

# APROXIMACIÓN A UNA METODOLOGÍA PARA LA DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL DÉFICIT COGNITIVO EN TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS DE POSIBLE ETIOLOGÍA POST COVID-19

## Approach to a methodology for the detection and characterization of cognitive deficit in neurocognitive disorders of possible post-COVID-19 etiology

Lic. Dania Barzaga Saborit \*, <https://orcid.org/0000-0001-7348-4382>

Estudiante Dayana Giraudy Barzaga

Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, Cuba

\*Autor para correspondencia. email: [daniasaborit346@gmail.com](mailto:daniasaborit346@gmail.com)

**Para citar este artículo:** Barzaga Saborit, D. y Giraydy Barzaga, D. (2024). Aproximación a una metodología para la detección y caracterización del déficit cognitivo en trastornos neurocognitivos de posible etiología post COVID-19. *Maestro y Sociedad*, 21(2), 887-898. <https://maestrosociedad.uo.edu.cu>

### RESUMEN

**Introducción:** La sintomatología psiquiátrica y neurocognitiva causada por la COVID-19 también puede aparecer de forma tardía y persistir después de la infección y por tanto formar parte del Síndrome Post-COVID-19. Dificultades en la capacidad de concentración o atención, de memoria, labilidad emocional, alteraciones del lenguaje, euforia, irritabilidad y fatiga son síntomas que pueden estar relacionados con estrés postraumático experimentado por estos pacientes. Sin embargo, el deterioro cognitivo es evidente cuando se identifican disminución en el rendimiento de los dominios de la función ejecutiva, la memoria y la atención. Estas secuelas neurocognitivas son una de las más reportadas, y a su vez, se identifican como las de mayor repercusión e influencia en la calidad de vida de los pacientes post-COVID-19. **Materiales y métodos:** Para la obtención de los datos primarios se extraerá directamente del paciente a través de una entrevista a profundidad y examen físico que se les realizará a los mismos, corroborando con los familiares según el caso, la validez de la información relacionada con las manifestaciones clínicas de síntomas de déficit neurocognitivo y el momento de su aparición, así como, la aplicación de técnicas neuropsicológicas y neurofisiológicas que permitirán una evaluación más profunda de los dominios cognitivos. **Resultados:** Particularmente los estudios neurofisiológicos que se registrarán en el estudio, constituyen procedimientos de diagnóstico no invasivos y completamente inocuos, la incorporación en el estudio se realizará mediante el principio de voluntariedad y el enfermo podrá retirarse del estudio en el momento que lo considerara. La presentación de los resultados no incluirá en caso alguno la identidad de los sujetos o enfermos estudiados. **Discusión:** Particularmente los estudios neurofisiológicos que se registrarán en el estudio, constituyen procedimientos de diagnóstico no invasivos y completamente inocuos, la incorporación en el estudio se realizará mediante el principio de voluntariedad y el enfermo podrá retirarse del estudio en el momento que lo considerara. La presentación de los resultados no incluirá en caso alguno la identidad de los sujetos o enfermos estudiados. **Conclusiones:** Es importante señalar que los Test Neuropsicológicos son muy útiles para la evaluación neuropsicológica dentro de la práctica clínica. Sin embargo, por ser el Síndrome Post-COVID-19, una entidad nueva en el campo de la investigación, no podemos dar como concluyentes los resultados de los mismos. Por tanto, existe una necesidad de combinar herramientas de apoyo que puedan indicar de manera objetiva el diagnóstico de trastorno neurocognitivo, así como el grado de severidad y la reversibilidad o no del deterioro. Además, de evaluar su evolución y el resultado de las estrategias de intervención neurocognitiva.

**Palabras clave:** déficit cognitivo; trastorno neurocognitivo; post COVID-19.

### ABSTRACT

The psychiatric and neurocognitive symptoms caused by COVID-19 can also appear late and persist after infection and therefore be part of the Post-COVID-19 Syndrome. Difficulties in the ability to concentrate or pay attention, memory, emotional lability, language alterations, euphoria, irritability and fatigue are symptoms that may be related to post-traumatic

stress experienced by these patients. However, cognitive deterioration is evident when a decrease in performance in the domains of executive function, memory and attention is identified. These neurocognitive sequelae are one of the most reported and in turn, they are identified as those with the greatest impact and influence on the quality of life of post-COVID-19 patients. Materials and methods: To obtain the primary data, it will be extracted directly from the patient through an in-depth interview and physical examination that will be carried out on them, corroborating with family members, depending on the case, the validity of the information related to the clinical manifestations of symptoms of neurocognitive deficit and the time of their appearance, as well as the application of neuropsychological and neurophysiological techniques that will allow a more in-depth evaluation of the cognitive domains. Results: Particularly the neurophysiological studies that will be recorded in the study, constitute non-invasive and completely harmless diagnostic procedures, incorporation into the study will be carried out through the principle of voluntariness and the patient may withdraw from the study at any time. The presentation of the results will not include in any case the identity of the subjects or patients studied. Discussion: Particularly the neurophysiological studies that will be recorded in the study, constitute non-invasive and completely harmless diagnostic procedures, incorporation into the study will be carried out through the principle of voluntariness and the patient may withdraw from the study at any time. The presentation of the results will not include in any case the identity of the subjects or patients studied. Conclusions: It is important to note that Neuropsychological Tests are very useful for neuropsychological evaluation within clinical practice. However, since Post-COVID-19 Syndrome is a new entity in the field of research, we cannot consider its results conclusive. Therefore, there is a need to combine support tools that can objectively indicate the diagnosis of neurocognitive disorder, as well as the degree of severity and whether or not the deterioration is reversible. In addition, to evaluate its evolution and the result of neurocognitive intervention strategies.

**Keywords:** cognitive deficit; neurocognitive disorder; post COVID-19.

Recibido: 6/1/2024 Aprobado: 15/3/2024

## INTRODUCCIÓN

Las primeras publicaciones utilizan la designación de «síndrome pos-COVID-19» teniendo en cuenta los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de la infección, que permanecen durante más de 12 semanas y no se pueden explicar con un diagnóstico alternativo (Taquet, 2021) Se estima que entre el 10 y el 20 % de los pacientes persistirán con un conjunto de síntomas tales como: fatiga, cefalea, ansiedad, «niebla mental», insomnio, tos, disnea, dolor torácico, artralgias, mialgias y diarreas todos ellos fluctuantes y heterogéneos en características e intensidad. La sintomatología psiquiátrica y neurocognitiva causada por la COVID-19 también puede aparecer de forma tardía y persistir después de la infección y por tanto formar parte del Síndrome Post-COVID-19 (Shah, 2022). Dificultades en la capacidad de concentración o atención, de memoria, labilidad emocional, alteraciones del lenguaje, euforia, irritabilidad y fatiga son síntomas que pueden estar relacionados con estrés postraumático experimentado por estos pacientes.

Sin embargo, el deterioro cognitivo es evidente cuando se identifican disminución en el rendimiento de los dominios de la función ejecutiva, la memoria y la atención (Taquet, 2021 y Rogers, 2020). Estas secuelas neurocognitivas son una de las más reportadas, (Rogers, 2020) y a su vez, se identifican como las de mayor repercusión e influencia en la calidad de vida de los pacientes pos-COVID-19. (Acosta *et al.* 2020) En un estudio retrospectivo se reportó que un 57 % de los pacientes durante 6 meses presentaron una o más características del síndrome pos-COVID-19 y un 36,5 % en un periodo de 3 a 6 meses (Nasserie, 2021). Otras investigaciones reportan que la prevalencia, a las 4 semanas, llega a un 22,5 % y un 16,1 % en pacientes con más de 12 semanas de pos-COVID-19 (Taquet M. *et al.* 2021) La mayoría de los pacientes con síntomas persistentes tenían edades entre los 31 y 41 años (Chen, X *et al.* 2021). Por otro lado, las mujeres (55,6 %) representan el mayor porcentaje respecto a persistencia de síntomas posterior al COVID-19. Identificándose que en el sexo femenino predominan los síntomas psicológicos, como la ansiedad y la depresión, mientras que en los hombres las dificultades respiratorias y los síntomas cognitivos (Chen, X *et al.* 2021).

Luego de comenzar a describirse en la literatura científica los síntomas neurológicos asociados al pos-COVID-19, se empezó a advertir sobre la presencia de un posible patrón de deterioro cognitivo general y de las funciones ejecutivas en particular entre los afectados por la enfermedad, así como en supervivientes. Además, se ha encontrado en pacientes recuperados de la COVID-19 afectaciones a nivel cerebral, que se extienden a las áreas del lóbulo pre frontal, hipocampo y amígdala, estructuras cerebrales que se relacionan con el adecuado funcionamiento de los procesos cognitivos y emocionales (Fotuhi, 2020). Se ha sugerido que el daño cerebral se debe a que el virus desencadena una respuesta inmunitaria que conlleva a neurotoxicidad

hipóxica. También, se pueden producir lesiones desmielinizantes debido al estado proinflamatorio inducido por las citocinas IL1, IL-6 y TNF- $\alpha$  las cuales son responsables de la activación de células gliales. Las glías a su vez, bloquean el flujo sanguíneo del cerebro, conllevando a accidentes cerebrovasculares e inflamación cerebral, lo que puede causar afectaciones como la pérdida de memoria y de atención. Actualmente varios estudios han tomado en consideración los cambios cognitivos posteriores a la infección por SARS-CoV-2. El resultado de las investigaciones llama la atención en dos direcciones, en primer lugar, que en los afectados por COVID-19, aun no existe un patrón de funcionamiento neuropsicológico claro, a pesar de todas las investigaciones que se han realizado en este sentido, y el otro elemento es que estamos ante una situación de salud mental, que exige la colaboración directa de neuropsicólogos, pero también de otras disciplinas relacionadas con el comportamiento humano, ya que los daños abarcan más allá de la afección en las funciones ejecutivas. Algunos estudios reportan que cerca de la mitad de los casos estudiados, se identifican como secuelas las alteraciones en el lenguaje, y de estos, las afasias ocupan más de un 30 % (Manriquez, L. *et al.* 2021).

De esta forma las secuelas neurocognitivas toman un lugar importante desde el punto de vista científico. Y si bien se han realizado múltiples investigaciones donde se valora la utilidad de los Test neuropsicológicos en la evaluación de estas alteraciones, vale señalar que se evidencian algunas limitaciones relacionadas con los métodos que se utilizaron en estos estudios, ya que los mismos quedan reducidos a la exploración de las funciones cognitivas, solo a través de estas técnicas. Las discrepancias entre los resultados de las diferentes investigaciones relacionados con la falta de especificidad acerca de los procesos de atención y comprensión alterados, pueden estar relacionados con la necesidad de llegar a un consenso por parte de gremio científico en el uso de los instrumentos de evaluación en los estudios ya logrados, lo que constituye una limitante que genera sesgos y no permite identificar la magnitud del impacto que tiene la enfermedad sobre el funcionamiento cognitivo, en áreas específicas como el lenguaje. En la bibliografía revisada los instrumentos mayormente utilizados fueron los de cribado, dentro de estos el Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Montreal Cognitive Assessment (MOCA), fueron unos de los más utilizados acompañados de la exploración neurológica. Entre los mismos se han encontrado distintas sensibilidades para la detección del deterioro cognitivo. (Manriquez *et al.* 2021).

Algunos hallazgos revelan que el MMSE fue menos sensible que el MOCA para detectar el deterioro cognitivo moderado en su muestra de estudio, pudiendo percatarse, que aunque no encontraron diferencias significativa entre el grupo clínico y el control en la puntuación global del MOCA, si las identificaron en los subtest del mismo instrumento, de este modo los autores concluyen que existen instrumentos que en su estructura, no son capaces de detectar algunas dificultades en dominios cognitivos específicos, sin embargo, con otras pruebas que evalúan esa misma área de forma más detallada, el daño podría emerger (Alamakanti, 2021). Del mismo modo otro estudio reveló que una exploración cognitiva de cribado, podría dar una evaluación dentro del rango de la normalidad de forma general y no obstante, detectar dificultades en tareas específicas de funcionamiento ejecutivo (Beaud, V. *et al.* 2021). El reporte de otros estudios muestra la combinación de pruebas de cribado con otros test que le permitían explorar el rendimiento del funcionamiento ejecutivo, con el fin de profundizar en las evaluaciones. Los resultados mostraron distinta sensibilidad del deterioro, lo que aprueba, que la combinación de varios instrumentos permite una exploración más certera, dando la posibilidad de corroborar los efectos provocados por el virus a este nivel (Hellmuth, J. *et al.*, 2021)

Es importante señalar que los Test Neuropsicológicos son muy útiles para la evaluación neuropsicológica dentro de la práctica clínica. Sin embargo, por ser el Síndrome Post-COVID-19, una entidad nueva en el campo de la investigación, no podemos dar como concluyentes los resultados de los mismos. Por tanto, existe una necesidad de combinar herramientas de apoyo que puedan indicar de manera objetiva el diagnóstico de trastorno neurocognitivo, así como el grado de severidad y la reversibilidad o no del deterioro. Además, de evaluar su evolución y el resultado de las estrategias de intervención neurocognitiva.

En este contexto los Potenciales Relacionados a Eventos Cognitivos (PRE) constituyen métodos objetivos y no invasivos para la evaluación del deterioro cognitivo. Entre estos encontramos el potencial P300, la CNV y el Potencial N400. Se ha considerado que el potencial P300 refleja la activación de las áreas corticales relacionadas con la memoria de trabajo, memoria a corto plazo y las funciones ejecutivas. Por su parte, la Contingencia de Variación Negativa (CNV) evalúa los procesos atencionales inespecíficos y la respuesta de orientación. Estudios recientes coinciden en afirmar la sensibilidad de este potencial en diferenciar los trastornos por déficit de atención del deterioro cognitivo primario a los trastornos de la memoria. Mientras que el Potencial N400 explora selectivamente el procesamiento lingüístico y ha sido identificado como un biomarcador de alta

sensibilidad para los trastornos del lenguaje que aparecen tempranamente en los Trastornos Neurocognitivos (Dickerson, 2021).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para la obtención de los datos primarios se extraerá directamente del paciente a través de una entrevista a profundidad y examen físico que se les realizará a los mismos, corroborando con los familiares según el caso, la validez de la información relacionada con las manifestaciones clínicas de síntomas de déficit neurocognitivo y el momento de su aparición, así como, la aplicación de técnicas neuropsicológicas y neurofisiológicas que permitirán una evaluación más profunda de los dominios cognitivos.

Para los dos grupos de estudios se aplicará un diseño experimental homogéneo con tres sistemas de evaluación:

A- Evaluación neurológica: Examen Neurológico estándar:

- Normal: Presente \_\_\_ Ausente: \_\_\_\_\_
- Signos Neurológicos focales: Presente \_\_\_ Ausente: \_\_\_\_\_
- Signos de disfunción cortical global: Presente \_\_\_ Ausente: \_\_\_\_\_
- Signos de disfunción subcortical: Presente \_\_\_ Ausente: \_\_\_\_\_
- Signos de disfunción extrapiramidal: Presente \_\_\_ Ausente: \_\_\_\_\_

Se realizará una entrevista a profundidad al paciente y familiares con el objetivo de explorar la personalidad pre-mórbida, apoyándonos en una adecuada anamnesis con el fin de identificar si han existido cambios en el funcionamiento cognitivo del mismo, luego de padecer la COVID-19.

B- Evaluación Neuropsicológica:

Evaluación de los dominios cognitivos:

Los dominios neurocognitivos del DSM-5 serán evaluados mediante el uso del examen clínico neurológico y la aplicación de test neuropsicológicos específicos.

El dominio de atención compleja evaluará tres indicadores: atención continua, atención selectiva y atención dividida. La atención continua será evaluada mediante la tarea cognitiva del paradigma del potencial cognitivo CNV, en la cual se les administrará a los sujetos un estímulo auditivo repetitivo durante un tiempo mínimo de 5 minutos, al cual deberán reaccionar apretando un botón. La atención selectiva se evaluará con la tarea cognitiva del paradigma de Oddball del potencial cognitivo P300, en el cual los sujetos deberán contar un estímulo auditivo específico con la presencia de otro estímulo auditivo distractor. La atención dividida será evaluada dentro de la función ejecutiva con los test de Stroop y Trail Making parte A y B.

El dominio de función ejecutiva evaluará siete indicadores: planificación, toma de decisiones, fluidez verbal, memoria de trabajo, retroalimentación, inhibición de automatismos y flexibilidad mental. La planificación será evaluada mediante el Test de la Figura Compleja de Rey. La fluidez verbal se evaluará con los test FAS y de categorías de animales. La memoria de trabajo se evaluará con el Test de Dígitos en orden directo e inverso. La inhibición de automatismos se evaluará mediante el test de Stroop. La flexibilidad mental será evaluada mediante el test Trail Making parte B. La toma de decisiones y la retroalimentación será evaluada mediante examen clínico neurológico.

El dominio de aprendizaje y memoria evaluará tres indicadores: la memoria inmediata, la memoria a corto plazo o reciente y la memoria a muy largo plazo. La memoria inmediata se evaluará dentro de la memoria de trabajo del dominio de las funciones ejecutivas con el test de repetición de dígitos en la forma directa e inversa. La memoria reciente se evaluará mediante el test de aprendizaje de Lista de 10 palabras. La memoria a muy largo plazo se evaluará mediante entrevista con sujetos y familiares dentro del examen clínico neurológico.

El dominio de lenguaje evaluará tres indicadores: lenguaje expresivo, gramática y sintaxis y lenguaje receptivo. El lenguaje expresivo será evaluado mediante los test de fluidez verbal FAS y categorías de animales, así como durante la entrevista con los sujetos. La gramática y sintaxis se evaluará mediante la entrevista médica y la redacción en algunos casos de textos cortos. La comprensión y/o receptividad del lenguaje, se evaluará a través los exámenes neurológicos y neuropsicológicos determinando en los sujetos la coherencia entre las

acciones que se pedían realizar y su ejecución.

El dominio de habilidades perceptuales y motoras evaluará cinco indicadores: percepción visual, habilidad visuoespacial, habilidades perceptuales motoras, praxis y gnosis. La percepción visual y la habilidad visuoespacial se evaluarán dentro de la función ejecutiva con el Test de la Figura Compleja de Rey. Las habilidades perceptuales motoras, praxis y gnosis se evaluarán mediante el examen clínico neurológico.

El dominio de cognición o reconocimiento social evaluará dos indicadores: reconocimiento de emociones y teoría de la mente o capacidad para considerar el estado mental de otra persona y se evaluará mediante la entrevista médica y la respuesta ante situaciones problemáticas. En este proyecto, no será tomada en cuenta como uno de los indicadores directos a evaluar por el componente subjetivo independiente en cada paciente a evaluar.

Aplicación de Batería de Test Neuropsicológicos para la medición de las Funciones Ejecutivas:

- Test de Fluidez Verbal (FAS): Es una prueba estandarizada que evalúa la fluencia fonológica y funciones ejecutivas como la organización y la iniciativa. Consiste en dos tareas: (a) decir la mayor cantidad de palabras que empiecen con una letra determinada (en este caso la F, A y S); (b) decir todas las palabras posibles de una categoría determinada (ej. Animales). Este test presenta una fiabilidad del 83% en la tarea de letras, la cual puede estar influida por la escolaridad (elemento a tener en cuenta a la hora de la evaluación); mientras que la categoría de animales se ve condicionada por la edad.
- Test de Dígitos de la WAIS-III: Esta prueba estandarizada evalúa amplitud de memoria inmediata (spam) y concentración, implicando la atención ejecutiva a medida que aumenta la dificultad. Consta de dos pruebas por separado:
  - a) Dígitos en orden directo
  - b) Dígitos en orden inverso

En ambos casos se debe leer en voz alta una serie de números a razón de 1 por segundo y el sujeto debe repetirlos en el orden presentado (directo). Luego se realiza la tarea pidiendo que la repetición la ejecute de forma inversa. Se aplican ambos casos independientemente de que el sujeto puntúe o no en la prueba de dígitos directos.

- Test de Stroop: Esta prueba estandarizada permite evaluar el control inhibitorio, siendo idóneo para evaluar la existencia de un posible síndrome disejecutivo Post-COVID-19. Consta de tres tareas: (a) leer nombre de colores escritos con tinta negra; (b) denominar el color de impresión, que coincide con el contenido verbal (condición congruente) (c) denominar el color de impresión de la palabra escrita, que no coincide con el contenido verbal (condición incongruente). Se ha mostrado consistencia en sus diferentes versiones, con fiabilidad de 85 % y 69 % para cada una de las partes.
- Trail Making Test, A y B: Instrumento estandarizado que evalúa tanto la atención selectiva y alternante como la flexibilidad cognitiva, dominio cognitivo que puede verse afectado por la COVID-19. El mismo consta de dos partes: Parte A, en la que el sujeto debe unir con líneas y de forma consecutiva 25 números distribuidos al azar; y la parte B, con las mismas, pero alternando números y letras. Cuenta con suficiente validez, consistencia interna (70) y fiabilidad (96 % parte A; 98 % parte B), aunque el mismo se ve influenciado por el nivel educativo.
- Test de la Figura Compleja de Rey (copia y recuerdo). Esta prueba estandarizada valora la planificación y la memoria visual, además de las funciones perceptivas y praxias constructivas. Aunque en las investigaciones revisadas, no existen estudios que indiquen afectación de los dos últimos dominios tras la COVID-19, sería interesante analizarlos de forma secundaria como parte de la investigación acerca de la enfermedad. La tarea consiste en copiar y/o reproducir de memoria una figura de estructura compleja. El test ha demostrado una gran validez y fiabilidad (83 % en la copia y 78 % en el recuerdo).

Dominio:

Funciones Ejecutivas: Habilidades cognitivas complejas que contienen la identificación de metas, organización conductual y planeación de acciones para su resolución.

Variables. Definición Conceptual y Operativa:

Flexibilidad mental: Habilidad para alternar y/o cambiar tareas cognitivas para la resolución de una meta

específica.

Conservada \_\_\_ Deficiente \_\_\_ Disfuncional \_\_\_\_\_

Fluidez verbal: Habilidad para generar estrategias verbales apropiadas para la búsqueda de palabras.

Conservada \_\_\_ Deficiente \_\_\_

- Planeación: Capacidad para identificar secuencias de acciones con el fin de lograr metas.

Conservada \_\_\_ Deficiente \_\_\_

- Memoria de trabajo: Sistema de temporal almacenamiento de información para su procesamiento cognitivo.

Conservada \_\_\_ Deficiente \_\_\_

- Inhibición de automatismos: Capacidad para inhibir respuestas automáticas que entorpezcan la resolución de una tarea regente.

Conservada \_\_\_ Deficiente \_\_\_ Disfuncional \_\_\_\_\_

C- Registros neurofisiológicos:

1. Potenciales Relacionados a Eventos Cognitivos (PRE):

1. a P300: Registro en el equipo Neuropack Four mini. Paradigma de Oddball, estimulación auditivo. 20 % de estímulos infrecuentes. Tonalidad del estímulo infrecuente 2.0 Khz, del estímulo frecuente 1.0 Khz. Registro Fronto Central (Fz-Cz). Tiempo de análisis de un segundo.

1. b Contingencia de variación negativa (CNV): Paradigma de estimulación, estímulo de alerta auditivo, estímulo de respuesta visual (LED: Diodos emisores de luz), respuesta manual. Registro Fronto Central (Fz-Cz). Tiempo de análisis de un segundo.

### **Para la recolección de los datos**

Para el llenado de los cuadernos de recolección de datos: Se realizará un análisis documental sobre el tema a investigar en publicaciones nacionales y extranjeras disponibles en la red de bibliotecas en unidades de salud, así como en el Centro de Información Provincial de Ciencias Médicas. Se utilizarán además sistemas de búsquedas de información por Infomed e Internet. Todos los datos que serán obtenidos se anotaron en una planilla, incluyendo datos generales.

Manejo de datos: La recolección del dato primario estará a cargo de los investigadores de cada línea del proyecto.

Procedimiento para conservar la información: Cada planilla de recolección junto con los instrumentos aplicados será archivada por vaciamiento diario en una carpeta informatizada. Se creará una base de datos elaborada con el paquete estadístico SPSS versión 11.5. Las señales de los registros de Potenciales Evocados, serán almacenadas en las bases de datos de los equipos de registro y adicionalmente se copiarán dos salvas independientes de toda la información previas a la aplicación de los métodos de procesamiento de señales programados.

### **Para el procesamiento y análisis de los datos y la validación estadística**

El procesamiento de la información se llevará a cabo por un sistema computarizado, utilizando un microprocesador Pentium V, mediante el paquete estadístico SPSS, versión 22.0, con el auxilio de los programas Excel para la Base de Datos y sus cálculos estadísticos, así como el procesador de texto Microsoft Word. Para variables cuantitativas se utilizarán como medidas resumen la media y desviación estándar y para las variables cualitativas número y por ciento. Para determinar asociación entre variables se utilizarán la prueba de Chi cuadrado, ANOVA y dependiendo del tipo de distribución de la variable el coeficiente de correlación de Pearson o su similar no paramétrico de Spearman. Se realizará un análisis multivariado usando MANOVA.

Se confeccionarán tablas simples y de asociación de variables y gráficos. Los resultados serán expuestos según los objetivos propuestos y comparados con la literatura nacional e internacional a nuestro alcance, se emitirán juicios que serán expresados finalmente como conclusiones y se emitirán recomendaciones.

## **RESULTADOS**

Particularmente los estudios neurofisiológicos que se registrarán en el estudio, constituyen procederes de

diagnóstico no invasivos y completamente inocuos, la incorporación en el estudio se realizará mediante el principio de voluntariedad y el enfermo podrá retirarse del estudio en el momento que lo considerara. La presentación de los resultados no incluirá en caso alguno la identidad de los sujetos o enfermos estudiados.

La presencia de hallazgos electrofisiológicos de importancia clínica será valorada e incorporada a las acciones terapéuticas correspondientes, independientemente de que esto implique la exclusión del enfermo del estudio.

Bioética médica: Nuestra investigación estará justificada desde el punto de vista de la bioética médica porque se realizará conforme a los principios éticos para la investigación en humanos establecidos en la Declaración de Helsinki en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Responsabilidades éticas: Los sujetos y enfermos incluidos en la investigación, ejercerán su libre voluntad expresa de acceder a participar como su elección. La información brindada será de carácter confidencial y no podrán ser divulgados ni publicados la identidad, ni los detalles personales. La aparición de hallazgos clínicos, electrofisiológicos e interés clínico, relacionados con otras condiciones clínicas relevantes para la salud del enfermo y que puedan ser detectados en los estudios registrados serán inmediatamente comunicados y orientados para su atención médica especializada.

Características generales de la investigación

a- Clasificación de la investigación:

Investigación aplicada.

b- Aspectos generales del estudio:

Se realizará un estudio experimental, transversal de una serie de casos y controles en su primera fase, en el período comprendido entre enero del 2022 y enero 2024, con las personas que padecieron la COVID-19 en la provincia Santiago de Cuba y que fueron atendidos en los servicios de Neurología del Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas” y del Hospital Provincial “Saturnino Lora Torres” de la ciudad de Santiago de Cuba, así como en las consultas de proyección comunitaria de estas especialidades en las áreas de salud atendidas por ambas instituciones con posible diagnóstico de Deterioro Cognitivo de posible etiología Post-COVID-19 y que luego fueron remitidos a la consulta post-COVID-19 del servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”.

c)- Definición de la población y la muestra de estudio:

La población estuvo constituida por 74 personas con síndrome post-COVID-19 con rango de edades entre 20 a 60 años de edad, de ambos sexos pertenecientes a las áreas de salud seleccionadas. Estas personas cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, fueron sometidas a evaluación neurocognitiva y de acuerdo a los Criterios de Clasificación del DSM-5 fueron clasificados en dos grupos según su rendimiento cognitivo.

Criterios de inclusión:

- Personas de 20-60 años.
- Voluntariedad de participación en el estudio.
- Funciones cognitivas dentro de la normalidad previas a la infección por COVID-19. (Referidas por el paciente y/o familiares)
- Personas que hayan padecido la COVID-19 con PCR positivo.
- Pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes de Déficit Cognitivo. (Grupo 1)
- Pacientes que hayan padecido la COVID-19 y que no presenten secuelas desde el punto de vista neurocognitivo (Grupo 2)

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cooperan al Examen Neurológico/Neuropsicológico y los registros de los estudios Neurofisiológicos (Potenciales Evocados, Contingencia de Variación Negativa) por Deterioro Cognitivo avanzado.
- Pacientes con Enfermedad Neurológica o Psiquiátrica previa a aparición de manifestaciones de Deterioro

Cognitivo.

Criterios de Salida del estudio:

- Abandono voluntario del enfermo y/o decisión de sus familiares/cuidadores.
- Aparición de afecciones cerebro vasculares agudas.
- Fallecimiento.
- Progresión del Deterioro Cognitivo a un nivel de severidad que impida la evaluación.

Grupo 1 (casos): 32 enfermos, con Déficit Cognitivo de posible etiología Post COVID-19.

Grupo 2 (controles): 37 enfermos, que no presenten secuelas desde el punto de vista neurocognitivo.

Se excluyeron 5 pacientes, 2 por enfermedad psiquiátrica y 3 que no cooperaron con el estudio.

Etapas del estudio:

Fase I: Estudio Transversal: Se realizará un estudio experimental, transversal de una serie de casos y controles en el período comprendido entre enero 2022 y enero del 2024, con los enfermos remitidos para evaluación neurocognitiva con posible diagnóstico de Trastorno Neurocognitivo de posible etiología Post-COVID-19.

Los casos incluidos en esta investigación, se mantendrán incorporados a un estudio longitudinal como parte de un proyecto general de estudio de biomarcadores en los Trastornos Neurocognitivos, para evaluar el efecto a largo plazo de la infección Post-COVID-19 en las funciones cognitivas.

Fase II. Estudio Longitudinal Prospectivo: Los enfermos incluidos en el estudio serán incluidos además, en un estudio longitudinal prospectivo en el que el protocolo experimental completo será repetido con una periodicidad anual, con la finalidad de determinar el valor predictivo de las variables evaluadas para identificar la probabilidad de reversibilidad del déficit cognitivo inicial, o su conversión a un deterioro mayor. (Como continuación o fase II del presente estudio)

Operacionalización de las variables

Se considerarán diferentes variables para cumplir con los objetivos trazados.

Variables socio-demográficas:

1. Edad actual: Se determinaran según años cumplidos en el momento de la encuesta (variable cuantitativa continua).

2. Sexo: Según género biológico de pertenencia (variable cualitativa nominal dicotómica)

- Femenino
- Masculino

3. Color de la piel: (variable cualitativa nominal politómica)

- Blanco
- Negro
- Mestizo

4. Nivel de escolaridad: (Variable cualitativa ordinal)

- Ninguno
- Primario
- Secundario
- Medio
- Superior

Variables relacionadas con las características clínico-epidemiológicas de la enfermedad:

1. Enfermedades asociadas: Se tendrá en cuenta la enfermedad que tenga asociada. (Variable cualitativa nominal)



- Hipertensión Arterial
- Asma bronquial
- Diabetes Mellitus
- Epilepsia

2. Tiempo de evolución clínica: (Variable cuantitativa continua)

- Periodo transcurrido desde que experimentó la infección por SarCov-2 hasta el momento de la evaluación

3. Nivel de funcionamiento cognitivo: (Variable cualitativa nominal)

- Normal
- Déficit Cognitivo Leve
- Déficit Cognitivo Mayor

4. Variables clínicas de la infección por COVID-19.

Variables cuantitativas continuas

- Fecha del diagnóstico.
- Duración de la infección.
- Fecha de alta. (y/o negativización del PCR)
- Fecha de inicio del Síndrome Post-COVID-19-19-19-19-19-19-19-19.

Variables cualitativas nominales

- Presencia de complicaciones.
- Principales síntomas Post-COVID-19-19-19-19-19-19-19-19.

Operacionalización de las variables neurofisiológicas

A: Potenciales Relacionados a eventos cognitivos:

A.1. P300:

A1. 1. Registro Frontal medio Fz: (Cuantitativa continua)

Latencia N200 ms

Latencia P300 ms

Duración P300 ms

Amplitud: N200/P300 uv

Amplitud: P300/N3uv

Morfología: Típica, P3A/P3B, Atípica, Mellada (Cualitativa Nominal)

A1. 2. Registro Central medio Cz:(Cuantitativa continua)

Latencia N200 ms

Latencia P300 ms

Duración P300 ms

Amplitud N200/P300 uv

Amplitud: P300/N3 uv

Morfología: Típica, P3A/P3B, Atípica, Mellada (Cualitativa Nominal)

A2. CNV: (Cuantitativa continua)

A2.1. Registro Frontal medio.

Amplitud CNV uv

Morfología CNV: (Cualitativa Nominal)

- Tipo A (Rápida).
- Tipo B (Lenta)
- Tipo C

A2.2. Registro Central medio.

Amplitud CNV uv

Morfología CNV: (Cualitativa Nominal)

- Tipo A (Rápida)
- Tipo B (Lenta)
- Tipo C

## DISCUSIÓN

Los resultados de una revisión bibliográfica sobre las secuelas cognitivas y psiquiátricas del COVID-19 que incluyó 33 estudios, concluye que existe la necesidad de armonizar la evaluación neuropsicológica y de realizar estudios longitudinales (76). El perfil más frecuente de deterioro cognitivo post-COVID-19 es el que afecta a las funciones ejecutivas que puede detectarse tras más de 4 semanas (fase subaguda o de convalecencia) e incluso tras las 12 semanas (sintomatología persistente) del diagnóstico (77). La mayoría de los trabajos publicados utilizan tests de cribado de deterioro cognitivo (p.ej MoCA o el test de Mini Mental-MMSE-) administrados de forma presencial (78, 79) o telefónica (80), y en algunos de los estudios se incluye el test de ejecución continua (CPT) como medida computarizada de la atención sostenida (81); y tanto evaluaciones objetivas (82) como autoinformes (83). Estos estudios han identificado dificultades en la atención y en la planificación, lentificación de la velocidad de procesamiento, empeoramiento de la memoria a corto plazo, de la capacidad de abstracción y de la orientación (84), pero también anomia y mayor dificultad para la comprensión de lenguaje oral y escrito, esto último más evidente en los sujetos con estancia en UCI (85). Las dificultades del lenguaje puede ser un elemento que influya negativamente en el momento

## CONCLUSIONES

Es importante señalar que los Test Neuropsicológicos son muy útiles para la evaluación neuropsicológica dentro de la práctica clínica. Sin embargo, por ser el Síndrome Post-COVID-19, una entidad nueva en el campo de la investigación, no podemos dar como concluyentes los resultados de los mismos. Por tanto, existe una necesidad de combinar herramientas de apoyo que puedan indicar de manera objetiva el diagnóstico de trastorno neurocognitivo, así como el grado de severidad y la reversibilidad o no del deterioro. Además, de evaluar su evolución y el resultado de las estrategias de intervención neurocognitiva.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acosta, R. et al. (2020). Rehabilitación post COVID-19: un desafío vigente. *Revista Médica de Chile*, 148, 1518-1534.
2. Alamakanti, S., Raman, K.V. y Priya, J. (2021) Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease*, 15, 1-4. <http://doi.org/10.1007/s13337-021-00663-w>
3. Beaud, V. et al. (2021). Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 92, 567-568. [http:// dx. doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173](http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173)
4. Caicedo, K. D., et al. (2022). Impacto en las funciones de atención y memoria en pacientes recuperados de COVID-19 pertenecientes a Yopal, Casanare. <http://hdl.handle.net/20.500.12749/18561>
5. Carod-Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70(09), 311322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
6. Carrara, C. (2020). Persistencia de síntomas en pacientes con COVID-19. *Evid. Actualización en la práctica ambulatoria*, 23(3).

7. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 18 Dic 2020 [consultado 18 de junio de 2021]. [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188).
8. Chiappelli, F. (2020). Towards Neuro-COVID-19. *Bioinformatics*, 16(4), 288-292. <https://doi.org/10.6026/97320630016288>
9. Dickerson B. C., Sperling R. A., Hyman B. T., Albert M. S., Blacker D. (2007). Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64, 1443–1450. [10.1001/archpsyc.64.12.1443](https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.12.1443)
10. Dirnberger G., Lang W., Lindinger G. “Differential effects of age and executive functions on the resolution of the contingent negative variation: a reexamination of the frontal aging theory”. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 ec; 218(3): 533–542. doi: 10.1007/s00213-011-2345-x.
11. Falcon, M. (2020). Percepción de calidad de vida después del alta en pacientes COVID-19. *Revista Ciencia y Arte de Enfermería*, 5(2), 11-18.
12. Figueroa, C. (2020). Programa de Neurorehabilitación para el tratamiento de las secuelas post COVID-19. *Sobre ruedas*, 103, 19-24.
13. Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., y Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's disease*, 76(1), 3-19.
14. Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., y Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's disease*, 76(1), 3-19.
15. Guo, P. et al. (2022). COVCOG 1: factores predictores de síntomas físicos, neurológicos y cognitivos en COVID-19 prolongado en una muestra comunitaria. una primera publicación del estudio COVID-19 y cognición. *Frente. Envejecimiento Neurosci.* 14:804922 doi: 10.3389/FNAGI.2022.804922
16. Guo, P. et al. (2022). COVCOG 1: factores predictores de síntomas físicos, neurológicos y cognitivos en COVID-19 prolongado en una muestra comunitaria. una primera publicación del estudio COVID-19 y cognición. *Frente. Envejecimiento Neurosci.* 14:804922. doi: 10.3389/FNAGI.2022.804922
17. Hellmuth, J. et al. (2021) Persistent COVID-19 associated neurocognitive symptoms in non hospitalized patients. *Journal of NeuroVirology*, 27, 191-195. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00954-4>
18. Inciardi, R. M. et al. (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <http://www.jamacardio.2020.1096>
19. Jaywant, A. et al. (2021). Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>
20. Manriquez, L. et al. (2021). Afectaciones cognitivo-lingüísticas en personas con COVID-19: una revisión sistemática de la literatura empírica. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 15(3). doi: 10.7714/CNPS/15.3.203
21. 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*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>
22. Nasserie T., Hittle, M. y Goodman, SN. (2021). Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*, 4(5), e2111417.
23. Negrini, F., Ferrario, I., Mazziotti, D., Berchicci, M., Bonazzi, M., de Sire, A., Negrini, S., & Zapparoli, L. (2021). Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 102(1), 155–158. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.09.376>
24. Pan, Y. et al. (2021). Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Physiol* [Internet]. 2021 May 19 [cited 2022 Apr 23];12:630038. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8170133/>
25. Rogers, JP. et al. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7(7), 611-27. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30203-0
26. Simpson R. y Robinson, L. (2020). Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. *Am J Phys Med Rehabil*, 99, 470–4. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001443>.
27. Taquet M. et al. (2021). Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID-features: A 6month

retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLOS Med.*, 18(9), e1003773.

28. Taquet, M., Luciano, S., Geddes, JR. y Harrison, PJ. (2021). 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. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30462-4

29. Torales, J., O'Higgins, M., Castaldelli-Maia, JM. y Ventriglio, A. (2020). The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020:20764020915212. <https://doi.org/10.1177/002076402091521>

30. Vindegaard, N. y Benros, ME. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *BrainBehavImmun*, 89, 531-42. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>

31. Wohleb, E., Franklin, T., Iwata, M. y Duman, RS. (2016). Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *NatRevNeurosci*. 2016;17(8):497-511. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.69>

32. Yung-Fang, T. et al.(2020). A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci* 21: E2657.

33. 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>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **Declaración de responsabilidad de autoría**

Los autores del manuscrito señalado, DECLARAMOS que hemos contribuido directamente a su contenido intelectual, así como a la génesis y análisis de sus datos; por lo cual, estamos en condiciones de hacernos públicamente responsable de él y aceptamos que sus nombres figuren en la lista de autores en el orden indicado. Además, hemos cumplido los requisitos éticos de la publicación mencionada, habiendo consultado la Declaración de Ética y mala praxis en la publicación.

Dania Barzaga Saborit y Dayana Giraudy Barzaga: Proceso de revisión de literatura y redacción del artículo.