0.010$), executive function ($P = 0.034$, $P = 0.018$) and in the global Cognitive Index ($P = 0.002$). Patients with dysgeusia had also lower scores in denomination ($P = 0.001$).

Patients who presented diarrhea showed lower scores in delayed visual memory ($P = 0.045$), working memory ($P = 0.019$ and complex working memory ($P = 0.043$). For patients that required ICU care, lower punctuations in executive function were found ($P = 0.037$) whereas patients that required oxygen therapy showed lower punctuations in verbal memory ($P = 0.030$), visual memory ($P = 0.005$), attention ($P = 0.002$), working memory ($P = 0.036$), complex working memory ($P = 0.027$), process speed ($P = 0.035$, $P = 0.029$), executive function ($P = 0.009$, $P = 0.014$) and the global Cognitive Index ($P = 0.010$).

No differences in neuropsychological tests were found between patients that expressed cognitive deficits after COVID-19 infection than patients who didn't. Nevertheless, higher scores in Anxiety and Depression test ($P = 0.047$, $P = 0.008$ respectively) were found in the group with cognitive complaints.

4. Discussion

Association between COVID-19 and cognitive impairment was not previously reported. Considering that COVID-19 had known neurotropism and that cognitive deficits are seen in other viral infections, we believed that the association is very likely.

We found COVID-19 infection profile to be consistent with that described in general population. In our cohort, fever was the predominant symptom in all patients, followed by cough, myalgias, fatigue and headache as described in previous studies (Li et al., 2020; Wu et al., 2020; Chen et al., 2020; Guan et al., 2020; Arentz et al., 2020). Males showed higher levels of D-Dimer and ferritin than females. According to other studies, COVID-19 severe infection was more frequent in males possibly as result of their higher ACE2 levels (Sama et al., 2020).

Similar to other respiratory viruses, SARS-CoV-2 may enter the CNS through the hematogenous or retrograde neuronal route, supported by the fact that twenty (57%) of the patients in this study had smell impairment. Neurological symptoms such as headache, loss of smell and taste were strongly associated with impairment in several subtests including attention, memory and executive function domains. Of the above symptoms, headache was the neurological symptom frequently associated with poor performance in neuropsychological tests. This phenomenon may be indicative of the potential COVID-19 CNS invasion capacity as described in other studies (Mao et al., 2020a; Li et al., 2020). We also found cognitive impairment in patients that required oxygen therapy during hospitalization; this could be explained by the continuous hypoxia caused by pulmonary disease related to COVID-19 infection (Areza-Fegyveres et al., 2010). Headache and oxygen therapy independently were the main variables strongly related to cognitive impairment. In patients with these symptoms, global Cognitive Index was impaired. Patients presenting diarrhea during infection had worse performance in neuropsychological test. We did not record whether diarrhea was caused by the infection or if it was secondary to pharmacological treatment. It would be convenient to take this information into account for future studies.

In our hospital cohort, twelve (34.3%) patients had cognitive complaints after COVID-19 infection. No differences in cognition were reported as compared to patients with no complaints but they had significantly higher scores in anxiety and depression. Patients with cognitive complaints related them to attention deficits and anomia. Emotional distress, such as anxiety, depression and insomnia could play a role in subjective cognitive complaints. These findings emphasize the importance of an early detection of anxiety and depression in order to avoid later cognitive complaints in COVID-19 patients.

5. Limitations

This study has several limitations. Only 35 patients were included. It would be better to include more patients in order to assess potential cognitive differences associated with other symptoms such as myalgia or fatigue. It is important to note that older population were excluded to avoid age-related cognitive impairment. Neuropsychological assessment was performed in early period after hospitalization in order to have the most recent possible cognitive profile related to the infection and its possible temporal relationship with the resolution. Some of the data was extracted from the electronical medical records; some manifestations might not be captured if they were too mild or not easily referred by the patient, such as taste and smell impairment or diarrhea. We probably missed some of the patients with MRI hypoxic lesions. Future studies should include advanced neuroimaging and a long term follow up assessment of the deficits to determine whether this could precipitate the onset of neurodegenerative or cerebrovascular disease.

6. Conclusions

Patients having COVID-19 infection could have cognitive impairment shortly after hospital discharge. Presence of neurological symptoms during the infection such as headache, anosmia and dysgeusia were the main risk factors for cognitive impairment related with attention, memory and executive function. The need for oxygen therapy and diarrhea were also associated with memory, attention and executive function deficits. Anxiety and depression were associated with cognitive complaints, although no impairment was evidenced on neuropsychological tests in these patients.

Our data describe important new clinical information that could help clinicians raise awareness of the appearance of cognitive manifestations in patients with COVID-19 infection. Clinicians should consider the identification and assessment of these patients and a long term follow up to prevent further impairment.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure

M. Almeria reports no disclosures relevant to the manuscript. J.C. Cejudo reports no disclosures relevant to the manuscript. J. Sotoca reports no disclosures relevant to the manuscript. J. Deus reports no disclosures relevant to the manuscript. J. Krupinski reports no disclosures relevant to the manuscript.

Declaration of competing interest

The authors have no affiliation with any organization with a direct or indirect financial interest in the subject matter discussed in the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank the patients and all the physicians and health personnel of HUMT involved in the care of these patients during COVID-19 pandemic.

The Agency of University and Research Funding Management of the Catalonia Government participated in the context of Research Groups SGR2019/1198 (J. Deus).

EPIGENESIS Project. Instituto de Salud Carlos III. PI17/02089 (J. Krupinski).

References


- Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F.X., Chong, M., Lee, M., 2020. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *Jama* 323 (16), 1612–1614. <https://doi:10.1001/jama.2020.4326>.
- Areza-Fegyveres, R., Kairalla, R.A., Carvalho, C.R., Nitrini, R., 2010. Cognition and chronic hypoxia in pulmonary diseases. *Dementia & Neuropsychol.* 4 (1), 14–22. <https://doi:10.1590/S1980-57642010DN40100003>.
- Baig, A.M., Khaleeq, A., Ali, U., Syeda, H., 2020. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 11 (7), 995–998. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Yu, T., 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395 (10223), 507–513. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., Du, B., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382 (18), 1708–1720. <https://doi:10.1056/NEJMoa2002032>.
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Anheim, M., 2020. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 382, 2268–2270. <https://doi:10.1056/NEJMc2008597>.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Müller, M.A., 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181 (2), 271–280. <https://doi:10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Li, Y.C., Bai, W.Z., Hashikawa, T., 2020. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 92 (6), 552–555. <https://doi:10.1002/jmv.25728>.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Miao, X., 2020a. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 77 (6), 683–690. <https://doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Mao, L., Wang, M., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Li, Y., 2020b. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. <https://doi:2020.02.22.20026500>.
- McMorris, T., Hale, B.J., Barwood, M., Costello, J., Corbett, J., 2017. Effect of acute hypoxia on cognition: a systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 74, 225–232. <https://doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.019>.
- Raz, N., Rodrigue, K.M., 2006. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30 (6), 730–748. <https://doi:10.1016/j.neubiorev.2006.07.001>.
- Sama, I.E., Ravera, A., Santema, B.T., van Goor, H., Ter Maaten, J.M., Cleland, J.G., Dickstein, K., 2020. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin–angiotensin–aldosterone inhibitors. *Eur. Heart J.* 41 (19), 1810–1817. <https://doi:10.1093/eurheartj/ehaa373>.
- Sartori, A.C., Vance, D.E., Slater, L.Z., Crowe, M., 2012. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for health care practice and research. *J. Neurosci. Nurs.* 44 (4), 206. <http://doi:10.1097/JNN.0b013e3182527690>.
- Warren-Gash, C., Forbes, H.J., Williamson, E., Breuer, J., Hayward, A.C., Mavrodaris, A., Smeeth, L., 2019. Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 9 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41218-w>.
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Yang, C., 2020. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 87, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.

10.2. Publicació 2.

Almeria M, Cejudo JC, Sanz-Santos J, Deus J, Krupinski J. Impact of COVID-19 infection on cognition and its association with neurological symptoms. *Brain Behav.* 2023;13(4):e2902. doi: 10.1002/brb3.2902 (IF: 3.1, Quartile: Q2)

ORIGINAL ARTICLE

Impact of COVID-19 infection on cognition and its association with neurological symptoms

Marta Almeria^{1,2}  | Juan Carlos Cejudo³ | Jose Sanz-Santos⁴ | Joan Deus^{5,6} | Jerzy Krupinski^{1,7}

¹Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Department of Neurology, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

³Cognitive Impairment and Dementia Unit, Hospital Sagrat Cor, Hermanas Hospitalarias, Martorell, Barcelona, Spain

⁴Department of Pneumology, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

⁵Clinical and Health Department, Psychology Faculty, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁶MRI Research Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁷Healthcare sciences Manchester Metropolitan University, CBS, Manchester, UK

Correspondence

Department of Neurology, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, Spain.

Email: malmeria@mutuaterrassa.cat

Joan Deus, Clinical and Health Department, Psychology Faculty, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Email: joan.deus@uab.cat

Abstract

Objective: To characterize the cognitive profile following COVID-19 infection and its possible association to clinical symptoms, emotional disturbance, biomarkers, and disease severity.

Methods: This was a single-center cross-sectional cohort study. Subjects between 20- and 60-year old with confirmed COVID-19 infection were included. Evaluation was performed between April 2020 and July 2021. Patients with previous cognitive impairment and other neurological or severe psychiatric disorders were excluded. Demographic and laboratory data were extracted from the medical records.

Results: Altogether 200 patients were included, 85 subjects were female (42.3%), and mean age was 49.12 years (SD: 7.84). Patients were classified into four groups: nonhospitalized (NH, $n = 21$), hospitalized without intensive care unit (ICU) nor oxygen therapy (HOSP, $n = 42$), hospitalized without ICU but with oxygen therapy (OXY, $n = 107$), and ICU (ICU, $n = 31$) patients. NH group was younger ($p = .026$). No significant differences were found in any test performed attending severity of illness ($p > .05$). A total of 55 patients reported subjective cognitive complaints (SCC). Subjects with neurological symptoms (NS) performed worse in trail making test B ($p = .013$), digits backwards ($p = .006$), letter&numbers ($p = .002$), symbol digit modalities test ($p = .016$), and Stroop color ($p = .010$) tests.

Conclusions: OXY patients and females referred more SCC associated with symptoms of anxiety and depression. Objective cognitive performance was unrelated to SCC. No cognitive impairment was found regarding the severity of COVID-19 infection. Results suggest that NS such as headache, anosmia, and dysgeusia during infection were a risk factor for later cognitive deficits. Tests assessing attention, processing speed, and executive function were the most sensitive in detecting cognitive changes in these patients.

KEYWORDS

cognitive impairment, COVID-19, neurologic symptoms, neuropsychology

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2023 The Authors. *Brain and Behavior* published by Wiley Periodicals LLC.

1 | INTRODUCTION

Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) principally targets the respiratory tract. However, there is growing evidence that COVID-19 can also affect the central nervous system (CNS) (Li et al., 2020; Romero-Sánchez et al., 2020) and cause CNS injury (Helms et al., 2020). Douand et al. (2022) identified significant longitudinal effects in brain imaging showing a greater reduction in grey matter thickness and tissue-contrast in the orbitofrontal cortex and parahippocampal gyrus, changes in markers of tissue damage in regions functionally connected to the primary olfactory cortex and greater reduction in global brain size. The COVID-19 participants also showed on average larger cognitive decline between the two time points. Subjective cognitive complaints (SCC) are among the most frequent neurological symptoms (NS) reported by patients following the acute infection (Bliddal et al., 2021). Those who suffered from COVID-19 may complain of cognitive dysfunction (Almeria et al., 2020) often described as brain fog. The presence of neuropsychological deficits following SARS-CoV-2 is likely to result from multiple and interacting causes, such as a direct damage by the virus to the cortex and adjacent subcortical structures, or from psychological trauma (Ritchie et al., 2020).

Heterogeneous findings were reported in several cognitive domains, specifically in attention and executive function (Almeria et al., 2020; Altuna et al., 2021; Daroische et al., 2021; García-Sánchez et al., 2022; Hadad et al., 2022; Hampshire et al., 2021; Woo et al., 2020; Zhou et al., 2020). Boesl et al. (2021) found out that 30% of patients with SCC had pathological scores in the Montreal Cognitive Assessment test (MoCA). Crivelli et al. (2022) in a systematic review and meta-analysis found that patients recovered from COVID-19 had lower general cognition in MoCA test compared to healthy controls. Daroische et al. (2021) demonstrated that the percentage of patients with global cognitive impairment ranged from 15% in Van Den Borst et al. (2021) to 80% in Alemanno et al. (2021). A study of 279 hospitalized patients found that 34% patients reported memory loss and 28% impaired concentration approximately 3 months after the discharge (Garrigues et al., 2020). Deficits in executive functioning, processing speed, category fluency, and memory encoding were also found (Ariza et al., 2022; Becker et al., 2021). Other studies linked the relation between cognitive deficits and NS (Almeria et al., 2020; Guo et al., 2022). Beaud et al. (2021) did not find a correlation between cognitive scores and mechanical ventilation. Woo et al. (2020) did not find oxygen supplementations and pharmacological treatments to predict cognitive deficits. Other studies (Alemanno et al., 2021) found that patients who benefited from orotracheal intubation and ventilation had significantly better scores in attention compared to patients who received oxygen therapy with venturi masks. García-Sánchez et al. (2022) found that hospitalized patients had significantly lower performance in the MoCA test and in processing speed than nonhospitalized (NH) patients but hospitalization did not have a significant effect on test performance in most domains. Conflicting results in several studies make it difficult to conclude with certainty how oxygen therapy/mechanical ventilation can prevent or worsen cognitive impairment.

Mazza et al. (2021) observed a high rate of cognitive deficits at 1 and 3 months, irrespective of medical severity of the illness, with just 22% of the sample showing a good performance in all domains. Executive function and psychomotor coordination were the most involved domains, followed by information processing, verbal fluency, and working memory. These effects were influenced both by the presence of psychopathology and by the systemic inflammation, confirming connection among depression, inflammation, and cognition. Hellgren et al. (2021) reported that, in some individuals, COVID-19 infection may have a negative impact on cognition that lasts at least several months after discharge with immediate and delayed memory being the indices with scores below the cutoff points. Mattioli et al. (2021) did not support the presence of cognitive impairment in a selected population of COVID-19 patients studied 4 months following the diagnosis, although they did not include patients that required oxygen therapy or intensive care unit (ICU) care. Anxiety, stress, and depression resulted to be significantly higher in COVID-19 patients than in controls. When considering ICU patients, those had a higher susceptibility of developing cognitive impairment than mild cases (Mattioli et al., 2022).

Hadad et al. (2022) found that disease severity, premorbid condition, pulmonary function test, and hypoxia did not contribute to cognitive performance. In addition, there is not a clear link between the severity of the infection and the degree of cognitive impairment (Houben & Bonnechère, 2022).

High rates of psychological symptoms such as anxiety, depression, post-traumatic stress disorder (PTSD), and/or suicidal behavior were reported in general population irrespective of infectious status following previous coronavirus epidemics (Jeong et al., 2016). Rogers et al. (2020) meta-analysis found that after recovery from the SARS and MERS infection, sleep disorders, traumatic memories, emotional lability, fatigue, and impaired concentration/memory were reported in more than 15% of the patients at the follow-up period (6 weeks to 39 months). Our previous study following acute COVID-19 infection associated SCC with anxiety and depression (Almeria et al., 2020). Whiteside, Basso et al. (2022) and Whiteside, Naini et al. (2022) suggested that psychological distress was prominent in patients with acute sequelae after COVID-19 infection and related to objective cognitive performance, but objective cognitive performance was unrelated to cognitive complaints. Moreover, Whiteside, Basso et al. (2022) and Whiteside, Naini et al. (2022) found 6 months after infection that psychological distress, particularly somatic preoccupation, and depression were the most frequently reported symptoms in these participants. In this line, studies about the mental status of COVID-19 patients showed the presence of depression, anxiety, and PTSD (Guo et al., 2020). De Lorenzo et al. (2020) study found that a quarter of their patients presented cognitive impairment in MoCA and 22.2% developed PTSD. Amanzio et al. (2021) studied the association among cognitive, physical, and behavioral prior, during and after the lockdown measures in cognitively normal aging subjects and found out that fatigue was related to mood deflections and cognitive function in terms of psychomotor speed. During and following the infection, patients were at increased risk to develop depression and anxiety symptoms (Deng et al., 2021) suggesting that psychological factors and other

persisting symptoms such as fatigue and sleep disorders may play a significant role in SCC (Ceban et al., 2022; Krishnan et al., 2022).

Almost 2 years after the COVID-19 outbreak, there is growing evidence of its impact on cognitive performance. Most studies did not consider emotional functioning or addressed performance validity as well as they used small samples of patients or mainly brief cognitive test or online surveys, which are not suitable to characterize the neuropsychological profile associated with COVID-19 (Daroische et al., 2021). Sustained subclinical neuropsychological impairment could be a common sequel after COVID-19 in young adults (Woo et al., 2020) suggesting that COVID-19 could leave cognitive and emotional dysfunctions, whose underestimation may be costly in terms of long-term morbidity and mortality. Therefore, neurologist and neuropsychologist are facing an increasing number of requests for assessment and treatment of patients with cognitive squeals after COVID-19 infection (Sozzi et al., 2020). An early detection of neuropsychological manifestations and its possible association with clinical features and blood biomarkers may modify the risk of developing irreversible impairment and cognitive decline over time. Tracking the impact of COVID-19 on cognitive and psychological patient conditions has relevant implications for rehabilitation strategies and long-term assistance. The aim of this study is to characterize the clinical and neuropsychological manifestations and to report the SCC in the subacute period following COVID-19 infection.

2 | METHODS

2.1 | Study design and participants

This is a consecutive case series cross-sectional study that included adult patients evaluated in a universal and free nationalized health care hospital at Hospital Universitari MútuaTerrassa (HUMT) from April 2020 to July 2021. All patients included in the study had SARS-CoV-2 infection confirmed by positive polymerase chain reaction from nasopharyngeal swab or by positive serology. Patients were between 20- and 60-year old. Subjects over 60 years of age were excluded to avoid age-related cognitive decline. Patients with previous cognitive impairment and any other manifestation of the CNS or sever psychiatric disorders with potential cognitive deficits were also excluded. None of the participants were scheduled for disability scheme. The assessment was performed between 10 and 34 days post hospital or ambulatory discharge. The study was approved by the local ethic committee and all subjects signed the informed consent.

2.2 | Data collection and definitions

Data was collected from the HUMT database, and a retrospective review of the electronic health records was performed. Demographic data, underlying comorbidities, and blood examinations that included ferritin and D-dimer, symptoms and signs at presentation, and previous cognitive impairment were collected and evaluated. Clinical outcomes included length of stay, length of symptoms, need for the invasive

mechanical ventilation and discharge disposition. Cognitive complaints were examined on the same day of neuropsychological assessment through an open question to the participant asking if they had noticed any cognitive change after COVID-19 infection. To assess cognitive impairment, a set of subtests were selected to create a neuropsychological battery specific for this population. Neuropsychological evaluations were performed by the same expert in neuropsychology in 1 h session. All tests were validated in our population and are used internationally. The battery included the Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (Benedet & Alejandre, 2014), Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale IV (WMS-IV) (Weschler, 2012), digits forward and backward, letter&numbers, trail making test A and B (TMT), symbol digit modalities test (SDMT), Stroop, phonemic and semantic fluency, and Boston Naming Test from the NEURONORMA project (NN) (Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Aguilar, et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Quintana-Aparicio, et al., 2009; Tamayo et al., 2012). The scores used for the analysis were the standardized notes, according to normative data in our environment, thus correcting the effects of the subjects' age and education, specifically used the *T* note (PT) (mean 50 points and SD of 10 points). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) (Terol-Cantero et al., 2015) was administered to assess symptoms of anxiety and depression.

2.3 | Statistical analysis

Sample data and cognitive results were described assuming normal distribution, knowing its performance in larger samples, and standardized in our population. Standardized punctuations (*T* scores) for different cognitive tests were expressed in frequencies as an expression of pathological results in those with scores equal to or less than 30 in their *T* score (corresponding to 2 SD or less). Inferential tests were performed to compare cognitive performance according to other characteristics of the sample of clinical relevance. Comparisons between cohorts were analyzed using analysis of variance (ANOVA), and Levene test was used to assume or not equal variances on groups of comparison analysis. Kruskal Wallis was used when inferential test did not follow requirement of number of patients for group.

Sample was divided according to severity of illness into four categories depending on the requirement of hospitalization, oxygen therapy, and ICU admission. Four groups were created: NH ($n = 21$), hospitalized, no ICU nor oxygen therapy (HOSP, $n = 42$), hospitalized no ICU but with oxygen therapy (OXY, $n = 107$), and ICU (ICU, $n = 31$). Regarding neuropsychological impairment groups were divided as pathologic when *T* scores were <30 , inferior performance when *T* scores were between 30 and 39, normal-inferior when *T* scores were between 40 and 49, and normal functioning when *T* scores were >50 .

To correlate the NS of the disease in the acute phase with the possible effect on cognition, the presence or absence of the main symptoms

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of patients within different severity groups

Characteristics	NH mean (SD)	HOSP mean (SD)	OXY mean (SD)	ICU mean (SD)
Age, y	44.29 (11.36)	49.26 (7.24)	49.70 (6.73)	50.23 (6.73)
Scholarship, y	14.38 (3.26)	14.12 (4.16)	12.76 (4.13)	12.58 (4.04)
Hospital discharge, d	N/A	25.22 (8.19)	27.36 (7.42)	27.00 (8.85)
Hospitalization, d	N/A	5.14 (2.41)	8.83 (4.25)	18.48 (8.72)
D-Dimer ng/mL	289.01 (150.42)	617.96 (314.42)	1166.74 (2316.54)	1945.87 (1695.57)
Ferritin ng/mL	110.23 (89.52)	698.35 (1013.03)	1248.27 (954.50)	1871.60 (1439.13)

Abbreviations: d, days; HOSP; hospitalized, not ICU, not oxygen; ICU, ICU required intensive care unit; NH, nonhospitalized; OXY, hospitalized, not ICU, oxygen; SD, standard deviation; y, years.

was compared: fever, headache, anosmia, dysgeusia, diarrhea, fatigue, cough, skin affection, and myalgia in cognitive tests using Student's *t*-test.

Finally, and looking at the relationship between the main NS on cognition (headache, anosmia, and dysgeusia), we studied whether the number of NS; 0, 1, 2, or all 3 had an influence on cognitive performance. For this purpose, the 4 groups (0, 1, 2 and 3 NS) were created, and the cognitive performances in all the tests were compared by analysis of covariance on the direct scores obtained using as co-variables age and education.

Statistical analyses were performed using R. CRAN. *Oficina de software libre (CIXUG)*. Spanish National Research Network. <http://cran.es.r-project.org/>.

3 | RESULTS

3.1 | Demographic and clinical characteristics

A total of 200 patients who tested positive for SARS-CoV-2 were included in the study. Demographic and clinical characteristics are described in Table 1 attending the severity group. Eighty-five subjects were female (42.3%) with mean (SD) age of 48.58 (8.4) years, all subjects were Caucasian, 116 subjects were male (57.7%) with mean (SD) age of 49.53 (7.3), with no statistically significant differences ($t = .847$, $p = .398$). Mean (SD) age for education was 13.18 (4.07) years (range: 4–20). Mean (SD) value for D-dimer was 1655.32 (1833.06) (range: 241.00–5568.00), mean (SD) value for ferritin was 955.07 (1258.47) (range: 21.20–5498.70). Laboratory findings showed that males had significantly higher levels of ferritin than females (mean [SD] 1595.49 [1174.58] vs. 645.29 [732.18] $t = 6.66$, $p = .001$) but not D-dimer values (mean [SD] 1183.86 [1636.62] vs. 1047.20 [1150.92] $t = .10$, $p = .913$).

D-Dimer was increased in ICU group in respect to HOSP (ANOVA $F = 4.18$ $p = .017$ Scheffé post hoc test $p = .017$ HOSP/ICU). Ferritin values were increased in ICU group regarding the two other hospitalized groups (ANOVA $F = 10.73$ $p = .011$ Scheffé post hoc test for HOSP/ICU $p = .001$, OXY/ICU $p = .018$), and statistically significance differences were observed in hospitalized not ICU groups (ANOVA $F = 4.18$ $p = .017$ Scheffé post hoc test $p = .017$ HOSP/OXY $p = .021$). Ferritin and D-dimer were not related to cognitive impairment ($p > .05$).

The most common symptoms at onset of illness was fever (79 [39.5%]), fatigue (39 [19.5%]), cough (36 [18.0%]), headache (31

[15.5%]), and myalgias (8 [4%]). In the course of the infection, 189 patients (94.5%) had fever, 184 (92%) fatigue, 163 (81.5%) cough, 147 (73.5%) dyspnea, 142 (71%) headache, 129 (64.5%) myalgias, 115 (57.5%) dysgeusia, 116 (58%) diarrhea, 106 (53%) anosmia, and 28 (14%) skin affection. Thirty-one patients (15.5%) required ICU and 138 (69%) required oxygen.

Attending severity illness group, NH groups were younger (ANOVA $F = 3.162$, $p = .026$). No differences were observed in years of education (ANOVA $F = 1.98$, $p = .117$). There were more females in the NH group (70%) (χ^2 $p = .001$), 52% in the HOSP group, 36% in OXY, and 29% in ICU. Days of hospitalization were longer in ICU group but differences were significant in all the three hospitalized groups (ANOVA $F = 75.13$, $p = .001$ Scheffé post hoc test $p = .001$ in all pairs of comparison). There were no differences between groups according to illness severity for HAD anxiety ($F = 1.96$, $p = .121$) or HAD depression ($F = 1.15$, $p = .330$).

3.2 | Neuropsychological findings

Neuropsychological characteristics are described in Table 2. The scores for each test are expressed in *T* score. No significant differences were found in any test performance among the four groups attending severity of illness (ANOVA F between .04 and 2.34 Sig > .5).

Of the total sample, 55 patients (27.5%) reported SCC. Overall, 20% were in the NH and HOSP group, followed by OXY with 47.27% and finally the ICU group with the less percentage of SCC with 12.72%, being just the OXY group statistically different from the other groups ($\chi^2 = 8.54$ $p = .036$). Overall, 20.7% of the patients reporting SCC were male and 36.9% females ($\chi^2 = 6.42$, $p = .011$).

Subjects with SCC did not show differences in any cognitive test when considering severity of illness (Sig > .05 for Kruskal Wallis in all comparisons). Figure 1 shows cognitive performance according to SCC. Although no statistical differences were observed in anxiety and depression, subjects with SCC showed higher punctuations in both scales (HAD-A: 10.07, SD: 3.99) versus (HAD-A: 5.66, SD: 3.75) and in (HAD-D: 7.71, SD: 3.79) versus (HAD-D: 3.42, SD: 3.42).

Comparing the percentage of patients over the cutoff point for anxiety and depression symptoms on the HAD scale, the group without cognitive complaints had a 31% of subjects above the cutoff score in the anxiety scale over the 72% in the SCC group ($\chi^2 = 27.35$, $p = .001$).

TABLE 2 Neuropsychological outcomes within different severity groups

Characteristics	NH mean (SD)	HOSP mean (SD)	OXY mean (SD)	ICU mean (SD)
TAVEC-1 (PT)	48.50 (9.33)	46.66 (7.54)	45.70 (9.12)	45.48 (8.88)
TAVEC-5 (PT)	54.50 (7.59)	51.90 (8.62)	53.08 (9.94)	50.64 (9.63)
TAVECTotal (PT)	52.50 (7.86)	50.71 (6.76)	50.84 (8.14)	47.74 (7.62)
TAVEC-B (PT)	43.00 (8.01)	47.38 (9.12)	44.39 (7.79)	44.83 (9.26)
TAVEC-IMR (PT)	51.00 (8.52)	49.52 (8.24)	49.43 (9.09)	49.03 (9.78)
TAVEC-IMRSC (PT)	53.00 (9.23)	49.04 (8.49)	50.46 (10.31)	49.66 (8.50)
TAVEC-DFR (PT)	51.00 (8.52)	49.76 (8.69)	51.21 (10.96)	49.35 (10.93)
TAVEC-DFRSC (PT)	51.50 (7.45)	50.00 (9.37)	51.30 (10.28)	50.00 (12.38)
TAVEC-REC. (PT)	52.50 (7.86)	52.61 (8.57)	52.99 (7.79)	52.66 (7.84)
WMS-IMR (PT)	46.12 (6.85)	47.20 (7.65)	47.10 (6.89)	45.16 (7.38)
WMS-DFR (PT)	48.62 (7.96)	49.94 (7.87)	48.57 (7.64)	48.54 (6.44)
Digits forward (PT)	48.87 (7.71)	48.33 (6.33)	47.83 (7.41)	46.04 (7.03)
Digits backwards (PT)	50.25 (5.89)	47.85 (7.62)	47.33 (6.83)	47.50 (5.88)
Letter&numbers (PT)	46.00 (7.18)	46.25 (5.66)	46.69 (7.37)	44.67 (5.69)
TMT-A (PT)	46.50 (8.67)	47.02 (8.13)	46.44 (8.46)	45.80 (7.53)
TMT-B (PT)	44.87 (6.95)	43.98 (7.15)	43.42 (7.62)	42.32 (7.11)
SDMT (PT)	44.37 (6.92)	43.86 (7.09)	43.27 (6.66)	43.22 (5.33)
Stroop lecture (PT)	43.12 (8.18)	46.13 (7.39)	44.83 (7.76)	44.35 (7.41)
Stroop color (PT)	41.87 (6.87)	44.16 (7.17)	44.32 (6.25)	43.16 (6.39)
Stroop int. (PT)	42.75 (7.90)	45.00 (7.94)	44.33 (7.35)	44.08 (7.49)
Semantic fluency (PT)	47.50 (5.38)	49.40 (5.99)	47.68 (8.71)	46.93 (7.57)
Phonemic fluency (PT)	44.00 (6.55)	44.64 (6.28)	43.31 (6.76)	43.06 (6.94)
FCRO copy (PT)	58.00 (9.34)	53.72 (12.65)	52.34 (9.68)	50.80 (8.85)
BNT (PT)	47.37 (9.88)	47.08 (7.52)	47.00 (7.85)	45.16 (6.18)
HAD anxiety (PD)	9.05 (4.17)	6.69 (4.66)	6.65 (4.25)	6.45 (3.75)
HAD depression (PD)	6.05 (4.48)	4.57 (4.00)	4.49 (3.80)	4.10 (3.39)
Cognitive reserve (PD)	12.75 (2.86)	14.69 (5.01)	12.95 (4.72)	12.89 (3.98)

Abbreviations: NH, nonhospitalized; HOSP, hospitalized, not ICU, not oxygen; OXY, hospitalized, not ICU, oxygen; ICU, ICU required intensive care unit; TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 1; TAVEC-5, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 5; TavecTotal, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense sum of learning; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning B; TAVEC-IMR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense immediate recall; TAVEC-IMRSC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense immediate recall semantic clue; TAVEC-DFR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense deferred free recall; TAVEC-DFRSC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense deferred free recall semantic clue; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense recognition; WMS-IMR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale IV immediate recall; WMS-DFR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale IV deferred free recall; TMT-A, trail making test A; TMT-B, trail making test B; SDMT, symbol digit modalities test; BNT, Boston Naming Test; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale; PT, T score; PD, direct score.

Regarding depression scale, 11% of the subjects in the noncognitive complaints had scores above the cutoff score, whereas the SCC group had a 52% of the subjects ($\chi^2 = 37.85, p = .001$).

Figure 2 shows the curve for subjects following normal distribution. Table 3 shows the percentage of subjects for each cognitive subtest for all the sample and divided into groups (SCC vs. no complaints) and for each of the classifications based on neuropsychological performance (standard deviation below the mean). There is a tendency of a greater number of subjects in the first and second standard deviation below for subtests measuring learning, processing speed, attention, working memory, and executive function (TAVEC-1, TAVEC-B, WMS-IMR,

WMS-DIF, SDMT, TMT-A, Stroop, digits forward and backward, letter&number, semantic, and phonetic fluency) (see percentages marked in red in Table 3). There are no differences in percentages between patients with or without SCC.

Table 4 shows difference for each subtest regarding clinical symptoms. Subjects with NS as anosmia, dysgeusia, and headache had worse performance in tests of processing speed, attention, and working memory than subjects without these symptoms. Considering NS, 29 (14.5%) did not have any, 56 subjects (28%) had one, 38 (19%) had two, and 77 (38.5%) had three NS. Statistical differences in cognitive performance attending NS were in TAVEC-IMR ($F = 3.79, p = .016$), differences

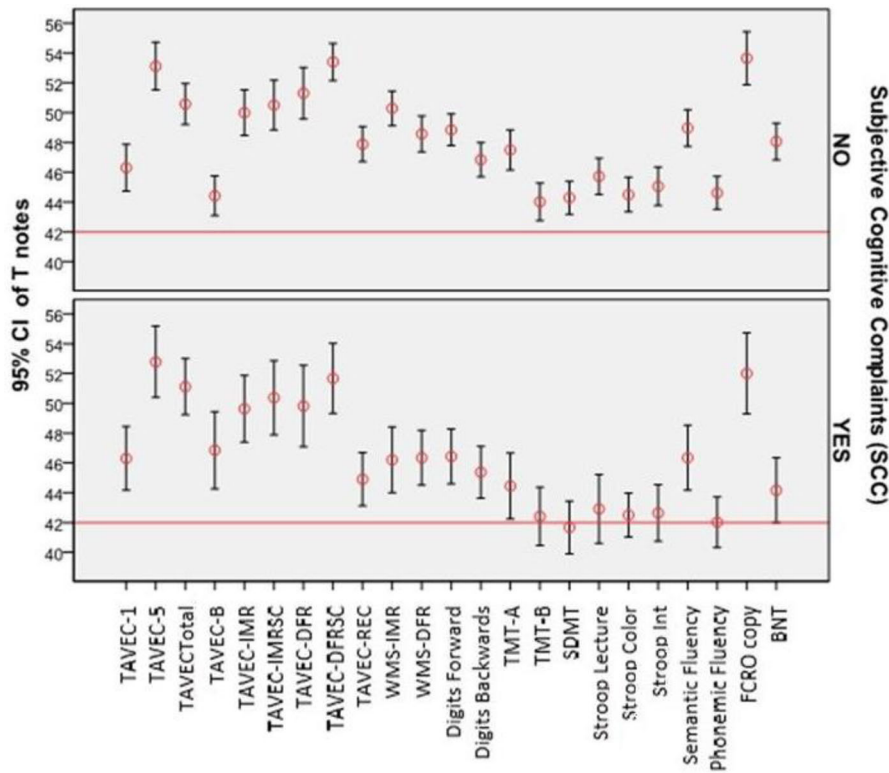


FIGURE 1 Cognitive performance according to subjective cognitive complaints. BNT, Boston Naming Test; SDMT, symbol digit modalities test; TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 1; TAVEC-5, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 5; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning B; TAVEC-DFR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense deferred free recall; TAVEC-DFRSC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense deferred free recall semantic clue; TAVEC-IMR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense immediate recall; TAVEC-IMRSC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense immediate recall semantic clue; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense recognition; TavecTotal, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense sum of learning; TMT-A, trail making test A; TMT-B, trail making test B; WMS-DFR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale IV deferred free recall; WMS-IMR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale IV immediate recall.

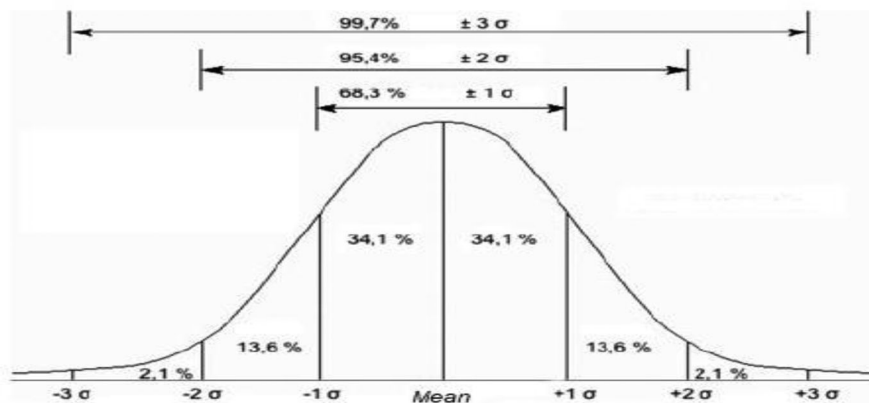


FIGURE 2 Percentage of subjects following normal distribution in our population for each of the neuropsychological tests within groups: with and without subjective cognitive complaints.

between subjects without NS and three NS ($p = .027$). Digits backward ($F = 4.33, p = .006$), difference between subjects without NS and three NS ($p = .002$). Letter&number ($F = 5.21, p = .002$), difference between subjects without NS and three NS ($p = .004$). TMT-B ($F = 3.69, p = .013$)

differences between subjects without NS and three NS (0.028). SDMT ($F = 3.51, p = .016$) differences between subjects without NS and three NS ($p = .044$). Stroop color ($F = 3.90, p = .010$) differences between subjects without NS and three NS ($p = .009$).

TABLE 3 Percentage of subjects following normal distribution in our population for each of the neuropsychological tests within groups: with and without subjective cognitive complaints

SD	←-3	-3	-2	-1	+1	+2	+3	>+3
TAVEC-1	0.00	2.75	25.50	39.75	23.00	7.50	1.50	0.00
All sample (%)	0.00	3.45	25.50	38.60	22.75	7.90	1.70	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.90	25.45	42.75	23.65	6.35	0.90	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TAVEC-5	0.00	2.00	9.75	26.75	36.75	21.25	3.50	0.00
All sample (%)	0.00	2.40	9.65	26.90	36.20	20.70	4.15	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.90	10.00	26.35	38.15	22.70	1.80	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TAVECTotal	0.00	1.50	10.25	35.00	39.00	13.50	0.75	0.00
All sample (%)	0.00	2.05	11.00	34.10	38.25	13.80	0.70	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.00	8.20	37.30	40.90	12.70	0.90	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TAVEC-B	0.00	4.25	27.25	40.50	22.25	1.50	0.75	0.00
All sample (%)	0.00	4.85	27.95	41.40	21.70	3.75	0.35	0.00
NO complaints (%)	0.00	2.75	25.50	37.30	22.75	10.00	1.80	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TAVEC-IMR	0.00	2.25	15.50	33.25	46.75	14.50	1.00	0.00
All sample (%)	0.00	2.75	15.50	32.75	32.10	13.50	1.40	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.90	15.45	34.55	34.55	14.55	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TAVEC-IMRSC	0.00	3.50	12.55	31.40	34.90	15.05	2.50	0.00
All sample (%)	0.00	4.15	12.50	30.25	35.10	15.65	2.45	0.00
NO complaints (%)	0.00	1.80	12.70	34.55	34.55	13.65	2.75	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TAVEC-DFR	0.00	2.25	16.00	27.75	30.75	19.25	2.50	0.00
All sample (%)	0.00	3.45	14.85	26.90	32.05	19.65	3.10	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.90	20.90	30.00	27.25	19.05	1.80	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TAVEC-DFRSC	0.00	4.25	12.25	28.00	34.75	17.75	3.00	0.00
All sample (%)	0.00	4.85	11.75	26.55	34.80	18.60	3.45	0.00
NO complaints (%)	0.00	2.75	13.65	31.80	34.55	15.45	1.80	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TAVEC-REC	0.00	1.50	7.05	25.40	42.45	23.10	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	1.05	6.95	25.00	43.05	23.95	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	2.75	6.35	26.35	40.90	20.90	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
WMS-IMR	0.00	1.25	19.75	43.25	35.00	0.75	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	1.40	17.95	39.35	40.00	1.40	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.90	24.55	53.60	19.95	0.90	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
WMS-DFR	0.00	0.75	12.50	41.75	39.50	5.50	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	0.00	8.95	42.05	42.25	6.55	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	2.70	21.75	40.80	31.75	2.70	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
Digits forward	0.00	0.50	11.25	50.75	34.50	3.00	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	0.70	10.30	47.20	38.35	3.45	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.00	13.65	60.05	24.50	1.80	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
Digits backwards	0.00	1.50	9.25	50.75	35.50	3.00	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	1.05	8.70	48.30	38.50	3.45	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	2.75	10.9	57.25	27.30	1.80	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
Letter&numbers	0.00	1.25	12.50	62.60	21.80	3.00	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	1.05	12.20	61.10	20.50	5.25	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	1.80	11.60	64.45	16.45	1.80	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

SD	←-3	-3	-2	-1	+1	+2	+3	>+3
TMT-A	0.00	7.00	16.75	49.50	23.75	6.00	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	3.10	14.50	48.60	26.30	7.60	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	4.55	22.80	51.80	17.35	3.60	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
TMT-B	0.00	4.40	27.30	49.30	18.05	1.25	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	3.85	25.15	50.05	19.10	1.75	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	5.55	32.50	47.25	14.90	0.00	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
SDMT	0.00	3.00	24.25	59.00	12.25	1.00	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	3.45	17.90	62.70	15.95	0.00	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	1.80	42.65	49.10	4.55	1.80	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
Stroop Lecture	0.00	2.50	23.05	49.15	23.55	1.75	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	2.35	17.70	52.45	32.60	1.05	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	2.75	37.30	40.00	16.30	3.60	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
Stroop color	0.00	3.00	24.25	58.35	14.30	1.00	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	3.45	21.70	57.40	17.15	1.40	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.90	30.95	60.90	7.25	0.00	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
Stroop Int.	0.00	3.55	22.30	47.25	25.25	0.75	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	3.50	20.65	44.45	30.45	1.05	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	3.65	30.00	54.55	11.70	0.00	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
Semantic Fluency	0.00	2.50	11.75	46.25	34.00	5.00	0.25	0.00
All sample (%)	0.00	1.75	6.95	44.10	37.55	4.85	0.35	0.00
NO complaints (%)	0.00	4.50	13.65	51.75	24.60	5.40	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
Phonemic fluency	0.00	3.00	25.00	55.75	14.25	0.75	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	2.75	23.75	55.15	16.95	1.40	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	3.60	31.85	57.35	7.20	0.00	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
FCRO copy	0.00	1.00	5.00	41.25	19.25	33.50	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	1.40	3.50	40.00	20.80	34.50	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	0.00	9.10	44.50	15.45	30.90	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								
BNT	0.00	1.75	15.25	52.25	27.25	3.50	0.00	0.00
All sample (%)	0.00	1.40	10.80	54.11	29.60	4.20	0.00	0.00
NO complaints (%)	0.00	2.75	27.40	47.20	20.95	1.80	0.00	0.00
Subjective cognitive complaints (%)								

Note: All subjects (N = 200), no complaints (N = 145), cognitive complaints (N = 55).

Abbreviations: BNT, Boston Naming Test; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale; PD, direct score; PT, T score; SDMT, symbol digit modalities test; TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 1; TAVEC-5, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 5; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning B; TAVEC-DFR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense deferred free recall; TAVEC-DFRSC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense deferred free recall semantic clue; TAVEC-IMR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense immediate recall; TAVEC-IMRSC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense immediate recall semantic clue; TAVEC-REC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense recognition; TavecTotal, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense sum of learning; TMT-A, trail making test A; TMT-B, trail making test B; WMS-DFR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale IV deferred free recall; WMS-IMR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale IV immediate recall.

4 | DISCUSSION

Our study was designed to characterize the extent of cognitive impairment and SCC in patients following COVID-19 infection. In our cohort, fever was the predominant symptom in all patients, followed by cough, fatigue, and headache as described in previous studies (Almeria et al.,

2020; Li et al., 2020). Males showed higher levels of ferritin than females (Bliddal et al., 2021) but not D-dimer values. Both D-dimer and ferritin were increased in ICU group, possibly due to its association with severity of illness.

We found that the neuropsychological performance profile of COVID-19 patients, regardless of the degree of clinical severity, is

TABLE 4 Neuropsychological findings related to clinical symptoms

NPS/symptoms	Anosmia ^a (N = 106)	Dysgeusia ^a (N = 115)	Headache ^a (N = 142)	Fatigue (N = 184)	Cough (N = 163)	Myalgia (N = 129)	Fever (N = 189)	Diarrhea (N = 116)
TAVEC-1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVECTotal	NS	NS	$p = .035$ $t = 2.12$	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-B	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-IMR	NS	NS	$p = .001$ $t = 3.33$	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-IMRSC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-DFR	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-DFRSC	NS	NS	$p = .031$ $t = 2.17$	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC-REC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
WMS-IMR	NS	NS	$p = .033$ $t = 2.15$	NS	NS	NS	NS	NS
WMS-DFR	NS	NS	$p = .005$ $t = 2.86$	NS	NS	NS	NS	NS
Digits forward	NS	NS	$p = .004$ $t = 2.92$	NS	NS	NS	NS	NS
Digits backwards	$p = .024$ $t = 2.27$	$p = .007$ $t = 2.73$	$p = .025$ $t = 2.25$	NS	NS	NS	NS	NS
Letter&numbers	$p = .028$ $t = 2.20$	$p = .033$ $t = 2.14$	$p = .001$ $t = 3.27$	NS	NS	NS	NS	NS
TMT-A	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TMT-B	$p = .006$ $t = 2.78$	$p = .007$ $t = 2.74$	$p = .013$ $t = 2.50$	NS	NS	NS	NS	NS
SDMT	$p = .001$ $t = 3.22$	$p = .006$ $t = 2.77$	$p = .013$ $t = 2.51$	NS	NS	NS	NS	NS
Stroop lecture	$p = .022$ $t = 2.30$	$p = .003$ $t = 2.35$	$p = .001$ $t = 3.36$	NS	NS	NS	NS	NS
Stroop color	$p = .001$ $t = 3.24$	$p = .003$ $t = 3.01$	$p = .002$ $t = 3.11$	NS	NS	NS	NS	NS
Stroop int.	$p = .038$ $t = 2.08$	NS	$p = .004$ $t = 2.89$	NS	NS	NS	NS	NS
Semantic fluency	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Phonemic fluency	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
FCRO copy	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
BNT	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HAD-A	NS	NS	NS	$p = .002$ $t = 3.12$	NS	NS	NS	NS
HAD-D	NS	NS	NS	$p = .001$ $t = 3.16$	NS	NS	NS	NS

Note: values indicate differences between patients with symptoms and without symptoms. N represents subjects with symptoms. Non-equal variances are assumed.

Abbreviations: BNT, Boston Naming Test; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale. NS, No significance; NPS, neuropsychology; SDMT, symbol digit modalities test; Sig., Significance; t., Student Test; TAVEC-1, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning 1; TAVEC-B, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense learning B; TAVEC-IMR, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense immediate recall; TavecTotal, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense sum of learning; TMT-A, trail making test A; TMT-B, trail making test B; WMS-DFR, Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale IV deferred free recall.

^aNeurological symptoms.

similar to the normal population. Intriguing, hospitalization did not have a significant effect on test performance, and there was no statistical difference between NH patients, those who required hospitalization with or without oxygen and those that received ICU care. These results are consistent with previous reports of cognitive and neurological sequels 4 months after COVID-19 infection (Mattioli et al., 2022) and where cognitive decline was independent of disease severity (Hadad et al., 2022; Houben & Bonnechère, 2022). Other studies also found no differences when considering treatment with mechanical ventilation or oxygen supply (Beaud et al., 2021; García-Sánchez et al., 2022; Woo et al., 2020). Our results suggest that COVID-19 infection per se does not appear to produce a great cognitive impairment. Cognitive deficits in our patients could be related to other factors such as previous unreported cognitive impairment or concomitant cerebrovascular diseases (Romero-Sánchez et al., 2020), encephalopathy (Li et al., 2020; Xiang et al., 2020), and symptoms of anxiety and depression (Amanzio et al., 2021; De Lorenzo et al., 2020; Deng et al., 2021; Jeong et al., 2016; Rogers et al., 2020; Sozzi et al., 2020).

However, tests for learning ability, attention, processing speed, and executive function (TAVEC-1, TAVEC-B, WMS-IMR, WSM-DFR, digits Forward, digits backward, letter&number, TMT-B, SDMT, Stroop, and semantic and phonetic fluency) were found in greater frequency than expected in the low normal range (below 1 or 2 SD) as compared to normal population. Our results are consistent with the observed in the literature where attention, memory, and executive function are the domains more affected in post COVID-19 patients (Alemanno et al., 2021; Almeria et al., 2020; Ariza et al., 2022; Beaud et al., 2021; Becker et al., 2021; Daroische et al., 2021; García-Sánchez et al., 2022; Hampshire et al., 2021; Van Den Borst et al., 2021; Woo et al., 2020; Zhou et al., 2020). As we did not have a prior to COVID-19 infection neuropsychological assessment, our hypothesis is that although no cognitive impairment was found in our sample, subjects tend to appear in a lower performance range in those domains because there is a decline regarding their initial performance.

When analyzing our sample separately, that is, patients with SCC or without, both groups tend to stand in majority in a lower standard deviation. The fact that there are no differences between both groups could be explained that testing was very close to the recent infection, meaning all patients could still experience residual symptoms such as fatigue, anxiety, among others, that could affect cognitive performance. These results are similar to the ones found by Whiteside, Basso et al. (2022), Whiteside, Naini et al. (2022), and Ariza et al. (2022) where objective cognitive performance was unrelated with cognitive complaints. This is in-line with our main finding that there is not enough evidence to support a clear consequence of a new disease in subjects in the acute period after COVID-19 infection. However, we consider that there is a need to apply psychological and neuropsychological screening and intervention strategies when mild cognitive complaints and emotional disturbances appear in the context of recovery from COVID-19.

Given that SARS-CoV-2 may enter the CNS through the hematogenous or retrograde neuronal route, supported by the fact that 106 (53%) of the patients in our sample had smell impairment, we also examined whether clinical symptoms could be associated with cog-

nitive performance. NS such as headache, loss of smell, and taste were strongly associated with impairment in several subtests, including attention, memory, processing speed, and executive function (Almeria et al., 2020). Headache was the NS most associated with poor performance in neuropsychological test. Subjects with all three NS had worse performance in processing speed, attention, and working memory (TAVEC-IMR, digits backwards, letter&number, TMT-B, SDMT, and Stroop color), showing the association between NS and worsening performance. This phenomenon may be indicative of the potential of COVID-19 for CNS invasion capacity in consonance with results showing the overlapping olfactory and memory-related functions, including the parahippocampal gyrus/perirhinal cortex, entorhinal cortex, and hippocampus, which are frequent in SARS-CoV-2 (Douaud et al., 2022). As in our sample, infected participants had no signs of memory impairment but worsening in executive function, particularly in TMT-B (Douaud et al., 2022). Our results also support the relation between fatigue and anxiety and depressive symptoms but not with cognition (Amanzio et al., 2021; Rogers et al., 2020).

Finally, we found that SCC were significantly higher in females and in the OXY patients group, probably associated with fear of awareness of the severity of the disease. Higher scores in anxiety and depression scales were reported, suggesting a greater impact of emotional wellbeing on SCC. Other studies have already pointed out the role of anxiety, depression, PTSD, and psychological distress in cognitive performance (Amanzio et al., 2021; Deng et al., 2021; Guo et al., 2020; Jeong et al., 2016; Krishnan et al., 2022; Rogers et al., 2020; Whiteside, Basso, et al., 2022; Whiteside, Naini, et al., 2022).

5 | LIMITATIONS

One limitation of this study was the use of a retrospective chart review to collect clinical information and the absence of a standardized questionnaire to assess cognitive complaints. Another limitation was the use of a single self-report measure for anxiety and depression symptoms. We encourage future studies to include more specific questionnaires to assess emotional functioning, neuropsychiatric symptoms, and PTSD. We analyzed the effect of the biomarkers that we were allowed to obtain as a routine in our setting. For that reason, another limitation is the lack of other specific inflammatory biomarkers which could be associated with systemic inflammation and not having information about the suspected COVID-19 variant. The main limitation of this study was that we did not have any cognitive evaluation before COVID-19 that could possibly show small differences from baseline and also the lack of a control group. We tried to minimize this limitation with the exclusion of older patients who might have had other concomitant pathologies that could affect cognition, such as vascular risk factors or incipient neurodegenerative diseases, as well as any previous neurologic or severe psychiatric disorder that might affect cognition. All test scores were corrected by standardized notes, according to normative data in our environment, thus correcting the effects of the subjects' age and education. Future studies should address these limitations.

6 | CONCLUSIONS

The findings in the current study allow us to characterize the cognitive profile of patients after COVID-19 infection. Specifically, COVID-19 patients can report SCC immediately after hospital discharge although no cognitive impairment was found when considering biomarkers or severity of illness. However, subjects tend to appear in a lower performance range specifically in test of processing speed, executive function, attention, and working memory. Additionally, having all three NS was indicative of worse performance in those domains. Clinicians should consider the presence of NS as a risk factor for cognitive worsening and neuropsychiatric symptoms such as anxiety and depression as a risk factor for SCC. A long-term follow-up is necessary to establish the permanence of such complaints. Strategies that include psychological and cognitive rehabilitation especially in attention and executive function should be considered.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the patients and all the physicians and health personnel of HUMT involved in the care of these patients during COVID-19 pandemic. The Agency of University and Research Funding Management of the Catalonia Government participated in the context of Research Groups SGR2019/1198 (J. Deus). EPIGENESIS Project. Instituto de Salud Carlos III. PI17/02089 (J. Krupinski).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

M. Almeria reports no disclosures relevant to the manuscript. JC. Cejudo reports no disclosures relevant to the manuscript. J. Sanz-Santos reports no disclosures relevant to the manuscript. J. Deus reports no disclosures relevant to the manuscript. J. Krupinski reports no disclosures relevant to the manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All study data, including raw and analyzed data, and materials are available from the corresponding author on request.

ORCID

Marta Almeria  <https://orcid.org/0000-0001-7445-6113>

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1002/brb3.2902>.

REFERENCES

- Alemanno, F., Houdayer, E., Parma, A., Spina, A., Del Forno, A., Scatolini, A., Angelone, S., Brugliera, L., Tettamanti, A., Beretta, L., & Iannaccone, S. (2021). COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*, *16*(2), e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>
- Almeria, M., Cejudo, J. C., Sotoca, J., Deus, J., & Krupinski, J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, *9*, 100163. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>
- Altuna, M., Sánchez-Saudinós, M^a. B., & Lleó, A. (2021). Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurology Perspectives*, *1*, S16–S24. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.10.005>
- Amanzio, M., Canessa, N., Bartoli, M., Cipriani, G. E., Palermo, S., & Cappa, S. F. (2021). Lockdown effects on healthy cognitive aging during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study. *Frontiers in Psychology*, *12*, 685180. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.685180>
- Ariza, M., Cano, N., Segura, B., Adan, A., Bargalló, N., Caldú, X., Campabadal, A., Jurado, M. A., Mataró, M., Pueyo, R., Sala-Llonch, R., Barrué, C., Bejar, J., Cortés, C. U., Junqué, C., & Garolera, M., NAUTILUS-Project Collaborative Group. (2022). Neuropsychological impairment in post-COVID condition individuals with and without cognitive complaints. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 1029842. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1029842>
- Beaud, V., Crottaz-Herbette, S., Dunet, V., Vaucher, J., Bernard-Valnet, R., Du Pasquier, R., Bart, P. A., & Clarke, S. (2021). Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *92*(5), 567–568. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173>
- Becker, J. H., Lin, J. J., Doernberg, M., Stone, K., Navis, A., Festa, J. R., & Wisnivesky, J. P. (2021). Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA Network Open*, *4*(10), e2130645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>
- Benedet, M. J., & Alejandro, M. A. (2014). TAVEC. *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones.
- Bliddal, S., Banasik, K., Pedersen, O. B., Nissen, J., Cantwell, L., Schwinn, M., Tulstrup, M., Westergaard, D., Ullum, H., Brunak, S., Tommerup, N., Feenstra, B., Geller, F., Ostrowski, S. R., Grønbaek, K., Nielsen, C. H., Nielsen, S. D., & Feldt-Rasmussen, U. (2021). Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Scientific Reports*, *11*(1), 13153. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92045-x>
- Boesl, F., Audebert, H., Endres, M., Prüss, H., & Franke, C. (2021). A neurological outpatient clinic for patients with post-COVID-19 syndrome – A report on the clinical presentations of the first 100 patients. *Frontiers in Neurology*, *12*, 738405. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.738405>
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2022). Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *101*, 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J., García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F., & Kivipelto, M. (2022). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *18*(5), 1047–1066. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>
- Daroische, R., Hemminghyth, M. S., Eilertsen, T. H., Breivite, M. H., & Chwiczczuk, L. J. (2021). Cognitive impairment after COVID-19—A review on objective test data. *Frontiers in Neurology*, *12*, 699582. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.699582>
- De Lorenzo, R., Conte, C., Lanzani, C., Benedetti, F., Roveri, L., Mazza, M. G., Brioni, E., Giacalone, G., Canti, V., Sofia, V., D'Amico, M., Di Napoli, D., Ambrosio, A., Scarpellini, P., Castagna, A., Landoni, G., Zangrillo, A., Bosi, E., Tresoldi, M., ... Cicceri, F. (2020). Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One*, *15*(10), e0239570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570>
- Deng, J., Zhou, F., Hou, W., Silver, Z., Wong, C. Y., Chang, O., Huang, E., & Zuo, Q. K. (2021). The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1486*(1), 90–111. <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>
- Douaud, G., Lee, S., Alfaro-Almagro, F., Arthofer, C., Wang, C., McCarthy, P., Lange, F., Andersson, J., Griffanti, L., Duff, E., Jbabdi, S., Taschler, B., Keating, P., Winkler, A. M., Collins, R., Matthews, P. M., Allen, N., Miller, K. L., Nichols, T. E., ... Smith, S. M. (2022). SARS-CoV-2 is associated with

- changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, 604(7907), 697–707. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>
- García-Sánchez, C., Calabria, M., Grunden, N., Pons, C., Arroyo, J. A., Gómez-Anson, B., Lleó, A., Alcolea, D., Belvís, R., Morollón, N., Mur, I., Pomar, V., & Domingo, P. (2022). Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. *Brain and Behavior*, 12(3), e2508. <https://doi.org/10.1002/brb3.2508>
- Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J. D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of Infection*, 81(6), e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Guo, P., Benito Ballesteros, A., Yeung, S. P., Liu, R., Saha, A., Curtis, L., Kaser, M., Haggard, M. P., & Cheke, L. G. (2022). COVCOG 2: Cognitive and memory deficits in long COVID: A second publication from the COVID and cognition study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 804937. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.804937>
- Guo, Q., Zheng, Y., Shi, J., Wang, J., Li, G., Li, C., Fromson, J. A., Xu, Y., Liu, X., Xu, H., Zhang, T., Lu, Y., Chen, X., Hu, H., Tang, Y., Yang, S., Zhou, H., Wang, X., Chen, H., ... Wang, Z. (2020). Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.038>
- Hadad, R., Khoury, J., Stanger, C., Fisher, T., Schmeer, S., Ben-Hayun, R., Possin, K., Valcour, V., Aharon-Peretz, J., & Adir, Y. (2022). Cognitive dysfunction following COVID-19 infection. *Journal of NeuroVirology*, 28(3), 430–437. <https://doi.org/10.1007/s13365-022-01079-y>
- Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S. R., Jolly, A. E., Grant, J. E., Patrick, F., Mazibuko, N., Williams, S. C., Barnby, J. M., Hellyer, P., & Mehta, M. A. (2021). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *eClinicalMedicine*, 39, 101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
- Hellgren, L., Birberg Thornberg, U., Samuelsson, K., Levi, R., Divanoglou, A., & 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. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055164>
- 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. *The New England Journal of Medicine*, 382(23), 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJM2008597>
- Houben, S., & Bonnechère, B. (2022). The impact of COVID-19 infection on cognitive function and the implication for rehabilitation: A systematic review and Meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(13), 7748. <https://doi.org/10.3390/ijerph19137748>
- Jeong, H., Yim, H. W., Song, Y. J., Ki, M., Min, J. A., Cho, J., & Chae, J. H. (2016). Mental health status of people isolated due to Middle East respiratory syndrome. *Epidemiology and Health*, 38, e2016048. <https://doi.org/10.4178/epih.e2016048>
- Krishnan, K., Miller, A. K., Reiter, K., & Bonner-Jackson, A. (2022). Neurocognitive profiles in patients with persisting cognitive symptoms associated with COVID-19. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 37(4), 729–737. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac004>
- Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Mattioli, F., Piva, S., Stampatori, C., Righetti, F., Mega, I., Peli, E., Sala, E., Tomasi, C., Indelicato, A. M., Latronico, N., & De Palma, G. (2022). Neurologic and cognitive sequelae after SARS-CoV2 infection: Different impairment for ICU patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 432, 120061. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120061>
- Mattioli, F., Stampatori, C., Righetti, F., Sala, E., Tomasi, C., & De Palma, G. (2021). Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: A four month follow-up. *Journal of Neurology*, 268(12), 4422–4428. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>
- Mazza, M. G., Palladini, M., De Lorenzo, R., Magnaghi, C., Poletti, S., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., & Benedetti, F., COVID-19 BioB Out-patient Clinic Study group. (2021). Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain, Behavior, and Immunity*, 94, 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & 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: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 371–393. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp041>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L., Robles, A., Rodríguez, D., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Molano, A., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA PROJECT): Norms for Boston naming test and token test. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 343–354. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp039>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J. L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA project): Norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 395–411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Torner, L., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Sanz, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA project): Norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 321–341. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp038>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA project): Norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 413–429. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp043>
- Ritchie, K., Chan, D., & Watermeyer, T. (2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? *Brain Communications*, 2(2), fcaa069. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & 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. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., González, E., Redondo-Peñas, I., Perona-Moratalla, A. B., Del Valle-Pérez, J. A., Gracia-Gil, J., Rojas-Bartolomé, L., Feria-Vilar, I., Monteagudo, M., Palao, M., Palazón-García, E., Alcahut-Rodríguez, C., Sopelana-Garay, D., Moreno, Y., ... Ahmad, J. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*, 95(8), e1060–e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009937>
- Sozzi, M., Algeri, L., Corsano, M., Crivelli, D., Daga, M. A., Fumagalli, F., Gemignani, P., Granieri, M. C., Inzaghi, M. G., Pala, F., Turati, S., & Balconi, M. (2020). Neuropsychology in the times of COVID-19. The role of the psychologist in taking charge of patients with alterations of cognitive functions. *Frontiers in Neurology*, 11, 573207. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573207>
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., & Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults project): Norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test]. *Neurología*, 27(6), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.020>
- Terol-Cantero, M. C., Cabrera-Perona, V., & Martín-Aragón, M. (2015). Hospital anxiety and depression scale (HADS) review in Spanish Samples. *Anales de Psicología*, 31(2), 494–503. <https://doi.org/10.6018/analesps.31.2.172701>
- Van den Borst, B., Peters, J. B., Brink, M., Schoon, Y., Bleeker-Rovers, C. P., Schers, H., van Hees, H., van Helvoort, H., van den Boogaard, M., van der Hoeven, H., Reijers, M. H., Prokop, M., Vercoulen, J., & van den Heuvel, M. (2021). Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(5), e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección* (pp. 2008). NCS Pearson, Inc. Edición Original.
- Whiteside, D. M., Basso, M. R., Naini, S. M., Porter, J., Holker, E., Waldron, E. J., Melnik, T. E., Niskanen, N., & Taylor, S. E. (2022). Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) at 6 months post-infection Part 1: Cognitive functioning. *The Clinical Neuropsychologist*, 36(4), 806–828. <https://doi.org/10.1080/13854046.2022.2030412>
- Whiteside, D. M., Naini, S. M., Basso, M. R., Waldron, E. J., Holker, E., Porter, J., Niskanen, N., Melnik, T. E., & Taylor, S. E. (2022). Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) at 6 months post-infection part 2: Psychological functioning. *The Clinical Neuropsychologist*, 36(4), 829–847. <https://doi.org/10.1080/13854046.2022.2030411>
- Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M. M., Gerloff, C., Heesen, C., Schulze Zur Wiesch, J., & Friese, M. A. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, 2(2), fcaa205. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>
- Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Lyu, H., Shi, C., & Hu, S. (2020). The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>

How to cite this article: Almeria, M., Cejudo, J. C., Sanz-Santos, J., Deus, J., & Krupinski, J. (2023). Impact of COVID-19 infection on cognition and its association with neurological symptoms. *Brain and Behavior*, 13, e2902. <https://doi.org/10.1002/brb3.2902>