
AFECTACIONES COGNITIVO-LINGÜÍSTICAS EN PERSONAS CON COVID-19: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA EMPÍRICA

Cognitive-linguistic impairments in people with COVID-19: a systematic review of the empirical literature

Deficiências cognitivo-linguísticas em pessoas com COVID-19: uma revisão sistemática da literatura empírica

RECIBIDO: 06 julio 2021

ACEPTADO: 03 noviembre 2021

**Leonardo Manriquez-López^a Cinthya Nenezyn Saldaña García^a Rosa María Gómez Quiroz^a
Karla Eugenia Enríquez González^a Sara Aranda Montiel^a Rosario García Ramírez^a
Fernanda Gabriela Martínez Flores^a**

a. Laboratorio Virtual de Neurolingüística, Facultad de Comunicación Humana, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México.

RESUMEN

Palabras Clave: COVID-19;
cognición; lenguaje;
funcionamiento ejecutivo;
revisión sistemática.

Keywords: COVID-19; cognition;
language; executive function;
systematic review.

Palavras-chave: COVID-19;
cognição; linguagem;
funcionamento executivo; revisão
sistemática.

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 se empezó a alertar sobre la presencia de un posible patrón de deterioro cognitivo general y de las funciones ejecutivas en particular, entre los que la han padecido. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de los estudios empíricos sobre las afectaciones de la COVID-19 en la cognición y el lenguaje. Se realizó una revisión de la literatura electrónica en Google Scholar, PubMed y ScenceDirect, de acuerdo con las directrices de PRISMA. Se recopilaron 35 estudios entre estudios de caso, estudios de cohorte e investigaciones de corte experimental. Se encontró que, no hay un patrón de funcionamiento neuropsicológico claro en los afectados por COVID-19 y se refuerza la idea de una afectación predominante sobre el funcionamiento ejecutivo, la atención, la memoria y la fluidez léxica, a lo que se añade cierta afectación de otros elementos del lenguaje. Se recomienda seguir investigando la presencia de secuelas neuropsicológicas por COVID-19 a largo plazo y ampliando las poblaciones objetivo a asintomáticos, sintomáticos no hospitalizados y a pacientes con COVID-19 persistente.

Correspondencia: Correspondencia: Leonardo Manriquez-López, Correo Electronico: leonardo.manriquezl@uaem.edu.mx



Publicado bajo licencia Creative Commons Reconocimiento 3.0. (cc-by).

ABSTRACT

As of the beginning of the COVID-19 pandemic, warnings began to be made about the presence of a possible pattern of general cognitive impairment and executive functions among those who have suffered it. The objective of this study was to carry out a systematic integration of empirical studies on this relationship. A systematic review of the electronic literature was carried out in Google Scholar, PubMed and ScienceDirect, according to the PRISMA guidelines. 35 studies were collected between case studies, cohort studies and experimental investigations. It was found that, there is no clear neuropsychological functioning pattern in those affected by COVID-19, the idea of a predominant affectation on executive functioning, attention, memory, lexical fluency is reinforced, to which is added certain affectation of other elements of language. It is recommended to continue investigating the presence of long-term neuropsychological sequelae from COVID-19 and expanding the target populations to asymptomatic, symptomatic outpatients, and patients with persistent COVID-19.

RESUMO

Desde o início da pandemia por COVID-19, iniciou-se um alerta sobre a presença de um possível padrão de deficiência cognitiva geral e de funções executivas em particular, entre os que padecem da mesma. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática dos estudos empíricos sobre as afetações da COVID-19 na cognição e na linguagem. Foi realizada uma revisão da literatura eletrônica no Google Scholar, PubMed e ScienceDirect, de acordo com as diretrizes da PRISMA. Foram recompilados 35 estudos entre estudos de caso, estudos de coorte e investigações de corte experimental. Foi encontrado que, não há um padrão de funcionamento neuropsicológico claro nos afetados por COVID-19 e se reforça ideia de uma deficiência predominante sobre o funcionamento executivo, a atenção, a memória e a fluidez léxica, ao que se adiciona certa deficiência de outros elementos da linguagem. Recomenda-se seguir pesquisando a presença de sequelas neuropsicológicas pela COVID-19 a longo prazo e ampliando as populações objetivo para assintomáticos, sintomáticos não hospitalizados e a pacientes com COVID-19 persistente.

Introducción

La crisis sanitaria generada causada por el virus SARS-Cov-2, representa un riesgo sin precedentes para la preservación de la salud mundial, debido a su tasa de mortalidad y a las consecuencias post enfermedad a largo plazo. Actualmente a la enfermedad que produce se le conoce con el nombre de 2019-nCoV o Covid-19 (Velaman y Meyer, 2020).

Desde la confirmación del primer brote hasta el 9 de marzo de 2021, se reportaron un total de 116,736,437 de casos confirmados con la enfermedad, incluidas 2,593,285 (2.2 %) muertes a nivel global (OPS/OMS, 2021). De estos muchos fueron hospitalizados y sobrevivieron con secuelas aún por determinarse, representando un importante problema de salud y, particularmente de provisión de servicios de rehabilitación. Para considerar la importancia del tema, baste con echar una mirada a las estadísticas de sobrevivencia y del paso por las unidades de cuidados intensivos (UCI) en algunas partes del mundo que señala Armstrong et al. (2021), quienes informan que entre el Este y Sur de Asia y el Pacífico, América del Norte, Europa, Norte de África, Australia y Australasia se realizaron 52 estudios entre diciembre de 2019 a julio de 2020, con 43,128 pacientes ingresados a la UCI, 13,305 (30.8%) defunciones, 18,545 (43%) con Ventilación Manual Invasiva (VMI) y, 29,823 (69.1%) sobrevivientes.

Las tasas de sobrevivencia y recuperación son importantes, dados los problemas que se han reportado en diferentes sistemas corporales entre los que han padecido la enfermedad. De particular importancia para este estudio son las consecuencias neurológicas y las posibles secuelas neuropsicológicas que sobrevienen a la misma. En ese sentido, existe evidencia progresiva de que los pacientes hospitalizados por la COVID-19 presentan sintomatología o secuelas que involucran al Sistema Nervioso; parecidas a las descritas en otras infecciones virales respiratorias, incluidos los coronavirus (Rabinovitz, et al., 2020; Riordan et al., 2020). Actualmente se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede infectar neuronas y causar muerte neuronal de una manera significativa (Carod Artal, F. J., 2020) y que las alteraciones del SNC pueden llegar a ser severas y se deben a la neuroinflamación, neurodegeneración y neurotoxicidad (Chiappelli, 2020). Además, las personas que han padecido la infección del COVID-19 presentan lesión sin patrón específico tanto en regiones corticales como subcorticales (Chen et al 2020).

El seguimiento longitudinal de pacientes ha permitido proponer que se pudiera tener un alto riesgo de padecer como secuelas a largo plazo: depresión, trastorno obsesivo compulsivo, insomnio, bajo desempeño cognitivo, envejecimiento acelerado, enfermedad de Parkinson o Alzheimer y cambios del estado mental (Asadi-Pooyaa & Simanic, 202; Fotuhia et al, 2020; Heneka et al, 2020).

Desde el punto de vista neuropsicológico, poco después de comenzar a describirse sus síntomas neurológicos en la literatura científica también se empezó a alertar sobre la presencia de un posible patrón de deterioro cognitivo general y de las funciones ejecutivas en particular entre los afectados por la enfermedad y luego entre los sobrevivientes (Rabinovitz, et al, 2020). Sin embargo, aún no es claro si existe un patrón de funcionamiento neuropsicológico resultante de la afección por COVID-19, de su persistencia en el tiempo, ni de las variables asociadas a ello, como pueden ser el papel del género, de la edad y de otras variables clínicas como la inflamación sistémica o los problemas de oxigenación. Esto debido a que los estudios en el área aún parecieran escasos y diseminados.

Aunque ya se han realizado algunas revisiones generales sobre el tema estas han sido muy generales (Ritchie et al, 2020; Wilson et al., 2020) o han revisado el problema desde lo aprendido con otras enfermedades como con el neuroHIV (Levine, et al, 2020) o con otros síndromes agudos respiratorios (Rabinovitz, et al, 2020). Es así como, a casi año y medio del inicio de la pandemia, hace falta una integración sistemática de lo que se sabe sobre las consecuencias de dicha enfermedad en cuanto al funcionamiento cognitivo y lingüístico, que pueda orientar a los clínicos e investigadores en la toma de decisiones sobre evaluación, intervención e investigación con sobrevivientes por COVID-19; siendo este el objetivo perseguido en esta revisión

Materiales, Método y Procedimientos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura electrónica en Google Scholar, PubMed y ScinceDirect, de acuerdo con las directrices de los *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA) para identificar los artículos que reportaban datos de compromiso neuropsicológico en el ámbito cognitivo y/o lingüístico para los años 2020 y 2021. La búsqueda se realizó del 3 de marzo al 30 de abril del 2021. Para realizarla se combinaron las palabras clave "Covid" y "Covid 19" con "neuropsicología", "lenguaje", "trastorno del lenguaje", "afasia", "cognición" y "deterioro cognitivo" tanto en inglés como en español. Además, se usaron operadores de búsqueda inteligente para reducir los resultados, (- niños, -pediátrico, +método) y reducción de elementos de búsqueda (no citas, no libros, búsqueda en el área de medicina, psicología y neurociencias). Se decidió incluir artículos reportados en revisiones sistemáticas previas que cumplieran con los criterios de inclusión y que no hubieran sido detectados por el método anterior (dos trabajos; 5.7 %).

Se incluyeron únicamente trabajos publicados en revistas arbitradas con resultados de evaluación neuropsicológica, cognitiva o lingüística, ya sea en estudios de caso, cohortes o investigaciones de corte experimental, y, debido a lo nuevo del tema y su trascendencia actual, se decidió incluir en el análisis documentos publicados en forma de cartas al editor, artículos de investigación, reportes o comunicaciones breves, y presentación de casos clínicos. No se incluyeron artículos que presentaran alteraciones que no fueran claramente de corte cognitivo y/o lingüístico. La búsqueda y elección de los artículos fue llevada a cabo por dos investigadores de forma independiente; lo mismo que la extracción de los datos de cada artículo. En ambos procesos, se compararon los resultados y se llevaron a cabo los ajustes cuando hubo diferencias en la información recolectada, hasta que los revisores estuvieron de acuerdo.

Resultados

Se recopilaron 35 estudios por el método señalado: 13 de caso, 18 de cohorte y 4 con metodología experimental. En 17 (51%) estudios no se buscaba indagar directamente sobre el funcionamiento neuropsicológico de los participantes. Su objetivo era más amplio (neurológico o clínico). A pesar de ello se decidió incluir todos los estudios por su utilidad comparativa. A continuación, se presentan los resultados descriptivos de los trabajos incluidos, dividiéndolos en resultados generales y resultados de compromiso neuropsicológico

Resultados generales

Estudios de caso

Como se puede observar en la Tabla 1, la misma cantidad total de hombres y mujeres fue reportada. Sus edades van de los 33 a los 88 años y son más frecuentes los casos de personas que pasan de los 60 años. La mayoría de los casos fueron evaluados pocos días después de haber sido admitidos a hospitalización y generalmente se utilizó la exploración neurológica; esto si se suman los cinco estudios que reportaron haberlo hecho así con los cuatro en los que no se indicó cuál fue su forma de evaluación, pero se puede deducir, por las características de tales estudios, que también utilizó este tipo de evaluación. En este tipo de estudios predominan los síndromes neuropsicológicos claramente establecidos, no obstante, aunque los casos reportados tienen en común la gravedad médica, solo en cinco casos hubo correlación anatómica con áreas cerebrales relacionadas con la función alterada; esto es, no hay una correspondencia clara entre la presencia de daño cerebral focal y los síndromes reportados. En los otros trabajos encontrados no se reporta el uso de las mismas pruebas o procedimientos neuropsicológicos, por lo que la variedad en los instrumentos utilizados es amplia.

Estudios de cohorte

Para estos estudios, como se observa en la Tabla 2, la cantidad de participantes fue muy variable con un rango de 8 hasta 233. El porcentaje de mujeres fue del 0% al 54% y, en promedio hubo un 15% de mujeres incluidas, por lo que se aprecia claramente un sesgo hacia la inclusión de hombres. Con respecto a la edad, el rango fue de 39 a 71 años. En siete estudios se obtuvo la mediana y su promedio de 56.4. En los otros se usó la media y el promedio y fue de 60.1.

En seis estudios utilizaron como forma de evaluación algún instrumento de cribado; siendo el Test de Montreal (MoCA, por sus siglas en inglés) el más usado. Cuatro no indicaron la forma de evaluación, pero por sus características se puede deducir que se llevó a cabo un examen neurológico. Uno sí reportó el uso de un examen neurológico. En ocho se utilizaron diferentes baterías de exploración neuropsicológica.

La mayoría realizó la evaluación en la etapa de recuperación, enfocándose principalmente en observar los efectos físicos y/o cognitivos de la COVID-19 en los participantes a mediano y largo plazo. Se puede observar que el porcentaje de deterioro neuropsicológico encontrado fue del 20% al 88.8%, con un promedio de deterioro de 50.9%. Con relación a la existencia de datos de compromiso cortical, en nueve estudios no se reporta haber investigado el tópico; en dos se señalan alteraciones patológicas de naturaleza neurológica, sin mencionar estructuras específicas y; en otros dos los hallazgos no parecen tener relación directa con los problemas reportados. Cinco estudios señalan elementos corticales asociados al deterioro cognitivo encontrado. En tres de estos se mencionan a los lóbulos frontal, temporal y parietal; solo en uno se menciona al occipital. En otro se señala la alteración de regiones frontotemporales y en otro de regiones frontoparietales.

Con relación a las variables asociadas al deterioro cognitivo, no se encuentra un patrón claro de relación entre éste y las variables demográficas y clínicas. Solo en tres estudios se observan asociaciones significativas con variables relacionadas al funcionamiento pulmonar y respiratorio.

Estudios de naturaleza experimental

Esta es la categoría con menor cantidad de estudios. Su resumen puede apreciarse en la Tabla 3. Por número de casos evaluados los hay de 12 hasta 93 participantes. Dos estudios presentan una menor inclusión de mujeres en la investigación, en otros dos el número de mujeres es ligeramente mayor que el de los hombres. Con respecto a la edad se tiene un promedio más alto de participantes jóvenes. Para la forma de evaluación, la situación es similar a los otros grupos; en dos de ellas el instrumento es de cribado (MoCA en ambos) y en los otros dos la evaluación fue más amplia y dirigida hacia el examen de las funciones ejecutivas (FE) utilizando instrumentos diferentes. En ellos, se buscó establecer el funcionamiento a mediano plazo después de la infección y los hallazgos neuropsicológicos se concentran en el área del lenguaje, la cognición general y la atención. Finalmente, no se observa ningún patrón de asociación del deterioro cognitivo con variables clínicas.

Tabla 1.

Tabla descriptiva de las investigaciones sobre las consecuencias neuropsicológicas del COVID-19 en estudios de casos

Estudio	Casos	Género	Edad	Instrumentos	Momento de la evaluación	Alteraciones neuropsicológicas	Focalidad cortical
Aasfara et al. (2021)	1	M	77	EN	24 horas después de la admisión a hospitalización	Afasia	Arteria cerebral media (con imagen anexa de compromiso del lóbulo temporal)
Barreto-Acevedo et al. (2020)	2	H, M	53 y 48	EN	Caso 1: a la admisión; a los 4 días de enfermedad. Caso 2: a los 10 días del ingreso hospitalario	Caso 1: desorientación temporo-espacial e inatención. Caso 2: desorientación temporo-espacial e inatención.	No significativa
Hellmuth et al. (2021)	2	M, M	33 y 56	MoCA, CVLT, W-IV-DS, D-KEFS, W-IV-C, NAB-VD; ROCF / MMSE (mediante telemedicina)	Caso 1: 149 días después del establecimiento de los síntomas. Caso 2: 37 días después del establecimiento de los síntomas.	Caso 1: Ejecución de tareas propensas a errores; deterioro en memoria visual de una figura compleja a los 3 minutos, memoria de trabajo (dígitos inversos) e inhibición (cambio atencional) Caso2: Durante la fase aguda: dificultad en enfocarse; en el retorno al trabajo, anomia, aprendizaje ineficiente y dificultades de organización en tareas laborales; en la evaluación a los 37 días: deterioro en memoria de trabajo (dígitos inversos).	No significativa
Le Guennec et al. (2020)	1	H	69	No indicado	Una semana después de su admisión a la UCI	Síndrome frontal (perseveraciones verbales y conducta de imitación)	EEG (predomina 1hz en región frontal y descargas periódicas, de 2 seg, lateralizadas en frontal). MRI con compromiso de corteza prefrontal orbital derecha y medial; núcleo caudado derecho.
Muccioli et al. (2020)	1	M	47	EN	Fase aguda	Inatención y trastorno del lenguaje (afasia: anomia, agramatismo, y parafasias semánticas esporádicas)	EEG con compromiso de región cortical posterior; MRI con compromiso parietal bilateral.

Osada et al. (2021)	1	H	67	No indicado	7 días después del establecimiento de los síntomas	Afasia	No específica. Se menciona evento isquémico agudo por compromiso de arteria cerebral media izquierda.
Pagliari et al. (2021)	2	M, M	82 y 38	No indicado	Durante la hospitalización	Caso 1: Afasia. Caso 2: Ninguna	Caso 1: no significativa Caso 2: EEG con compromiso de ambos hemisferios de predominio anterior.
Pensato et al. (2020)	1	H	54	EN,	Fase aguda	Afasia expresiva (habla lentificada, esforzada y con parafasias neológicas y fonológicas)	No significativa
Priftis et al. (2020)	1	H	53	TN2	A la admisión y en la unidad de rehabilitación.	Signos de afasia de conducción (dificultades con la fluencia verbal para el fonema A, algunas parafasias fonológicas y conducta de aproximación, deterioro severo en la repetición de oraciones; escritura severamente alterada (dictado de palabras, no palabras y oraciones con muchas paragrafías caracterizadas por la omisión o sustitución de grafemas).	FLAIR-MRI compatible con infarto isquémico temporo-parieto-insular izquierdo
Priftis et al. (2021)	1	H	72	MoCA, TN1	Alrededor de un mes después de la admisión hospitalaria	Alexia sin agrafia, además de problemas leves de transcodificación del nombre de números arábigos a su dígito correspondiente y problemas moderados de comprensión oral de palabras aisladas y fluidez verbal para s y animales. Lectura abolida tanto para palabras como para no palabras. Problemas de comprensión escrita.	FLAIR-MRI compatible con infarto isquémico occipito-temporal izquierdo
Sharifi-Razavi et al (2020)	3	M, M, H	88, 85 y 55	Casos 1 y 2 con síntomas previos. Caso 3: EN	Al ingreso a hospitalización	Caso 1: Dificultades en la orientación antes de la hospitalización. Caso 2: Dificultades con la memoria antes de la hospitalización. Caso3: Afasia de Broca.	Caso 1: no significativa. Caso 2: atenuación y borramiento del hemisferio izquierdo alrededor de la fisura de Silvio. Caso 3: hipodensidad en ganglio basal derecho

Walker et al. (2021)	2	M, H	51 y 64	No indicado	En la fase aguda	Caso 1: Afasia. Caso 2: ninguna	Caso 1: sin relación clara. Caso 2: en lóbulo occipital derecho (antes de fallecer), y sustancia blanca cerebrales bilateral (en la autopsia)
Whiteside et al. (2021)	3	H, M,H	62, 73 y 75	W-IV-DS, HVLT-R, RBANS, BDAE, OTMT, TSAT	30 días aproximadamente tras la hospitalización y 1 o 2 semanas después del ingreso a la unidad de rehabilitación	Caso 1: orientación en tiempo, memoria verbal (lista de palabras), recuerdo retrasado, vocabulario, similitudes (abstracción), fluidez léxica, atención, memoria de trabajo, cambio atencional. Caso 2: memoria verbal, recuerdo retrasado, material ideacional complejo, fluidez léxica, atención, cambio atencional. Caso 3: memoria verbal, recuerdo retrasado, material ideacional complejo, fluidez léxica.	No significativa

Abreviaturas. BDAE: *Boston Diagnostic Aphasia Examination*; CVLT: *California Verbal Learning Test (16 words)*; D-KEFS: *Denis-Kaplan Executive Function System (Letter Fluency, Category Fluency)*; EN: Examen neurológico; HVLT-R: *Hopkins Verbal Learning Test- Revised*; MMSE: *Minimental State Examination*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; NAB-VD: *Neuropsychological Assesmente Battery-Visual Discrimination*; OTMT: *Oral Trail Making Test*; RBANS: *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Update*; ROCF: *Rey-Osterrieth Complex Figure*; : TN1: Tareas Neuropsicológicas 1 (repetición oral, lectura en voz alta, dictado, denominación, comprensión, procesamiento numérico, cálculo y fluidez verbal); TN2: Tareas neuropsicológicas 2 (lenguaje oral y escrito, cálculo y funciones práxicas); TSAT: *Test of Sustained Attention and Tracking*; W-IV C: *Wais IV Coding*; W-IV-DS: *Wais IV Digit Span*.

Tabla 2.

Tabla descriptiva de las investigaciones sobre las consecuencias neuropsicológicas del COVID-19 en estudios de cohorte

Estudio	Casos	Mujeres	Edad	Instrumentos	Momento de la evaluación	Alteraciones neuropsicológicas	Con deterioro	Focalidad cortical	Variables asociadas
Alemanno et al. (2021)	87	28.74%	67	MMSE, MoCA	En la admisión a la Unidad de Rehabilitación COVID-19 y 30 días tras la alta médica.	En la evaluación inicial: en las puntuaciones globales, en funciones visoespaciales, funciones ejecutivas, denominación, memoria de corto y largo plazo, en abstracción, en orientación en tiempo y espacio, en lenguaje y en cálculo/atención. En el seguimiento: En MoCA más que en MMSE, pero menos que en la admisión.	80%	Sin especificar	Tipo de soporte respiratorio (grupo de pertenencia) y edad (ANOVA o Kruskal-Wallis).
Almeria et al. (2020)	35	54.3%	48	TAVEC, WMS-IV, dígitos directos e inversos, letras	10-35 días después del alta	Denominación, atención, memoria de trabajo, codificación de la memoria, memoria de trabajo compleja, memoria visual retrasada, memoria verbal, velocidad de procesamiento,	34.3%	No investigada	Dolor de cabeza, anosmia y disgeusia, diarrea, requerir cuidados intensivos, terapia de

				y números, TMT-AB; SDMT, ST, BNT.		funcionamiento ejecutivo, y en el índice cognitivo global.			oxígeno, ansiedad y depresión (pruebas t entre pacientes con y sin síntomas)
Beaud et al. (2021)	13	23.1 %	64.8	MoCA y FAB	Durante la etapa aguda pos crítica	Alteraciones cognitivas moderadas (en 4) y severas (en 5): en funciones ejecutivas, atención, memoria, y funciones visoespaciales (medidas por el MoCA); fluidez léxica deteriorada en todos los pacientes excepto en 1.	69 % en MoCA 62% en FAB 88.8%	Región frontal derecha e izquierda; temporal izquierda, parietal izquierda y derecha, occipital derecha e izquierda, ventrículos cerebrales; y cingular	Fatiga mental y enlentecimiento cognitivo, Edad, delirio durante la estadía en la UCI (correlaciones de Pearson o Spearman)
Blazhenets (2021)	8	25%	66	MoCA	Fase subaguda y crónica (aproximadamente 6 meses después del establecimiento de los síntomas)	MoCA mejoró con el tiempo, aunque persistió por debajo del punto de corte para deterioro cognitivo. Principalmente en memoria; también en visoespacial y funcionamiento ejecutivo. Orientación y atención casi sin deterioro.	62.5%	Frontoparietal y temporal	Cambio en el tiempo del metabolismo de la glucosa cortical (correlación de Pearson)
Ermis et al. (2021)	53	40%	63*	EN y MoCA	Durante la fase aguda en el hospital	Afasia y funciones ejecutivas, atención, lenguaje y memoria en el recuerdo retrasado, deterioro de la orientación y negligencia táctil.	61.5%	Corteza frontal y parietal. Anormalidades epilépticas bifrontales y bitemporales	N/A
García-Azorín et al. (2020)	233	42.1%	61	NI	NI	Estado mental alterado	23.6%	Compromiso neurológico múltiple, sin que haya señalamientos de regiones corticales específicas.	Resultados no diferenciables (Fisher o ANOVA)
Hellmuth et al. (2021)	100	NI	NI	NI	A los 14, 30 y 120 días después del establecimiento de los síntomas	Síntomas cognitivos persistentes (concentración, pensamiento o memoria)	20%	No investigada	N/A
Helms et al. (2020)	58	NI	63*	NI	Durante la estadía en la UCI o cuando se suspendió la sedación y el bloqueo neuromuscular	Confusión y síndrome disejecutivo (inatención, desorientación y movimientos pobremente organizados en respuesta a la orden)	33%	Frontotemporal; Enlentecimiento difuso bifrontal	N/A
Jaywant et al. (2021)	57	25%	65	BMET	A 43 días en promedio de la admisión hospitalaria.	Disfunción cognitiva previa a la evaluación. Durante la evaluación: en atención y función ejecutiva (atención dividida, cambio atencional, memoria inmediata/de trabajo), velocidad de	81%	No investigada	No significativas (X ²)

						procesamiento de la información, memoria retrasada, memoria de reconocimiento y en orientación.			
Mazza et al. (2021)	130	0%	59	BACS, TkmT, TL	30 días y 90 días tras la alta médica.	A un mes en fluidez verbal, procesamiento de la información y funciones ejecutivas. A tres meses en procesamiento de la información.	78%	No investigada	Presencia de psicopatología, Síntomas depresivos, inflamación sistémica y género (MANOVA)
Miskowiak et al. (2021)	29	41%	56	SCIP-D; TMT-B	3-4 meses después de la alta médica.	En comparación con la norma y con el grupo control, en puntuación cognitiva global (SCIP-D), aprendizaje de palabras, y en memoria de trabajo. Solo en comparación con la norma, en fluencia verbal, velocidad psicomotora, y en flexibilidad cognitiva	59-65%	No investigada	Quejas cognitivas subjetivas y subcategorías de calidad de vida (ansiedad y depresión, dificultad con actividades diarias cuidado personal), niveles más elevados de dímero D, severidad de los síntomas respiratorios, peor función pulmonar (correlaciones de Pearson y Spearman)
Negrini et al. (2021)	9	33.3%	60	MMSE, BEF	A 44 días en promedio de la admisión hospitalaria.	Funcionamiento ejecutivo frontal (déficits en conceptualización, fluidez léxica, y programación motora) y; deterioro cognitivo general (atención y cálculo [conteo hacia atrás], memoria de corto plazo, y lenguaje escrito [escritura de una oración].	33.3%	No significativa	N/A
Ortelli et. al. (2021)	12	16.6%	67	MoCA, FAB VT, SIT; NT.	11.5 semanas en promedio posteriores al establecimiento de los síntomas	En la evaluación previa al estudio; al ser admitidos a neurorehabilitación: deterioro cognitivo severo, déficit en procesos atencionales y de control de los impulsos, negligencia hemiespacial izquierda, cambios conductuales, En el estudio; en comparación con el grupo control: Menor puntuación en MoCA y FAB; en porcentaje de errores en VT, SIT y NT, Mayor tiempo de respuesta en SIT y NT (Tareas de vigilancia y atención ejecutiva).	33.3% en la evaluación previa	No investigada	No significativas
Paterson R. W., et al. (2020)	43	44.2%	45*	NI	NI	Habla sin sentido, conducta repetitiva, desorientación, deterioro cognitivo, anomia, perseveración, afasia, disfasia, cognición y atención fluctuante, fluidez verbal reducida	30.2%	Sustancia blanca cerebral, materia blanca de ambos hemisferios, materia gris, lóbulo límbico, tálamo, materia blanca subcortical,	N/A

								materia blanca cortical, lóbulos temporales mediales, corteza motora izquierda,	
Pinna, P. et al. (2020)	50	42 %	59,6 *	No Indicado	Durante la hospitalización 61 días.	Alteración del estado mental. Pérdida de memoria a corto plazo. Anomalías Cognitivas	24 % - 60%	No Indicado	N/A
Ramani et al. (2021)	28	39%	56*	NeuroQoL; MoCA	6 semanas tras la alta médica.	Deterioro cognitivo medio en el MOCA, pero no en el Neuro-QoL.	57.1%	No investigada	N/A
Sun et al. (2021)	30	50%	57.5*	NI	Durante la hospitalización	Afasia, o trastorno del lenguaje	33.3%	Un caso con infarto cerebral en el lóbulo frontotemporal izquierdo	N/A
Varathara et al. (2020)	152	44% (no reportado 24%)	71*	NI	NI	Estado mental alterado (alteración aguda en la personalidad, la conducta, la cognición o la conciencia)	31.2%	Compromiso neurológico múltiple, sin que haya señalamientos de regiones corticales específicas.	N/A

Abreviaturas: BACS: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*; BEF: Batería de evaluación frontal; BMET: *Brief Memory and Executive Test*; BNT: Test de denominación de Boston (escalas fonémica y de fluencia semántica) del proyecto NEURONORMA; EN: Examen Neurológico; FAB: *Frontal Aphasia Battery*; MMSE: *Minimal State Examination*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; NeuroQoL: *Quality of Life in Neurological Disorders adult cognitive function version 2.0*; NA: No aplica (por diseño descriptivo o muestra insuficiente). NI: No Indicado; *Navon Task* (computarizado); SCIP-D: *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version*; SDMT: Test de modalidades dígito-símbolo; SIT: *Stroop Interference Task* (computarizado); ST: *Stroop Test*; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, TMT-AB: *Trail Making Test A y B*; TMT-B *Trail Making Test-Part B*; TkMT: *Token Motor Task*; TL: Torre de Londres; VT: *Vigilance Task* (computarizado); WMS-IV: Escala de Wechsler para evaluar la memoria-IV (reproducción visual). * Mediana del grupo.

Tabla 3.

Tabla descriptiva de las investigaciones sobre las consecuencias neuropsicológicas del COVID-19 en estudios de investigaciones con grupo control

Estudio	Casos	Mujeres	Edad	Instrumentos	Momento de la evaluación	Alteraciones neuropsicológicas	VARIABLES ASOCIADAS
Alamakanti et al. (2021)	93	52.3%	36.2	MoCA	No indicado	Visopercepción, denominación, fluidez (entre grupo control y asintomáticos COVID-19), y cognición general (entre los asintomáticos COVID-19 de mayor edad en comparación con los de menor edad)	Edad
Martínez et al. (2020)	42	52.4%	54.5	MoCA	A 45 días en promedio del inicio de los síntomas.	En memoria de trabajo (series de dígitos), atención, abstracción, memoria diferida y en la puntuación total del MoCA.	CVF, 6MWD y escolaridad.
Versace et al. (2021)	12	16.7%	67	FAB	9 a 13 semanas después el establecimiento de los síntomas	Funciones ejecutivas	No significativas
Zhou et al. (2020).	29	37.9%	47	TMT, SCT, CPT-IP y DST	No indicado	Dominios de atención sostenida (número de aciertos del CPT 3, omisiones en CPT 2 y CPT 3, y tiempo de reacción del CPT 1 y 2)	Niveles de CRP

Abreviaturas: CRP: proteína reactiva C; CVF: capacidad vital forzada; FAB: *Frontal Aphasia Battery*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; SCT: *Sign Coding Test*; TMT-AB: *Trail Making Test*; 6MWD: prueba de caminata de 6 minuto.

Resultados de compromiso neuropsicológico

El listado de problemas neuropsicológicos reportados en los estudios fue muy amplio (36 categorías distintas) por lo que, para facilitar su comparación, se agruparon en funciones más generales aquellas con elementos teóricos en común, resultando ocho categorías de procesos cognitivos como sigue. Estado Mental que, definida en un estudio como la alteración aguda en la personalidad, la conducta, la cognición o la conciencia se usó en otro estudio sin ser definida; y ya que ambos trabajos tienen un método similar de obtención de datos, se agruparon en la misma categoría. Orientación involucró tiempo, lugar y espacio. Cognición corresponde a estudios que refieren el índice cognitivo global resultante. Funciones Ejecutivas se usó cuando dicho elemento se menciona deteriorado y se agrupó con flexibilidad mental, inhibición; además de la subcategoría de síndrome frontal y la perseveración, por la asociación teórica que se suele establecer entre dichos elementos.

Se decidió separar atención y memoria en categorías distintas, por ser constantemente mencionadas de forma específica, incluso diferenciadas de las FE o por contener procesos más amplios que los ligados a estas. Atención incluyó a la atención en general, a la atención sostenida, dividida y al cambio atencional. Memoria, para referencias generales a la misma o a la memoria de trabajo o corto plazo, memoria de trabajo compleja, memoria retrasada o diferida, memoria verbal o aprendizaje de palabras, memoria visual y memoria de largo plazo. También se separó fluidez léxica de otras dificultades en el lenguaje, por su relación con el funcionamiento ejecutivo y la frecuencia con se reporta en los estudios. Lenguaje agrupa datos de estudios que señalaron que los participantes tenían problemas de lenguaje en general, afasia o trastornos del lenguaje y alteraciones de procesos lingüísticos específicos (comprensión verbal, por ejemplo) o signos clínicos de deterioro del lenguaje (anomia, por ejemplo). Finalmente, por su relativa poca frecuencia, Otros agrupó a dificultades en el procesamiento de la información, funciones visoespaciales, visoconstrucción y cálculo.

En la Tabla 4 se observa la frecuencia con que se mencionan las categorías en cada grupo de estudios. Para los reportes de casos en 8 de 13 estudios se identifican problemas de lenguaje; aunque, si se consideran los casos reportados por estudio, de 21 casos totales en 10 (47.6%) se encontraron dichos problemas y, de estos, en 8 (38%) se presentó algún tipo de afasia, lo cual se asocia a la gravedad de los problemas neurológicos reportados para este grupo. Los problemas en orientación, FE, memoria, atención y fluidez léxica, se distribuyeron de forma semejante y claramente menor a los del lenguaje.

En el caso de los estudios de cohorte, las categorías con mayor frecuencia (63%-69% de presencia) fueron las de problemas globales con la cognición (puntuaciones globales), de FE y de atención, memoria y otras. En segundo término, están las dificultades de orientación, lenguaje y fluidez léxica (31%-38% de presencia). Cabe señalar que, si se desagregan los datos de las ocho categorías, encontramos que los problemas neuropsicológicos encontrados fueron: puntuaciones bajas en cognición general (11 menciones [69%]), atención general (10 menciones [63%]), FE (8 menciones [50%]), orientación (6 menciones [38%]), memoria de trabajo y fluidez léxica (5 menciones c/u [31%]); y una larga lista de funciones (30) con bajas menciones (1 a 4, con media de 1.4 [8.8%]).

Finalmente, los estudios controlados no obtuvieron grandes diferencias en la frecuencia de presentación de las problemáticas investigadas, aunque cabe señalar que se encontraron en la misma medida problemas de lenguaje, atención y cognición.

Tabla 4.

Número estudios en los que se encontraron alteraciones neuropsicológicas por tipo de estudio

	Estado Mental	Orientación	Cognición	FE	Atención	Memoria	Fluidez Léxica	Lenguaje	Otros
Estudios de casos (n=13)	0	3	0	3	4	3	3	8	0
Estudios de cohorte (n=16)	3	6	11	11	10	10	5	6	9
Estudios de investigación (n=4)	0	0	2	1	2	1	1	2	2
Total (n=33)	3	9	13	15	16	14	9	22	11

Discusión

Las estadísticas de sobrevivencia y recuperación de personas contagiadas (Armstrong, et al, 2021), la comprensión sobre las lesiones no específicas cortico-subcorticales que presentan (Chen et al 2020) y, los hallazgos, señalados en esta revisión, sobre el patrón de deterioro cognitivo general y de las funciones ejecutivas entre los sobrevivientes (Rabinovitz, et al, 2020), nos permiten señalar dos cosas: que no existe un patrón de funcionamiento neuropsicológico claro en los afectados por COVID-19 y que nos enfrentamos a una situación claramente alarmante de salud mental que atañe directamente a los neuropsicólogos y otros profesionales del comportamiento y que parece no estar restringido a las funciones ejecutivas.

Como anteriormente se ha mencionado, cerca de la mitad de los casos reportados en los estudios obtienen hallazgos sobre alteraciones del lenguaje y, de estos, más del treinta por ciento corresponden a afasias. Los estudios de cohorte evidencian que la fluidez léxica o fluidez verbal está presente en poco más del 30 por ciento de los casos. La ausencia de especificidad sobre los procesos de comprensión o atención alterados y la constante obtención de evidencias sobre el compromiso de la fluidez verbal puede estar relacionada con la falta de consistencia en el uso de instrumentos de evaluación entre los estudios recabados, lo que constituye una dificultad para establecer con claridad el verdadero impacto de la enfermedad sobre el funcionamiento cognitivo, específicamente el del lenguaje.

En general, los instrumentos más utilizados fueron los de cribado y la exploración neurológica, además de que se ha observado una sensibilidad distinta para la detección del deterioro cognitivo en función de las pruebas de cribado utilizadas. Así, Almakanti et al. (2021) encontraron que el MMSE fue menos sensible que el MoCA para detectar el deterioro moderado en su muestra, además de que, aunque no encontraron diferencias entre el grupo de enfoque (personas asintomáticas) y el grupo control en la puntuación global del MoCA, si las detectaron en subtest específicos del mismo, por lo que los autores concluyen que los pacientes podrían estar teniendo problemas muy específicos que ciertas pruebas podrían no detectar correctamente. En ese mismo sentido, Beaud, et al, (2021) mostraron que una evaluación cognitiva de cribado podría ser normal en la puntuación general y, sin embargo, mostrar problemas en tareas específicas de funcionamiento ejecutivo.

En la mayoría de los estudios que realizaron evaluaciones más profundas utilizando una combinación de pruebas de cribado con otras de funcionamiento ejecutivo, se observó una distinta sensibilidad al deterioro, lo cual parece lógico dada la profundidad en la evaluación que permiten ambos tipos de instrumentos. Hellmuth, et, al (2021), por ejemplo, señalaban a partir de sus resultados que las pruebas comunes de tamizaje pueden resultar normales, mientras que una evaluación más detallada podría revelar déficits específicos en las funciones cognitivas.

Los hallazgos con relación a la problemática del lenguaje y sus procesos cognitivos subyacentes no sólo se explican por la especificidad de los instrumentos utilizados, sino también por las condiciones en las que se realiza la evaluación el cual resulta con una gran variación entre los estudios. Principalmente para los estudios de cohorte, no es claro cómo se realizó la evaluación, puesto que en algunos se señala que fue durante la admisión al hospital o durante la fase aguda, lo que pudo implicar, muy probablemente, que esta se realizara mientras el paciente se encontraba en cama, lo cual aporta un componente de dificultad extra a la exploración. Jaywant et al. (2021), por ejemplo, mencionan que para algunos de sus participantes tuvieron que realizar adaptaciones para pacientes sin una adecuada función motriz. Además, en un par de estudios, un elemento extra fue el uso de instrumentos tecnológicos o incluso de la evaluación a distancia. Zhou, et al. (2020), por ejemplo, utilizaron una herramienta en línea mediante un iPad para la evaluación, mientras que Negrini et al. (2021) colectaron sus datos por medio de videollamadas con una tablet, y mediante la ayuda de un clínico que estaba físicamente con el paciente. En estudios de gran escala (García-Azorín et al., 2020; Varathara et al., 2020) incluso se recabaron los datos por medio del llenado de una plataforma en línea para el reporte de los casos.

El momento de la evaluación también presenta una gran variación. Los estudios de caso la realizan, en su mayoría, en la fase aguda buscando mostrar los efectos de la enfermedad en situaciones extremas. La evaluación posterior a la alta médica es más numerosa en los estudios de cohorte, persiguiendo el objetivo de empezar a determinar el efecto a mediano y largo plazo de las consecuencias de la COVID-19 sobre el sistema cognitivo; aunque algunos mantienen el objetivo de una descripción de las problemáticas durante la fase aguda. En el caso de los estudios de corte experimental, tres de los cuatro encontrados también presentan un objetivo de determinar las consecuencias a mediano o largo plazo. Con ello, parece que ya hay posibilidades de empezar a establecer cuál es el efecto de la COVID-19 sobre el funcionamiento neuropsicológico durante la enfermedad y sus consecuencias a mediano plazo. De esto se hablará más adelante.

Los estudios realizados durante la fase crónica o posterior a la alta médica fueron más numerosos. Entre estos se encuentra el de Hellmuth et al. (2021), en el que se evaluó a los pacientes (n=100) a los 98 días en promedio después del

establecimiento de los síntomas encontrando un 20% de pacientes con deterioro; y el de Alemanno et al. (2020), quienes evaluaron a sus pacientes a 30 días tras el alta médica y encontraron un 80% de deterioro en ellos. En general, para este segundo tipo de estudios de cohorte, el promedio de deterioro cognitivo encontrado fue del 53% (n promedio = 54 pacientes), lo cual se acerca mucho al promedio general encontrado para todo el conjunto de estudios de cohorte (50%). Aunque habría que considerar las variables médicas asociadas a ello, tales números nos indican que cerca de la mitad de los afectados por el virus SARS-CoV-2 están en riesgo de presentar síntomas de deterioro neuropsicológico de leves a fuertes y, que estos pueden persistir hasta tanto como 98 días después del alta médica. Considerando las estadísticas de sobrevivencia señaladas al principio de este reporte, podemos empezar a vislumbrar la gravedad de la situación y la necesidad del trabajo realizado por los neuropsicólogos en términos de evaluación y de rehabilitación en lo porvenir.

Existen otras variables que influyen en los hallazgos reportados, entre ellos están el género y la edad de los participantes. En el primer caso, haciendo un análisis del conjunto de estudios se puede observar una menor inclusión de las mujeres en los estudios de cohorte, la situación es menor en las investigaciones de naturaleza experimental y desaparece en los estudios de caso. En ese sentido destaca el estudio de Mazza, et al. (2021) con 130 casos de hombres, sin que se haya mencionado la razón de dicho muestreo. Aunque los autores de las series de casos y de las investigaciones controladas no hacen referencia a ello de forma específica, es claro que existe un sesgo de muestreo, aunque no se puede saber con certeza si se debe a una menor proporción de mujeres que requieren hospitalización por la COVID-19 o a otro factor relacionado con el género. Ahora bien, en las investigaciones de corte experimental que lo analizaron (Alamakanti et al., 2021; Martínez et al., 2020; Zhou et al., 2020) no se encontraron diferencias en el funcionamiento cognitivo entre hombres y mujeres. En el caso de estudios de Cohorte, en tres estudios se investigó dicha asociación (Beaud et al., 2021; Mazza et al., 2021; Jaywant et al., 2021), pero únicamente en el estudio de Mazza et al. (2021) se pudo observar que hubo relación con el desempeño en memoria verbal (mejor en mujeres) y memoria de trabajo (mejor en hombres).

Con respecto al rango de edad de los participantes, la investigación de la relación entre la edad y el funcionamiento neuropsicológico es una práctica constante en los estudios recopilados, aunque para algunos investigadores es considerada como un factor de confusión, por el deterioro cognitivo asociado a la misma sobre todo en la vejez; debido a esto, algunos estudios evitaron incluir pacientes mayores a 60 años en sus muestras (por ejemplo, Almeria et al., 2020). Teniendo en cuenta lo anterior, se encontró en algunos estudios que los pacientes de mayor edad tienen puntuaciones más bajas en el funcionamiento cognitivo global en comparación con los más jóvenes (Alamakanti et al., 2021; Alemanno et al., 2020; Beaud et al., 2021). Varathara et al. (2020) por ejemplo, observó un número desproporcionado de presentaciones neuropsiquiátricas en pacientes jóvenes y un predominio de complicaciones cerebrovasculares en pacientes de más edad, lo que puede representar el estado de salud de la vasculatura cerebral y otros factores asociados, exacerbados por la enfermedad en los pacientes de edad avanzada. No obstante, en los estudios de corte experimental, que incluyeron a participantes de edades mayores a 60 años, no se reportó que la edad haya jugado un papel importante en sus resultados; como en el estudio de Jaywant et al. (2021), cuyos participantes tuvieron una edad promedio de 65 años (DE= 13.9 años), o el de Versace et al. (2021) que presentó una media de 67 años (DE=9.6).

La gravedad del deterioro cognitivo y el tipo de lesión cerebral influyen en las características del desempeño, el deterioro reportado en los estudios de cohorte va desde aproximadamente un 20% hasta un 88.8%, según el estudio realizado; esto debe tomarse con cautela y ser considerado en función de los objetivos de los estudios. En el caso de estudios multicéntricos, con un gran número de casos, como el de García-Azorín et al. (2020) o el de Varathara et al. (2020), el objetivo era puramente descriptivo durante la fase aguda, en ellos se mostró un porcentaje de deterioro del 23% y 31% respectivamente. Sin embargo, no se mencionó nada en ellos sobre las características de sobrevivencia de los pacientes, por lo que no queda claro si ya de por sí son pacientes sobrevivientes a la COVID-19, o cuántos de ellos murieron posteriormente a la evaluación. Para otros estudios (Beaud et al., 2021; Ermis et al., 2021; Helms et al., 2020) realizados en la fase aguda con pocos participantes (de 13 a 15), el porcentaje de afectados con deterioro neuropsicológico fue desde un 33% hasta un 89%. En ellos, claro está, hay un posible sesgo en el muestreo que debe tenerse en consideración.

En cuanto a la presencia de daño cortical en los estudios analizados, solo en los estudios de caso y en los de cohorte se señala haber investigado la cuestión. En su conjunto ambos grupos aglutinan a un total de 31 estudios, aunque solo en 21 se evaluó el compromiso cortical. De estos en sólo 11 (52.4%) hubo cierta relación entre el daño neurológico en la corteza y las anomalías neuropsicológicas encontradas, por lo que parece que no hay una correspondencia clara entre la presencia de daño cerebral focal y los síndromes reportados.

Cuando se tienen en cuenta las áreas corticales afectadas, se observa que prácticamente la totalidad de la corteza se ha visto involucrada. Esto, como señalan Alamakanti et al. (2021), se corresponde con los estudios previos neuropatológicos y de imagen que muestran que la enfermedad involucra a la mayor parte del cerebro y es claro que la disfunción cognitiva en dominios cognitivos diferentes responde a la disfunción de partes distintas del cerebro; incluso se habla de desmielinización y daño axonal (Walker et al., 2021). No obstante, parece que hay una frecuencia un tanto mayor de daño frontal en los estudios analizados, con lo que parece haber apoyo para la hipótesis de que los circuitos frontales son impactados de forma preferente por la enfermedad (Whiteside et al., 2021).

Esto está claramente relacionado con los resultados de investigación sobre los efectos de la COVID-19 en el funcionamiento neuropsicológico, donde, como se observó en los resultados, las manifestaciones son múltiples; reportándose deterioro en 36 procesos distintos. Las dificultades fueron desde problemas globales de funcionamiento cognitivo, hasta problemas específicos en diferentes ámbitos cognitivo-lingüísticos. Cabe mencionar que este trabajo no incluyó manifestaciones neuropsicomotrices, psiquiátricas, o emocionales, lo cual hubiera incrementado aún más el listado de problemáticas encontradas.

De cualquier manera, los resultados señalan precisamente que la enfermedad ataca de forma amplia y poco diferenciada a las estructuras neuronales asociadas al funcionamiento psicológico superior, siendo el deterioro en el funcionamiento ejecutivo y la atención (por ejemplo, Jaywant, et. al, 2021) una de las constantes más claras; lo cual se corresponde con los hallazgos que fueron surgiendo poco después inicio de la pandemia (Rabinovitz, et al., 2020).

Con relación a ello, Beaud et al. (2021) encontraron dos perfiles neuropsicológicos que caracterizaron a los pacientes estudiados por ellos: (1) pacientes con un MoCA normal, pero bajo desempeño en funciones ejecutivas; y (2) pacientes con daños severos a moderados en MoCA y con deterioro amplio en funciones ejecutivas, de la memoria, atencionales y espaciales, aunque con orientación y lenguaje relativamente preservados. Por su parte Jaywant et al. (2021) encontraron que la atención y las funciones ejecutivas eran las más afectadas en la muestra estudiada por ellos, mientras que el deterioro fue poco frecuente en tareas de memoria de reconocimiento y de recuerdo retrasado.

No obstante, hay que tener en cuenta nuevamente lo ya dicho sobre que, a partir de que se empezó a reportar la presencia de un aparente síndrome disejecutivo en los pacientes con COVID-19, se empezó a poner atención especial a esta área de funcionamiento neuropsicológico, con lo que se podría estar pasando de largo otras problemáticas que también podrían estar presentándose en dicha población. En correspondencia con esto, un hallazgo particularmente novedoso de esta revisión es la elevada frecuencia relativa de problemas lingüísticos en los estudios analizados. Esto es mayor en los estudios de caso; aunque es lógico, pensando en que se trata de situaciones extremas y en las que eran de esperarse problemas de afasia como los que se encontraron. No obstante, también se encontraron problemáticas lingüísticas en los estudios de cohorte, particularmente de fluidez lingüística (que también suele incluirse dentro del grupo de las funciones ejecutivas), aunque también de afasia, disfasia, denominación, anomia, en el lenguaje escrito y en puntuaciones globales del lenguaje. De igual manera, en los estudios de corte experimental se reportaron problemas de abstracción, denominación, además de fluidez verbal, al comparar pacientes con controles, aunque los problemas se concentraron aún más en la cognición, la memoria y la atención. Miskowiak et al. (2021), por ejemplo, encontraron que, junto a los problemas de funcionamiento ejecutivo, el aprendizaje verbal era de lo más afectado.

De tal manera el patrón predominante en la población en general, parece ser el de afectación principal en funciones ejecutivas, con menor afectación de las funciones lingüísticas, aunque, como ya se mencionó con relación a los instrumentos de evaluación, es claro que evaluaciones más amplias y profundas del funcionamiento neuropsicológico podrían mostrar deterioro en áreas en que las evaluaciones de cribado no pueden detectar (Hellmuth et al., 2021; Priftis et al., 2021); siendo esta la situación más extendida en los estudios de cohorte. Por ello, es recomendable que en futuras investigaciones se evalúen otros dominios de funcionamiento neuropsicológico para establecer un panorama más sólido acerca de las consecuencias de la enfermedad.

Otro resultado importante es que los problemas neuropsicológicos, aunque pueden mejorar (Blazhenets, 2021), llegan a perdurar por meses después de la fase aguda de la enfermedad (Priftis et al., 2021) por lo que es recomendable mantener las evaluaciones neuropsicológicas con los afectados. Esto, además, parece no ser privativo de aquellos que fueron hospitalizados. Así, en el estudio de Hellmuth et al. (2021) se identificaron problemas de funcionamiento ejecutivo en adultos jóvenes y de edad media no hospitalizados (Hellmuth et al., 2021), mientras que en el de Alamakanti, et al., (2021) se encontraron diferencias entre un grupo de pacientes asintomáticos en comparación con un grupo control en subtest específicos del MoCA.

Estos resultados, aunque iniciales, son preocupantes, pues extienden la posible presencia de repercusiones neuropsicológicas a una población aún mayor, con lo que la necesidad de servicios de evaluación e intervención neuropsicológicas sería aún más amplia de lo esperado, sobre todo porque los datos del resto de las investigaciones señalan periodos de moderados a prolongados de persistencia de las dificultades (por ejemplo, Mazza et al. 2021). Cabe señalar que el mencionado estudio de Hellmuth et al. (2021) con pacientes no hospitalizados, la persistencia de los problemas cognitivos se presentó hasta por 98 días. Lamentablemente en el estudio con asintomáticos no fue especificado el momento de la evaluación, aunque dada la situación con el resto de las investigaciones cabría esperar un resultado similar. Esto, obviamente deberá ser verificado y evaluado a profundidad en estudios subsecuentes e incluir un grupo aún no estudiado que es el de los pacientes con lo que ahora se conoce como Síndrome COVID Prolongado ("long hauler COVID" o paciente con COVID-19 persistente) y que integra a aquellos que presentan síntomas de la enfermedad por semanas o meses después de la infección (Callard y Perego, 2021). Aún no es posible determinar de qué depende la afectación encontrada. Lo más seguro es que, como con muchas otras afectaciones neuropsicológicas, se trate de la conjunción de múltiples factores. En el caso de los estudios revisados, es claro que no existe un patrón consistente sobre las variables que parecen determinar la gravedad del deterioro cognitivo, en ese sentido los datos son contradictorios incluso sobre variables como la respuesta inflamatoria o el compromiso pulmonar y su consecuente necesidad de apoyo respiratorio, que se han reportado como asociados a la disfunción cognitiva (Ritchie et al., 2020). De tal manera, Zhou et al. (2020), no encontraron más que una asociación moderada de los tiempos de reacción ante la prueba CTP1 y 2, con los niveles de la proteína reactiva C (CRP) y ninguna con la inflamación. Por su parte Beaud, et al. (2021), en su intento de confirmar la asociación entre dificultades neuropsicológicas con diferentes variables clínicas entre las que se encontraba los días de ventilación mecánica, no lograron encontrar resultados estadísticamente significativos. De la misma forma Jaywant et al. (2021), tampoco pudieron encontrar asociación alguna con el delirio, y el tiempo de intubación y el de extubación al momento de la evaluación. La utilización de instrumentos neuropsicológicos de evaluación profunda en las investigaciones señaladas muestra que no se debió a una evaluación superficial del aspecto cognitivo lo que podría esconder la asociación.

Finalmente, los resultados mostrados deben ser tomados con cautela por lo ya señalado sobre las diferencias metodológicas entre los grupos de estudios y al interior de cada grupo. Como aspectos principales se pueden mencionar los tamaños de las muestras en los estudios de cohorte; la diversidad y grado de profundidad de los instrumentos de evaluación utilizados en los tres grupos de trabajos; los posibles sesgos en el muestreo; y el factor de confusión que puede representar la edad, por el deterioro cognitivo asociado a ella. La investigación futura en el tema debería tener en cuenta estos factores.

Conclusiones

No existe un patrón de funcionamiento neuropsicológico claro en los afectados por COVID-19 aunque se refuerza la idea de una afectación predominante sobre el funcionamiento ejecutivo en general y de la atención, la memoria y la fluidez léxica en particular. Por otra parte, al parecer las alteraciones del lenguaje se negligencian en las investigaciones y se recomienda que, para investigaciones futuras, se realicen evaluaciones profundas del funcionamiento neuropsicológico y no solo pruebas de cribado que podrían no estar detectando otras problemáticas existentes. Ante ello, la visibilización, así como el estudio científico profundo del lenguaje y del funcionamiento neuropsicológico global, se torna esencial para identificar un amplio abanico de posibles efectos negativos por la COVID-19 en los diferentes grupos etarios de la población mundial.

Tampoco existe claridad sobre las causas de los problemas neuropsicológicos encontrados al no encontrarse un patrón consistente de asociaciones entre las variables médico-neurológicas y las secuelas reportadas. Esto es lógico a la luz de los hallazgos neurológicos que hablan de múltiples alteraciones estructurales, anatómicas y funcionales sobre el SNC.

Es imprescindible seguir investigando la presencia de secuelas neuropsicológicas por COVID-19, esto debe realizarse a largo plazo y ampliando las poblaciones objetivo a asintomáticos, sintomáticos no hospitalizados, a pacientes con COVID-19 persistente (Síndrome COVID Prolongado) e incluso a poblaciones jóvenes, dados los resultados con poblaciones asintomáticas. De igual manera es esencial el actuar de los especialistas para llegar a una atención integral que permita mejorar el funcionamiento lingüístico-cognitivo para los afectados y así impactar en su calidad de vida.

REFERENCIA

- Aasfara, J., Jidane, S., Laarje, A., El Yamani, K., Belyamani, L. y Tijani, Y. (2021). SARS-CoV-2, recurrent ischemic strokes and carotid macrothrombosis: the other face of the cytokine storm (a case report). *Pan African Medical Journal*, 38(34). <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.34.27645>
- Alamakanti, S., Raman, K. V. y Priya, J. (2021). Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease*, 15, 1–4. <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00663-w>
- Alemanno, F., Houdayer, E., Parma, A., Spina, A., Del Forno, A., Scatolini, A., Angelone, S., Brugliera, L., Tettamanti, A., Beretta, L. y Lannaccone, S. (2021). COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVIDrehabilitation unit experience. *PLoS ONE*, 16(2), e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>
- Almeria, M., Cejudo, J.C., Sotoca, J. Deus, J. y Krupinski, J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 9, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>
- Armstrong, R. A., Kane, A. D., Kursumovic, E., Oglesby, F. C. y Cook, T. M. (2021). Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Anaesthesia*, 76(4), 537 – 548. <https://doi.org/10.1111/anae.15425>
- Asadi-Pooya, A. A. y Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 413. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
- Barreto-Acevedo, E., Mariños. E., Espino, P., Trocoso, J., Urbina, N y Valer, N. (2020). Encefalitis aguda en pacientes COVID-19: primer reporte de casos en Perú. *Rev Neuropsiquiatr.*, 83(2), 116-122. <https://doi.org/10.20453/rnp.v83i2.3754>
- Beaud, V., Crottaz-Herbette, S., Dunet, V., Vaucher, J., Bernard-Valnet, R., Du Pasquier, R., Bart, P.-A. y Clarke, S. (2021). Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 92, 567–568. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173>
- Blazhenets, G., Schröter, N., Bormann, T., Thurow, J., Wagner D., Frings, L., Weiller, C., Meyer, T. P., Dressing, A. y Hosp, A. J. (2021). Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 62(5), 1-18. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262128>
- Callard, F. y Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social Science Medicine*, 268. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
- Carod-Artal y Francisco, J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70(09), 311-322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- Chen, X., Laurent, S., Onur, O. A., Kleineberg, N. N., Fink, G. R., Schweitzer, F. y Warnke, C. (2021). A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *Journal of Neurology*. 268 (2), 392-402. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>
- Chiappelli, F. (2020). Towards Neuro-CoViD-19. *Bioinformation*, 16 (4), 288-292. <https://doi.org/10.6026/97320630016288>
- Ermis, U., Rust, M. I., Bungenberg, J., Costa, A., Dreher, M., Balfanz, P., Marx, G., Wiesmann, M., Reetz, K., Tauber, S. C. y Schulz, J. B. (2021). Neurological symptoms in COVID-19: A cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurological Research and Practice*, 3(17). <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00116-1>
- Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S. y Raji, A., C. (2020). Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*, 76(1), 3-19. Doi:[10.3233/JAD-200581](https://doi.org/10.3233/JAD-200581)
- García-Azorín, D., Abenza-Abildúa, M. J., Erro-Aguirre. M. E., Fernández, F. S., García-Moncó, J. C., Guijarro-Castro, C., González, P. M., Romero, D. F., Láinez-Andrés, J. M. y Expeleta, D. (2021). Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. *Journal of the Neurological Sciences*, 423(117283), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117283>
- Hellmuth, J., Barnett, T. A., Asken, B. M., Kelly, J. D., Torres, L., Stephens, M. L., Greenhouse, B., Martin, J. N., Chow, F. C., Deeks, S. G., Greene, M., Annan, W., Henrich, T. J. y Peluso, M. J. (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>
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M. y 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/NEJMc2008597>
- Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D y Brown, R. (2020). Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(69). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>
- Jaywant, A., Vanderlind, W. M., Alexopoulos, G. S., Fridman, C. B., Perlis, R. H. y Gunning, F. M. (2021). Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*, 0, 1-6. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>
- Le Guennec, L., Devianne, J., Jalin, L., Cao, A., Galanaud, D., Navarro, V., Boutolleau, D., Rohaut, B., Weiss, N. y Demeret, S. (2020). Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. *Epilepsia*, 61(8), e90-e94. <https://doi.org/10.1111/epi.16612>
- Levine, A., Sacktor, N. y Becker, J. T. (2020). Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: lessons learned from 35 years of neuroHIV research. *Journal of NeuroVirology*, 26, 809-823. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00897-2>
- Martínez, R., Cartaya, C., Machado, T., Álvarez, M. A., Zaldivar, T. y Rosabal, Y. (2020). Rendimiento cognitivo en pacientes convalecientes de COVID-19. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 36, 1-17. Recuperado de: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1329>
- Mazza, M. G., Palladini, M., De Lorenzo, R., Magnaghi, C., Poletti, S., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P. y Benedetti, F. (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>
- Miskowiak, K. W., Johnsen, S., Sattler, S. M., Nielsen, S., Kunalan, K., Lapperre, T. y Porsberg, C. M. (2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*, 46, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>

- Muccioli, L., Pensato, U., Cani, I., Guerrab, L., Provinia, F., Bordind, G., Ricciolic, L. A., Lodia, R., Tinupera, P. y Bisulli, F. (2020). COVID-19-related encephalopathy presenting with aphasia resolving following tocilizumab treatment. *Journal of Neuroimmunology*, 349, 577400. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577400>
- Negrini, F., Ferrario, I., Mazziotti, D., Berchicci, M., Bonazzi, M., de Sire, M., Negrini, S. y 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, 155-8. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.09.376>
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (11 de marzo de 2021) Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19). Recuperado de: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-mar-11-phe-actualizaci%C3%B3n-epi-COVID-19_0.pdf
- Ortelli, P., Ferrazzoli, D., Sebastianelli, L., Engl, M., Romanello, R., Nardone, R., Bonini, I., Koch, G., Salturi, L., Quartarone, A., Oliviero, A., Kofler, M. y Versace, V. (2021). *Journal of the Neurological Sciences*, 420. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>
- Osada, T., Aoki, R., Hanano, H., Yasuda, T., Imai, M., Sakakibara, Y., Kurokawa, S., Chin, Y., Tokuka, K., Sakamaki, F., Oda, S., Shimoda, M. y Nogawa, S. (2021). A Case of Endovascular Treatment for In-Hospital Stroke with COVID-19 under Protected Code Stroke. *Journal of Neuroendovascular Therapy*, 15, 246–253. <https://doi.org/10.5797/jnet.cr.2020-0134>
- Pagliari, D., Marra, A. y Cosentini, R. (2021). Atypical manifestations of COVID 19: to know signs and symptoms to recognize the whole disease in the Emergency Department. *Internal and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02574-y>
- Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D. L., Kumar, G., Raftopoulos, R. E., Zambreaanu, L., Vivekanandam, V., Khoo, A., Gerald, R., Chinthapalli, K., Boyd, E., Tuzlali, H., Price, G., Christofi, G., Morrow, J.,... Zandi, M. S. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*, 143, 3104-3102. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
- Pensato, U., Muccioli, L., Pasini, E., Tappatà, M., Ferri, L., Volpi, L., Licchetta, L., Battaglia, S., Rossini, G., Bon, I., Re, M. C., Cirillo, L., Simonetti, L., Gramegna L. L., Michelucci, R., Cortelli, R., Zini, A. y Bisulli, F. (2020). Encephalopathy in COVID-19 presenting with acute aphasia mimicking stroke. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.587226>
- Pinna, P., Grewal, P., Hall, J. P., Tavarez, T., Dafer, R. M., Garg, R., Osteraas, N. D., Pellack, D. R., Asthana, A., Fegan, K., Patel, V., Conners, J. J., Sayona, J. y Da Silva I. (2020). Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *Journal of the Neurological Sciences*, 415. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116969>
- Priftis, K., Algeri, L., Villella, S. y Spada, M. S. (2020) COVID-19 presenting with agraphia and conduction aphasia in a patient with left-hemisphere ischemic stroke. *Neurol Sci*, 41(12), 3381-3384. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04768-w>
- Priftis, K., Prior, M., Meneghetti, L., Mercogliano, T. y Bendini, M. (2021). Alexia without agraphia in a post COVID-19 patient with left-hemisphere ischemic stroke. *Neurol Sci*, 42, 2179-2181. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05211-4>
- Rabinovitz, B., Jaywant, A. y Fridman, Ch. B. (2020). Neuropsychological functioning in severe acute respiratory disorders caused by the coronavirus: Implications for the current COVID-19 pandemic. *The Clinical Neuropsychologist*, 34, 7-8, 1453-1479. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1803408>
- Ramani, C., Davis, E. M., Kim, J. S., Provencio, J. J., Enfield, K. B., & Kadl, A. (2021). Post-ICU COVID-19 Outcomes: A Case Series. *Chest*, 159(1), 215–218. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2056>
- Riordan, P., Stika, M., Goldberg, J. y Drzewiecki (2020). COVID-19 and clinical neuropsychology: A review of neuropsychological literature on acute and chronic pulmonary disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 34 (7-8), 1480-1497. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1810325>
- Ritchie, K., Chan, D. y Watermeyer, T. (2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. *Brain Communications*, 2 (2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>
- Sharifi-Razavi, A., Karimi, N., Zarvani, A., Cheraghmakani, H. y Baghbanian, S. M. (2020). Ischemic stroke associated with novel coronavirus 2019: a report of three cases. *International Journal of Neuroscience*, 1-5. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1782902>
- Sun, M., Ruan, X., Li, Y., Wang, P., Zheng, S., Shui, G., Li, L. y Huang, Y. (2021). Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: A retrospective study in Wuhan. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1475>
- Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W. S., Pollak, T. A., Tenorio E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Mnaji, H., Salman, R. A.-S., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R.,... Michael, B. D. (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*, 7(10), 875–882. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
- Velavan, T. P. y Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*, 25 (3), 278–280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
- Versace, V., Sebastianelli, L., Ferrazzoli, D., Romanello, R., Ortelli, P., Saltuari, L., D'Acunto, A., Porraccini, F., Ajello, V., Oliviero, A., Kofler, M. y Koch, G. (2021). Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clinical Neurophysiology*, 132(5), 1138–1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>
- Walker, J. M., Gilbert, A. R., Bieniek, K. F. y Richardson T. E. (2021). COVID-19 Patients With CNS Complications and Neuropathologic Features of Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalopathy. *Journal of Neuropathology Experimental Neurology*, 0, 0,1-4. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlab036>
- Whiteside, D. M., Oleynick, V., Holker, E., Waldron, E. J., Porter, J. y Kasprzak, M. (2021). Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *The Clinical Neuropsychologist*, 35(4), 799-818. <https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1874056>
- Whiteside (2021). Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *The Clinical Neuropsychologist*. <https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1874056>
- Wilson, B. A., Betteridge, S. y Fish, J. (2020) Neuropsychological consequences of Covid-19. *Neuropsychological Rehabilitation*. 30(9), 1625-1628. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1808483>
- Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Lyu, H., Shi, C. y 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>