



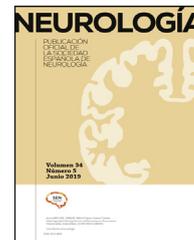
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Rehabilitación neuropsicológica en el síndrome post-COVID-19: resultados de un programa clínico y seguimiento a los 6 meses

A. García-Molina^{a,b,c,*}, S. García-Carmona^{a,b,c}, M. Espiña-Bou^{a,b,c},
P. Rodríguez-Rajo^{a,b,c}, R. Sánchez-Carrión^{a,b,c} y A. Enseñat-Cantallops^{a,b,c}

^a Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la UAB, Badalona, Barcelona, España

^b Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

Recibido el 4 de abril de 2022; aceptado el 1 de junio de 2022

PALABRAS CLAVE

Síndrome post-COVID-19; Rehabilitación neuropsicológica; Cognición; Emoción; Estudio longitudinal

Resumen

Introducción: Las personas con síndrome post-COVID-19 pueden presentar sintomatología cognitiva y emocional. Este estudio tiene como objetivo analizar los resultados de un programa ambulatorio de intervención neuropsicológica dirigido a pacientes con síndrome post-COVID-19. **Método:** En junio de 2020 el Institut Guttmann inicia un programa ambulatorio de neurorrehabilitación post-COVID-19, que incluye terapia respiratoria, fisioterapia y rehabilitación neuropsicológica. Antes y después del programa se valora el estado cognitivo-emocional de todos los participantes. Seis meses después del tratamiento se administra una valoración de seguimiento (en la que se recoge información sobre diversos aspectos de la vida diaria).

Resultados: La muestra analizada estaba formada por 123 pacientes (edad media: 51 años, DS: 12,41). El 74% (n = 91) presentaba alteraciones cognitivas y realizó tratamiento cognitivo (grupo experimental); el 26% (n = 32) restante constituyó el grupo control. Tras la intervención, el grupo experimental mejoró en memoria de trabajo, memoria verbal (aprendizaje, recuerdo y reconocimiento), fluencia verbal y sintomatología ansioso-depresiva. El grupo control mostró cambios en memoria inmediata, memoria verbal (aprendizaje y reconocimiento) y sintomatología depresiva, si bien el tamaño del efecto en las dos últimas fue menor que en el grupo experimental. Seis meses después del tratamiento, el 44,9% de los pacientes no podía realizar la actividad laboral previa al COVID-19. El 81,2% refirió dificultades en sus actividades de la vida diaria.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agarciam@guttmann.com (A. García-Molina).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.06.008>

0213-4853/© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: A. García-Molina, S. García-Carmona, M. Espiña-Bou et al., Rehabilitación neuropsicológica en el síndrome post-COVID-19: resultados de un programa clínico y seguimiento a los 6 meses, Neurología, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.06.008>

KEYWORDS

Post-COVID-19 syndrome;
Neuropsychological rehabilitation;
Cognition;
Emotion;
Longitudinal study

Conclusiones: La rehabilitación neuropsicológica es una herramienta eficaz para tratar las alteraciones cognitivo-emocionales presentes en el síndrome post-COVID-19. Sin embargo, meses después de finalizar el tratamiento, no todos los pacientes recuperan el nivel funcional pre-COVID-19.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Neuropsychological rehabilitation for post-COVID-19 syndrome: Results of a clinical program and six-month follow up

Abstract

Introduction: Patients with post-COVID-19 syndrome may present cognitive and emotional symptomatology. This study aims to analyse the results of an outpatient neuropsychological intervention program for post-COVID-19 syndrome.

Method: In June 2020 Institut Guttmann started an outpatient post-COVID-19 neurorehabilitation program, including respiratory therapy, physiotherapy, and neuropsychological rehabilitation. Before and after the program, the cognitive-emotional state of all participants is assessed. Six months after treatment, a follow-up assessment is administered (which includes a collection of information on various aspects of daily life).

Results: The sample analysed consisted of 123 patients (mean age: 51 years, SD: 12.41). Seventy-four per cent (n=91) had cognitive impairment and underwent cognitive treatment (experimental group); the remaining 26% (n=32) constituted the control group. After the intervention, the experimental group improved in working memory, verbal memory (learning, recall and recognition), verbal fluency and anxious-depressive symptomatology. The control group showed changes in immediate memory, verbal memory (learning and recognition) and depressive symptomatology, although the effect size in the latter two was smaller than in the experimental group. Six months after treatment, 44.9% of the patients were unable to perform their pre-COVID-19 work activity, and 81.2% reported difficulties in their activities of daily living.

Conclusions: Neuropsychological rehabilitation is an effective tool to treat the cognitive-emotional deficits present in post-COVID-19 syndrome. However, months after the end of treatment, not all patients recover their pre-COVID-19 functional level.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Desde la notificación oficial del primer brote de COVID-19 en diciembre de 2019, diversos grupos de investigación han analizado el impacto de esta enfermedad a nivel neuropsicológico. Los estudios publicados sugieren que provoca déficits a nivel de atención, concentración, memoria y funciones ejecutivas, así como alteraciones lingüísticas en forma de anomia¹⁻⁴. Estos déficits pueden estar presentes tanto en la fase aguda¹, como persistir durante semanas o, incluso, meses después de la infección por el SARS-CoV-2²⁻⁴. Junto a las alteraciones cognitivas descritas, también se ha constatado la presencia de sintomatología ansioso-depresiva. La revisión realizada por Vanderlind et al.⁵ señala una amplia variabilidad en la presencia de ansiedad (5-55% de los casos) y de depresión (10-68,5% de los casos). Estos autores indican que la prevalencia de sintomatología ansioso-depresiva es similar entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados⁵. Tomasoni et al.⁶ observan que la ansiedad y la depresión están asociadas a la persistencia, en el tiempo, de diversos síntomas como la astenia, la disnea o los déficits

cognitivos. Alemanno et al.⁷ y Wahlgren et al.⁸ hacen especial énfasis en la necesidad de integrar los aspectos cognitivos y emocionales en la valoración de los pacientes con COVID-19.

Tras la infección por el SARS-CoV-2 la mayoría de los pacientes se recuperan en pocos días o semanas. No obstante, alrededor del 10% continúa presentando síntomas meses después del contagio, lo que se conoce como síndrome post-COVID-19^{9,10}. Este síndrome se caracteriza por una serie de síntomas que se desarrollan durante o después de la infección, continúan durante más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo. Suele presentarse en forma de grupos de síntomas, a menudo superpuestos, que pueden fluctuar y cambiar con el tiempo, y afectar a múltiples sistemas del organismo¹¹.

Las alteraciones cognitivas son uno de los síntomas descritos por los pacientes con síndrome post-COVID-19¹²⁻¹⁴. Este tipo de alteraciones está presente en el 15% de los pacientes¹⁵; si bien su prevalencia varía en función de la metodología empleada para registrar su presencia. El metaanálisis de Ceban et al.¹⁶ señala que los estudios que

utilizan medidas objetivas (p. ej., test cognitivos) detectan mayor presencia de alteraciones cognitivas que aquellos que utilizan medidas subjetivas (p. ej., cuestionarios). Los déficits cognitivos suelen ser multidominio, afectando principalmente la atención, la concentración y las funciones ejecutivas^{17,18}. También se observan déficits en memoria episódica^{17,18} y en la velocidad de procesamiento^{20,22}. Por otra parte, se ha observado la presencia de sintomatología ansioso-depresiva en pacientes post-COVID-19 varios meses después de la fase aguda de la enfermedad. Huang et al.²⁰ indican que el 23% de los pacientes que han requerido ingreso hospitalario en la fase aguda presentan sintomatología ansioso-depresiva 6 meses después del alta hospitalaria.

El síndrome post-COVID-19 puede comportar un impacto funcional significativo, especialmente en el ámbito laboral. En la encuesta realizada por Davis et al.¹², el 27,3% de las personas con sintomatología en el momento de la encuesta trabaja en las mismas condiciones que antes de la infección. Un 45,6% ha necesitado una reducción de jornada y un 23,3% no se ha reincorporado a su puesto de trabajo. El 3,8% restante corresponde a personas que realizaban actividades de voluntariado o bien no indicaron su profesión.

Desde el ámbito de la neurorrehabilitación se han aplicado diversos programas terapéuticos con el objetivo de tratar las secuelas asociadas a la COVID-19^{21–24}. Respecto a la rehabilitación neuropsicológica, el número de estudios publicados es escaso^{25–27}. Aunque es pronto para determinar su eficacia, los resultados preliminares indican que la rehabilitación neuropsicológica es una herramienta potencialmente útil para tratar los déficits cognitivo-emocionales asociados al síndrome post-COVID-19²⁶. Sin embargo, no se dispone de información sobre la durabilidad de los efectos del tratamiento una vez finalizado. Este estudio tiene como objetivo analizar los resultados de un programa de intervención neuropsicológica dirigido a pacientes con síndrome post-COVID-19. Los efectos del tratamiento se han evaluado mediante la administración de un protocolo de exploración antes y después de la intervención, así como 6 meses post-tratamiento.

Material y métodos

Participantes

En junio de 2020 el Hospital de Neurorrehabilitación Institut Guttmann emprende un programa ambulatorio de neurorrehabilitación dirigido a pacientes con secuelas post-COVID-19. Para realizar este estudio se seleccionaron aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) edad en el momento de la infección igual o superior a 18 años, 2) infección por el virus SARS-CoV-2 confirmada mediante una prueba diagnóstica basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por las siglas en inglés de *Polymerase Chain Reaction*) y 3) cumplir criterios de síndrome post-COVID-19^{9,10}. El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) establece que el síndrome post-COVID-19 se caracteriza por una serie de signos y síntomas que se desarrollan durante o después de la infección por el SARS-CoV-2, perduran más allá de 12 semanas postinfección y no se explican por otros diagnósticos. Se

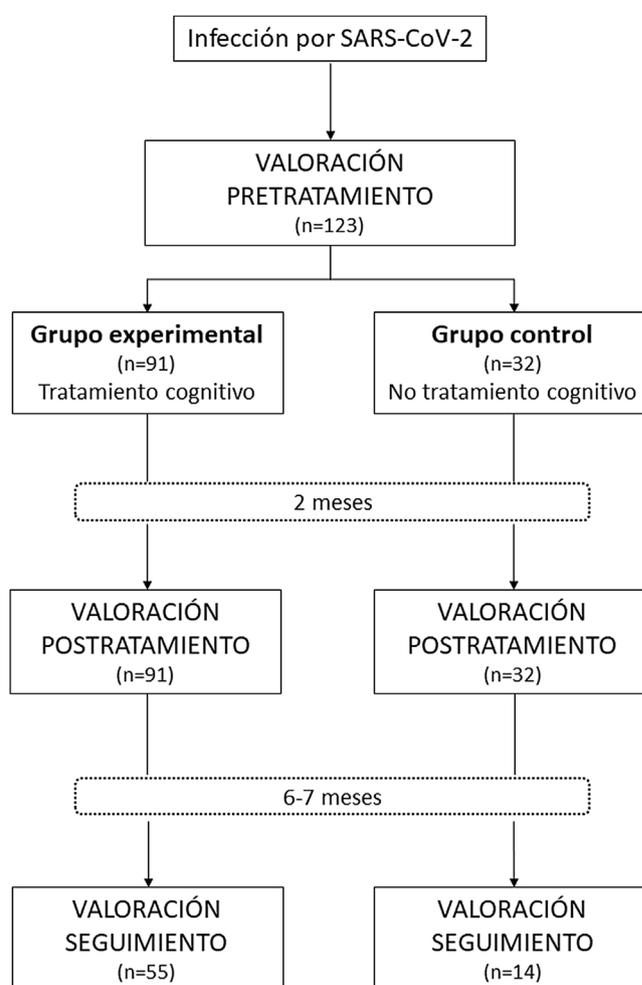


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio.

excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaban: 1) enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas previas a la infección por SARS-CoV-2, 2) deterioro cognitivo anterior COVID-19 y 3) enfermedades neurológicas graves originadas por el virus (p. ej., encefalopatía, ictus, mielopatías o polirradiculoneuropatías).

Entre junio de 2020 y septiembre de 2021, 134 pacientes realizaron el programa ambulatorio de neurorrehabilitación post-COVID-19. Ciento veintitrés cumplían los criterios para ser incluidos en este estudio. En la [tabla 1](#) se recoge la información clínica y demográfica de la muestra.

El 74% (n=91) de la muestra presentaba alteraciones cognitivas (evidenciadas a través de exploración neuropsicológica) y realizó tratamiento cognitivo como parte del programa ambulatorio de neurorrehabilitación post-COVID-19. A este colectivo de pacientes se le denominó grupo experimental (GE). El 26% restante (n=32) constituyó el grupo control (GC) (pacientes con un rendimiento normal en la exploración neuropsicológica y que, por lo tanto, no realizaron tratamiento cognitivo) ([fig. 1](#)). Todos los participantes que presentaban sintomatología ansioso-depresiva recibieron intervención emocional, independientemente de si pertenecían al grupo experimental o al grupo control.

Tabla 1 Variables clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

	Muestra total (n = 123)			Grupo experimental (n = 91)			Grupo control (n = 32)		
	Media	Desviación estándar	Mínimo- máximo	Media	Desviación estándar	Mínimo- máximo	Media	Desviación estándar	Mínimo- máximo
<i>Edad</i>	51,02	12,40	20-81	49,7	12,06	20-77	54,69	12,85	28-81
<i>Tiempo entre infección e inicio tratamiento (en meses)</i>	7,7	3,45	3-17,1	7,4	3,1	3-16,6	8,5	4,03	3,13- 17,1
	Frecuencia			Frecuencia			Frecuencia		
<i>Género</i>									
Varón	51 (41,5%)			36 (39,6%)			15 (46,9%)		
Mujer	72 (58,5%)			55 (60,4%)			17 (53,1%)		
<i>Estudios^a</i>									
Primarios	18 (14,6%)			14 (15,4%)			4 (12,5%)		
Medios	36 (29,3%)			25 (27,5%)			11 (34,4%)		
Superiores	69 (56,1%)			52 (57,1%)			17 (53,1%)		
<i>Ingreso hospitalario^b</i>									
No	66 (53,7%)			52 (57,1%)			14 (43,8%)		
Sí	57 (46,3%)			39 (42,9%)			18 (56,3%)		
Planta	28 (49,12%)			21 (53,85%)			7 (38,9%)		
UCI	29 (50,88%)			18 (46,15%)			11 (61,1%)		

UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a Estudios primarios (≤ 8 años de formación reglada); estudios medios ($\geq 9-12$ años de formación reglada); estudios superiores (≥ 13 años de formación reglada).

^b Pacientes que requirieron ingreso hospitalario en la fase aguda COVID-19.

Instrumentos

Todos los pacientes incluidos en el programa ambulatorio de neurorrehabilitación post-COVID-19 fueron valorados mediante una batería neuropsicológica breve. Las características de esta batería estuvieron condicionadas por un contexto de pandemia mundial (años 2020 y 2021) y, a tal efecto, se concibió para que pudiera ser administrada tanto de forma presencial como a distancia (p. ej., teléfono o videoconferencia).

La batería incluía los siguientes dominios cognitivos: orientación en persona, espacio y tiempo, valorados mediante el subtest correspondiente del Test Barcelona²⁸; span atencional y memoria de trabajo con los subtest de Dígitos Directos y Dígitos Inversos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III^{29,30}; aprendizaje y memoria a largo plazo (aprendizaje verbal, recuerdo libre demorado y reconocimiento) a través del Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT, por las siglas en inglés de *Rey Auditory Verbal Learning Test*)^{31,32}; y la fluencia verbal con la prueba de fluidez verbal fonética PMR de la Batería Neuropsicológica Española³³.

Junto a las pruebas cognitivas, se administró la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale* [HADS]) con el propósito de detectar la posible presencia de sintomatología ansioso-depresiva^{34,35}. Por último, en la fase de seguimiento, se realizó una breve entrevista semiestructurada para recabar información sobre el impacto de la patología sobre diversos aspectos de la vida diaria. La entrevista incluía los siguientes aspectos:

1) situación laboral (¿trabaja actualmente?, ¿se ha reincorporado con normalidad a su puesto de trabajo? y ¿presenta dificultades para desempeñar sus actividades laborales habituales?); 2) estudios (¿actualmente cursa algún tipo de estudio? y ¿nota dificultades para estudiar o seguir las clases?), y 3) presencia de dificultades en las gestiones personales cotidianas. En base a las respuestas obtenidas se elaboraron las categorías recogidas en la [tabla 2](#).

Procedimiento

El programa ambulatorio de neurorrehabilitación post-COVID-19, de 8 semanas de duración, incluía terapia respiratoria, fisioterapia y rehabilitación neuropsicológica. La intervención neuropsicológica comprendía tratamiento cognitivo, entrenamiento en estrategias compensatorias (para minimizar la repercusión funcional de los déficits cognitivos) e intervención emocional.

Los pacientes realizaban el tratamiento cognitivo desde su domicilio a través de la plataforma de telerrehabilitación *Guttmann, NeuroPersonalTrainer*[®] (GNPT[®])³⁶. A partir de los resultados que el paciente obtenía en las pruebas que integraban la valoración pretratamiento, el asistente a la planificación automática de GNPT[®] (fundamentado en algoritmos de inteligencia artificial) elaboraba un plan terapéutico personalizado acorde a su perfil cognitivo. Este plan estaba formado por tareas cognitivas (que se «empaquetaban» en sesiones terapéuticas —de una hora de duración—). El catálogo de tareas de GNPT[®] incluye

Tabla 2 Entrevista semiestructurada y categorías de respuesta

Campo	Pregunta	Categoría 1	Categoría 2
Situación laboral	¿Trabaja actualmente?	No	Baja Jubilado/pensionista Sin trabajo/en paro
		Sí	
	<i>Solo si responde «Sí» a la anterior pregunta</i>		
	¿Se ha incorporado al trabajo con normalidad?	Sí	Trabaja en las mismas condiciones pre-COVID
		No	Trabaja con adaptaciones Trabaja, pero con reducción de jornada
Estudios	¿Ha notado dificultades para desempeñar sus tareas habituales?	No	
		Sí	Atención-concentración Enlentecimiento cognitivo Memoria-capacidad de retención Cansancio-fatiga física
	¿Cursa algún estudio?	No	
		Sí	
	<i>Solo si responde «Sí» a la anterior pregunta</i>		
Gestión de los asuntos cotidianos	¿Ha notado dificultades para atender a las clases o para estudiar?	No	
		Sí	Atención-concentración Enlentecimiento cognitivo Memoria-capacidad de retención Cansancio-fatiga física
	¿Ha notado alguna dificultad para gestionar los asuntos cotidianos?	No	
		Sí	Olvidos frecuentes Funciones ejecutivas (organizarse, multitarea) Desorientación espacial Uso de ayudas externas (agenda)

diversos dominios cognitivos: atención (selectiva, sostenida y dividida), memoria (verbal, visual y de trabajo), funciones ejecutivas (planificación, inhibición, flexibilidad, secuenciación y categorización) y cálculo mental. En función del perfil cognitivo del paciente el asistente de GNPT® selecciona las tareas que mejor se adecuan a sus necesidades y configura diferentes niveles de dificultad a través de la combinación de los valores de diversos parámetros (p. ej., número de estímulos, tipo de estímulo, velocidad de presentación o duración de la tarea). Los pacientes incluidos en este estudio realizaron una media de 4,1 sesiones semanales de tratamiento cognitivo. El entrenamiento en estrategias compensatorias comprendió los siguientes aspectos: 1) promover la utilización de los recursos cognitivos preservados, 2) fomentar el empleo de estrategias para situaciones específicas (p. ej., simplificación de actividades, organización del tiempo, control de interferencias) y 3) entrenar en el manejo de ayudas externas (p. ej.,

agenda, móvil...). Recibieron intervención emocional todos aquellos pacientes que obtuvieron puntuaciones sugestivas de sintomatología ansiosa y/o depresiva en la escala HADS (HADS-ansiedad ≥ 8 y/o HADS-depresión ≥ 8). Los objetivos fueron: 1) reducir la sintomatología ansiosa y/o depresiva y 2) proporcionar herramientas para el manejo de la incertidumbre asociada a una enfermedad de pronóstico incierto.

Se administraron 3 valoraciones neuropsicológicas: una antes de iniciar la intervención (valoración pretratamiento), otra durante la última semana de intervención (valoración postratamiento) y una tercera a los 6-7 meses postratamiento (valoración seguimiento). Las valoraciones pretratamiento y seguimiento se realizaron de forma telemática (a través de llamada telefónica). La valoración postratamiento se aplicó de forma presencial o telemática. La duración de cada una de las valoraciones fue de aproximadamente una hora.

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas de la muestra, así como de los grupos experimental y control por separado. Para ello se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión a fin de determinar las características de las variables estudiadas.

Los análisis inferenciales se realizaron con estadísticos no paramétricos (al no cumplirse los supuestos de normalidad). Las comparaciones intergrupales con la prueba de U de Mann-Whitney para dos muestras independientes, mientras que las comparaciones intragrupalas con la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. En ambos casos se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

La relevancia de las diferencias halladas (tamaño del efecto) se estimó con el coeficiente de correlación de Pearson. A modo orientativo, se considera que el tamaño del efecto es pequeño cuando el valor de r está comprendido entre 0,1 y 0,3, mediano cuando se sitúa entre 0,3 y 0,5 y grande si es superior a 0,5^{37,38}.

Resultados

Se observaron diferencias significativas entre los pacientes hospitalizados y no hospitalizados para las variables género ($p < 0,001$) y edad ($p < 0,001$). De los pacientes hospitalizados, el 64,9% ($n = 37$) eran varones; de los no hospitalizados, el 78,8% ($n = 52$) eran mujeres. En cuanto a la edad, los pacientes hospitalizados eran mayores que los no hospitalizados (hospitalizados, media: 57 años [DS: 12,22]; no hospitalizados, media: 45,8 años [DS: 10,04]).

El 96,7% ($n = 119$) de la muestra se infectó durante el año 2020. Concretamente, el 62,6% ($n = 77$) en marzo y el 13% ($n = 16$) en abril. Entre mayo y diciembre del citado año un 21,1% ($n = 26$). El 3,3% ($n = 4$) de los participantes restantes se infectaron en 2021 (2 en enero, uno en febrero y uno en abril).

No se observaron diferencias estadísticas entre el grupo experimental y el grupo control en cuanto a sus características clínicas y demográficas.

Se hallaron diferencias intergrupales estadísticamente significativas en la valoración pretratamiento en las siguientes variables: RAVLT aprendizaje, RAVLT recuerdo, RAVLT reconocimiento y en fluencia verbal. En tales variables el grupo control obtuvo mejores puntuaciones que el grupo experimental. No se observaron diferencias intergrupales en la valoración postratamiento ni en la valoración de seguimiento (tabla 3).

En el grupo experimental se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de las valoraciones pre y postratamiento en dígitos directos, dígitos inversos, RAVLT aprendizaje, RAVLT recuerdo, RAVLT reconocimiento, fluencia verbal, HADS-Ansiedad y HADS-Depresión. En el grupo control también se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de las valoraciones pre y postratamiento. Concretamente, en dígitos directos, RAVLT aprendizaje, RAVLT reconocimiento y en la HADS-Depresión (tabla 4). Los tamaños del efecto del grupo experimental fueron mayores

a los del grupo control en dígitos inversos ($GE = 0,30$; $GC = 0,07$), RAVLT aprendizaje ($GE = 0,51$; $GC = 0,30$), RAVLT recuerdo ($GE = 0,51$; $GC = 0,16$), RAVLT reconocimiento ($GE = 0,38$; $GC = 0,27$), Fluencia verbal ($GE = 0,48$; $GC = 0,19$), HADS-Ansiedad ($GE = 0,28$; $GC = 0,19$) y HADS-Depresión ($GE = 0,32$; $GC = 0,26$). El grupo control obtuvo un tamaño del efecto mayor que el grupo experimental únicamente en dígitos directos ($GE = 0,22$; $GC = 0,28$) (fig. 2).

Con relación a la valoración de seguimiento (realizada 6-7 meses después de finalizar el programa de rehabilitación), el grupo experimental mostró diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de la valoración postratamiento y la valoración de seguimiento en dígitos directos ($z = -2,987$; $p = 0,003$; $r = 0,25$) y en RAVLT reconocimiento ($z = -2,985$; $p = 0,003$; $r = 0,25$). En ambos casos, el rendimiento en la valoración de seguimiento fue peor que en la valoración postratamiento. En el grupo control no se hallaron diferencias en la comparación entre la valoración postratamiento y seguimiento. En las comparaciones entre la valoración pretratamiento y la valoración de seguimiento, el grupo experimental mostró diferencias estadísticamente significativas en RAVLT aprendizaje ($z = -4,746$; $p \leq 0,00$; $r = 0,39$), RAVLT recuerdo ($z = -5,094$; $p \leq 0,00$; $r = 0,42$) y fluencia verbal ($z = -2,570$; $p = 0,10$; $r = 0,01$). El grupo control obtuvo diferencias estadísticamente significativas en RAVLT aprendizaje ($z = -2,418$; $p = 0,16$; $r = 0,36$), RAVLT recuerdo ($z = -2,068$; $p = 0,03$; $r = 0,30$), RAVLT reconocimiento ($z = -2,056$; $p = 0,04$; $r = 0,30$) y HADS-Depresión ($z = -2,571$; $p = 0,010$; $r = 0,38$). Los tamaños del efecto del grupo experimental fueron mayores a los del grupo control para RAVLT aprendizaje ($GE = 0,39$; $GC = 0,36$) y RAVLT recuerdo ($GE = 0,42$; $GC = 0,30$). Mientras que los tamaños del efecto del grupo control fueron mayores a los del grupo experimental para RAVLT reconocimiento ($GE = 0$; $GC = 0,30$) y HADS-Depresión ($GE = 0,16$; $GC = 0,38$).

En la valoración de seguimiento, el 33,3% ($n = 23$) de los participantes se había reincorporado a su puesto de trabajo; mientras que el 44,9% ($n = 31$) se hallaba en situación de incapacidad temporal. El 21,8% restante no trabajaba, bien por estar percibiendo una pensión ($n = 11$) o por encontrarse en situación de desempleo ($n = 4$). El 77,3% ($n = 17$) de los pacientes que habían vuelto a trabajar describieron dificultades para desempeñar sus actividades laborales (fig. 3). En el grupo experimental, el 34,5% ($n = 19$) de sus integrantes trabajaba y el 43,6% ($n = 24$) estaba en situación de incapacidad temporal. En el grupo control, el 28,6% ($n = 4$) trabajaba y el 50% ($n = 7$) se encontraba en situación de incapacidad temporal.

El 26,1% ($n = 18$) de los encuestados estaba realizando algún curso formativo después de finalizar el tratamiento. De estos, el 77,8% ($n = 14$) describía dificultades para atender a las clases y/o para estudiar. Por último, el 81,2% ($n = 56$) refirió dificultades en sus actividades de la vida diaria, un 73,9% ($n = 51$) de los cuales indicó que necesitaba ayudas externas de apoyo (p. ej., agendas, calendarios, notas).

Discusión

En este estudio se han analizado los resultados de un programa de rehabilitación neuropsicológica dirigido a

Tabla 3 Comparaciones intergrupales en las valoraciones pretratamiento, postratamiento y seguimiento

	Valoración pretratamiento				Valoración postratamiento				Valoración seguimiento			
	GE	GC	p	r	GE	GC	p	r	GE	GC	p	r
Orientación en persona	7 (0)	7 (0)	1	0	7 (0)	7 (0)	1	0	7 (0)	7 (0)	1	0
Orientación en espacio	5 (0)	5 (0)	1	0	5 (0)	5 (0)	1	0	5 (0)	5 (0)	1	0
Orientación en tiempo	22,98 (0,14)	22,97 (0,17)	0,771	0,03	23 (0)	23 (0)	1	0	22,84 (0,83)	22,86 (0,36)	0,427	0,09
Dígitos directos	5,79 (1,06)	5,75 (1,19)	0,559	0,05	6,13 (1,18)	5,91 (1,14)	0,296	0,09	5,71 (1,24)	6,00 (1,24)	0,528	0,08
Dígitos inversos	4,31 (1,05)	4,34 (0,86)	0,726	0,03	4,77 (1,13)	4,37 (0,90)	0,122	0,14	4,55 (1,21)	4,64 (1,21)	0,564	0,07
RAVLT Aprendizaje	41,29 (10,11)	45 (8,06)	0,046	0,18	49,30 (9,38)	46,19 (7,71)	0,092	0,14	51,35 (12,10)	51,57 (9,81)	0,765	0,03
RAVLT Recuerdo	7,69 (2,59)	9,22 (2,74)	0,004	0,26	10,18 (2,73)	9,56 (2,53)	0,235	0,11	10,71 (3,17)	10,5 (3,52)	0,816	0,03
RAVLT Reconocimiento	11,69 (2,79)	12,5 (3,19)	0,047	0,18	13,21 (2,62)	13,13 (2,79)	0,782	0,02	12,05 (3,19)	13,21 (2,22)	0,291	0,13
Fluencia verbal	35,86 (11,35)	41,59 (14,65)	0,033	0,19	42,86 (12,65)	42,78 (14,70)	0,708	0,03	39,93 (13,30)	44,64 (11,67)	0,135	0,18
HADS-Ansiedad	9,28 (4,33)	8,66 (5,72)	0,453	0,07	7,84 (4,24)	8,03 (5,88)	0,958	0	7,91 (5,09)	7,57 (4,60)	0,905	0,01
HADS-Depresión	8,72 (3,78)	8,19 (5)	0,593	0,05	6,8 (4,48)	7,1 (5,37)	0,958	0	7,15 (4,64)	5,64 (4,39)	0,341	0,01

GC: grupo control; GE: grupo experimental.

Puntuaciones directas —media (desviación estándar)—, nivel de significación (p) y tamaño del efecto (r).

En cursiva los valores de $p < 0,05$.

Tabla 4 Comparaciones intragrupal entre las valoraciones pretratamiento y postratamiento

	Grupo experimental				Grupo control			
	Pretratamiento	Postratamiento	p	r	Pretratamiento	Postratamiento	p	r
Orientación en persona	7 (0)	7 (0)	1	0	7 (0)	7 (0)	1	0
Orientación en espacio	5 (0)	5 (0)	1	0	5 (0)	5 (0)	1	0
Orientación en tiempo	22,98 (0,14)	23 (0)	0,157	0,10	22,97 (0,17)	23 (0)	0,317	0,12
Dígitos directos	5,79 (1,06)	6,13 (1,18)	0,003	0,22	5,75 (1,19)	5,91 (1,14)	0,025	0,28
Dígitos inversos	4,31 (1,05)	4,77 (1,13)	< 0,001	0,30	4,34 (0,86)	4,37 (0,90)	0,564	0,07
RAVLT Aprendizaje	41,29 (10,11)	49,30 (9,38)	< 0,001	0,51	45 (8,06)	46,19 (7,71)	0,017	0,30
RAVLT Recuerdo	7,69 (2,59)	10,18 (2,73)	< 0,001	0,51	9,22 (2,74)	9,56 (2,53)	0,200	0,16
RAVLT Reconocimiento	11,69 (2,79)	13,21 (2,62)	< 0,001	0,38	12,5 (3,19)	13,13 (2,79)	0,032	0,27
Fluencia verbal	35,86 (11,35)	42,86 (12,65)	< 0,001	0,48	41,59 (14,65)	42,78 (14,70)	0,280	0,19
HADS-Ansiedad	9,28 (4,33)	7,84 (4,24)	< 0,001	0,28	8,66 (5,72)	8,03 (5,88)	0,137	0,19
HADS-Depresión	8,72 (3,78)	6,8 (4,48)	< 0,001	0,32	8,19 (5)	7,1 (5,37)	0,040	0,26

Puntuaciones directas —media (desviación estándar)—, nivel de significación (p) y tamaño del efecto (r).
En cursiva los valores de $p < 0,05$.

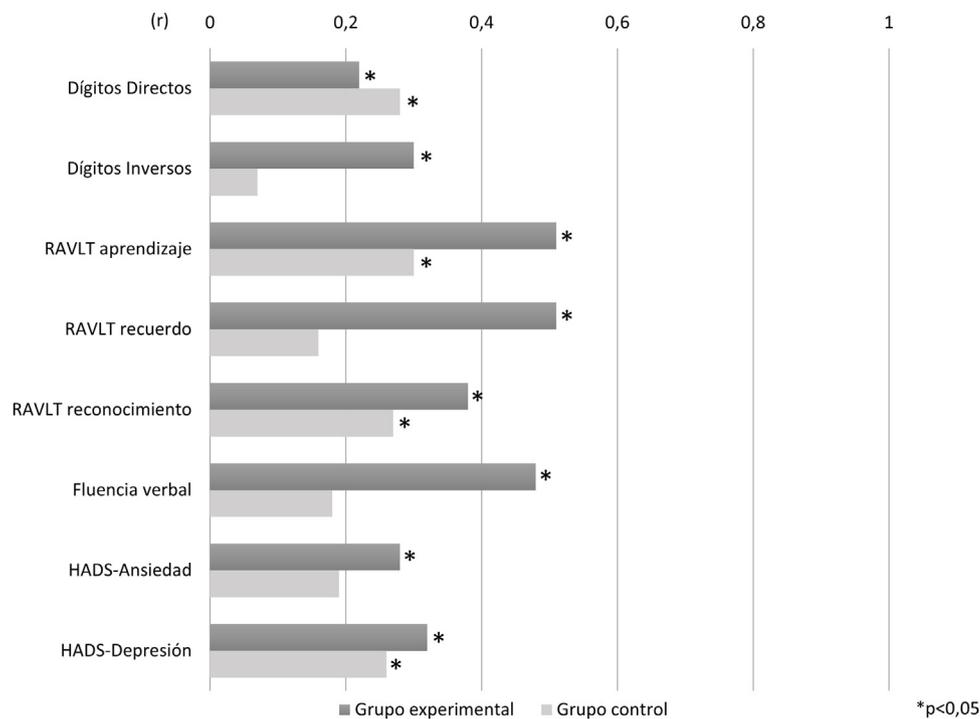


Figura 2 Tamaño del efecto para el grupo experimental y el grupo control, de las diferencias entre las valoraciones pretratamiento y postratamiento.

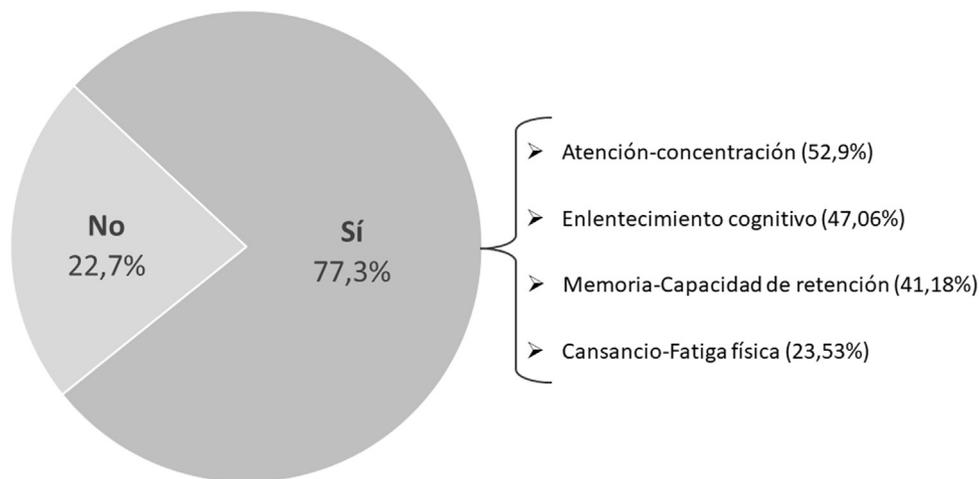


Figura 3 Dificultades referidas para desempeñar las actividades laborales.

pacientes con síndrome post-COVID-19. En la valoración pretratamiento el grupo experimental (grupo que recibió tratamiento cognitivo) mostró, en comparación al grupo control (grupo que no recibió tratamiento cognitivo), un peor rendimiento en RAVLT aprendizaje, RAVLT recuerdo, RAVLT reconocimiento y en fluencia verbal. Tras aplicar el tratamiento, ambos grupos presentan rendimientos similares en la valoración postratamiento. En las comparaciones pre y postratamiento intragrupales, ambos grupos muestran mejorías en su rendimiento cognitivo. Sin embargo, los valores de los tamaños del efecto son mayores en el grupo experimental que en el grupo control en dígitos inversos, RAVLT (aprendizaje, recuerdo y reconocimiento)

y fluencia verbal. Por otra parte, el grupo experimental muestra una disminución significativa de la sintomatología ansioso-depresiva en la valoración postratamiento, siendo el tamaño del efecto mayor que el del grupo control. En la valoración de seguimiento, el grupo control mantiene rendimientos cognitivos y niveles de sintomatología ansioso-depresiva similares a la valoración postratamiento. El grupo experimental muestra un peor rendimiento en dígitos directos y RAVLT reconocimiento respecto a la valoración postratamiento. No obstante, en el resto de las pruebas administradas el rendimiento es similar al obtenido en la valoración postratamiento. No somos capaces de explicar este empeoramiento.

Existen evidencias para recomendar la rehabilitación cognitiva en personas con daño cerebral adquirido^{39,40}, así como en otras enfermedades⁴¹⁻⁴³. Partiendo del supuesto que un amplio abanico de pacientes con alteraciones cognitivas se beneficia de este tipo de abordaje terapéutico, se consideró pertinente integrar la rehabilitación cognitiva como parte del programa ambulatorio de neurorehabilitación post-COVID-19. A tal efecto, implementamos un programa de rehabilitación cognitiva similar al utilizado en los pacientes con daño cerebral adquirido atendidos en nuestro centro. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que, independientemente de la patología de base, la rehabilitación cognitiva es una herramienta útil para el tratamiento de las alteraciones que afectan a los procesos cognitivos.

Constatamos que el síndrome post-COVID-19 tiene un impacto significativo en la vida diaria de los pacientes meses después de finalizar el programa de rehabilitación. El 44,9% de los encuestados está en situación de incapacidad temporal, mientras que el 77,3% de los que se han reincorporado a su puesto de trabajo describen dificultades para desempeñar sus actividades laborales. Estos resultados van en la línea con los descritos en el metaanálisis realizado por Ceban et al.¹⁶. Estos autores señalan que entre un 29-47,4% de los pacientes no se incorporan a su puesto de trabajo, y entre un 8-38,9% refieren alteraciones en su capacidad de trabajo. Más allá del ámbito laboral, el 81,2% de los pacientes encuestados en nuestro estudio refieren dificultades en sus actividades de la vida diaria, de los cuales un 73,9% necesita hacer uso de ayudas externas de apoyo. En la literatura también se describen dificultades en la vida diaria, si bien existe una alta variabilidad (entre el 1 y el 68,4% de los casos)¹⁶. Por ello es importante subrayar que, en línea con lo que concluyen Cicerone et al.⁴⁰, las mejoras cognitivo-emocionales observadas a nivel psicométrico no comportan, necesariamente, una recuperación del nivel funcional pre-COVID-19.

Este estudio no está exento de limitaciones. Se ha administrado un número reducido de pruebas psicométricas, lo cual ha condicionado la cantidad de información disponible sobre el estado cognitivo de los pacientes. Es probable que esto haya impedido detectar alteraciones cognitivas descritas en el síndrome post-COVID-19, como las dificultades de concentración^{17,18} o el enlentecimiento cognitivo^{17,19}. Asimismo, somos conscientes que su administración de forma telemática, con la consiguiente ausencia de presencialidad, genera una pérdida de información clínica (de naturaleza cualitativa-semiológica). En futuras investigaciones sería interesante administrar exploraciones neuropsicológicas más extensas con el fin de poder mejorar el tratamiento ofrecido a estos pacientes.

Con relación al programa de rehabilitación neuropsicológica, es plausible pensar que las mejoras postratamiento observadas en el grupo experimental puedan explicarse por un efecto aprendizaje (fruto de la práctica o la exposición repetida a las pruebas administradas). Sin embargo, este no parece ser el caso. En un estudio previo realizado por nuestro equipo, cuya muestra estaba formada por una parte de los pacientes incluidos en este estudio, se corrigieron las puntuaciones brutas para tratar de controlar el posible efecto de la práctica en la valoración postratamiento²³. Tras aplicar el factor correctivo, continuaron observándose

diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la valoración pre y postratamiento, sugiriendo que los cambios no se explican por un efecto práctica. Respecto al grupo control, no puede descartarse que exista un efecto práctico que explique las variaciones observadas entre las diferentes valoraciones.

Con relación a las características de la muestra, hay que destacar tres aspectos relevantes. En primer lugar, prácticamente todos los pacientes se infectaron por SARS-CoV-2 en el año 2020; concretamente el 96,7% (n=119). Considerando las variantes que en esos momentos circulaban en territorio español, se infectaron de alguna de las primeras variantes del virus, como la 19A, 19B, 20A, 20B, 20C, 20D, 20E (EU1), 20G, 20H (Beta, V2), 20I (Alpha, V1) o 20J (Gamma, V3)⁴⁴. La aparición de la variante alfa (mayoritaria durante la primera mitad de 2021) y la variante delta (mayoritaria en la segunda mitad de 2021)⁴⁵, junto a la vacunación masiva de la población en ese mismo año, hace difícil determinar cómo pueden afectar estas variantes del SARS-CoV-2 al funcionamiento cognitivo. Partiendo de la hipótesis de trabajo descrita en un párrafo anterior, es factible que, nuevamente, la rehabilitación neuropsicológica sea una herramienta útil en aquellos casos que presenten alteraciones cognitivo-emocionales. En segundo lugar, la muestra estudiada incluye adultos mayores (≥ 60 años). Es posible que la afectación cognitiva hallada en estos pacientes pueda explicarse por la presencia de otros procesos neurodegenerativos, y no solo por el síndrome post-COVID-19. De este modo, la rehabilitación neuropsicológica podría no ser tan efectiva en adultos mayores por causas asociadas al proceso de envejecimiento (ya sea normal o patológico). Por último, no hemos recogido información sobre el estado físico y respiratorio de los pacientes. Probablemente la coocurrencia de alteraciones cognitivo-emocionales y dificultades físicas o respiratorias explique por qué algunos pacientes no se han incorporado a su puesto de trabajo, así como la presencia de dificultades en su vida diaria.

En conclusión, la rehabilitación neuropsicológica es una herramienta eficaz para tratar las alteraciones cognitivo-emocionales derivadas del síndrome post-COVID-19. Aun así, seis meses después de finalizar el tratamiento, no todos los pacientes han recuperado la capacidad funcional pre-COVID-19.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Guttmann, NeuroPersonalTrainer® es en parte propiedad de Institut Guttmann. García-Molina, Sánchez-Carrión y Rodríguez-Rajo han participado en su desarrollo.

Bibliografía

- Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46:2235–40, <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>.
- Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9:100163, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>.
- Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2:fcaa205, <http://dx.doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>.
- Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020;129:98–102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>.
- Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Buenocastellano C, Fridman C, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: Implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34:420–33, <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000713>.
- Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mulè G, et al. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan. *Italy. J Med Virol*. 2021;93:1175–9, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26459>.
- Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021;16:e0246590, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
- Wahlgren C, Divanoglou A, Larsson M, Nilsson E, Östholm Balkhed Å, Niward K, et al. Rehabilitation needs following COVID-19: Five-month post-discharge clinical follow-up of individuals with concerning self-reported symptoms. *Eclinicalmedicine*. 2022 Jan;43:101219, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101219>.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [consultado 28 May 2022] Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition); 2021.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19 [consultado 28 May 2022] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/>; 2022.
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *Eclinicalmedicine*. 2021;38:101019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81:e4–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
- Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, Murad MH, Breeher L, Miller S, et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *May Clin Proc*. 2021;96:1782–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>.
- Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med*. 2021;16:5913, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10245913>.
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93–135, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.
- Delgado-Alonso C, Valles-Salgado M, Delgado-Álvarez A, Yus M, Gómez-Ruiz N, Jorquera M, et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *J Psychiatr Res*. 2022;150:40–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033>.
- García-Sánchez C, Calabria M, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. *Brain Behav*. 2022;12:e2508, <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.2508>.
- Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F, et al. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci*. 2021;11:235, <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020235>.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–32, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
- Albu S, Rivas Zozaya N, Murillo N, García-Molina A, Figueroa Chacón CA, Kumru H. Multidisciplinary outpatient rehabilitation of physical and neurological sequelae and persistent symptoms of covid-19: A prospective, observational cohort study. *Disabil Rehabil*. 2021;1–8, <http://dx.doi.org/10.1080/09638288.2021.1977398>.
- Gonzalez-Gerez JJ, Saavedra-Hernandez M, Anarte-Lazo E, Bernal-Utrera C, Perez-Ale M, Rodriguez-Blanco C. Short-Term Effects of a Respiratory Telerehabilitation Program in Confined COVID-19 Patients in the Acute Phase: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:7511, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18147511>.
- Stavrou VT, Tourlakopoulos KN, Vavougiou GD, Papayianni E, Kiribesi K, Maggoutas S, et al. Eight Weeks Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Previously Hospitalized of SARS-CoV-2 Infection. *J Pers Med*. 2021;11:806, <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11080806>.
- Udina C, Ars J, Morandi A, Vilaró J, Cáceres C, Inzitari M. Rehabilitation in adult post-COVID-19 patients in post-acute care with Therapeutic Exercise. *J Frailty Aging*. 2021;10:297–300, <http://dx.doi.org/10.14283/jfa.2021.1>.
- Patel R, Savrides I, Cahalan C, Doulatani G, O'Dell MW, Togliola J, et al. Cognitive impairment and functional change in COVID-19 patients undergoing inpatient rehabilitation. *Int J Rehabil Res*. 2021;44:285–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MRR.0000000000000483>.
- García-Molina A, Espiña-Bou M, Rodríguez-Rajo P, Sánchez-Carrión R, Enseñat-Cantallops A. Neuropsychological rehabilitation program for patients with post-COVID-19 syndrome: A clinical experience [Article in Spanish]. *Neurología*. 2021;36:565–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2021.03.008>.
- Bonizzato S, Ghiggia A, Ferraro F, Galante E. Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: Preliminary data of an observational study. *Neurol Sci*. 2022;43:51–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05653-w>.
- Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona. Barcelona: Masson; 1991.
- Wechsler D. WAIS-III. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1997.
- Wechsler D. WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III. Madrid: TEA; 1999.

31. Rey A. L. 'examen clinique en psychologie [Clinical tests in psychology]. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
32. Miranda J, Valencia R. English and Spanish Versions of a Memory Test: Word-Length Effects Versus Spoken-Duration Effects. *HJB*. 1997;19:171–81, <http://dx.doi.org/10.1177/07399863970192005>.
33. Artiola-Fortuny L, Hermsillo-Romo D, Heaton RK, Pardee RE. Manual de Normas y Procedimientos para la Batería Neuropsicológica en Español. Tucson. 1999.
34. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
35. Terol MC, López-Roig S, Rodríguez-Marín J, Martín-Aragón M, Pastor MA, Reig MT. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Estrés (HAD) en población española. *Ansiedad y Estrés*. 2007;13:163–76.
36. Solana J, Cáceres C, García-Molina A, Opisso E, Roig T, Tormos JM, et al. Improving brain injury cognitive rehabilitation by personalized telerehabilitation services: Guttman personal trainer. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015;19:124–31, <http://dx.doi.org/10.1109/JBHI.2014.2354537>.
37. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112:155–9, <http://dx.doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>.
38. Dominguez-Lara S. Magnitud del efecto, una guía rápida. *Educ Med*. 2018;19:251–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2017.07.002>.
39. Rogers JM, Foord R, Stolwyk RJ, Wong D, Wilson PH. General and Domain-Specific Effectiveness of Cognitive Remediation after Stroke: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2018;28:285–309, <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-018-9378-4>.
40. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, Rosenbaum A, Wethe JV, Langenbahn DM, et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100:1515–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2019.02.011>.
41. Sanchez-Luengos I, Balboa-Bandeira Y, Lucas-Jiménez O, Ojeda N, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N. Effectiveness of Cognitive Rehabilitation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11:429, <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11050429>.
42. Théron A, Pezzoli P, Abbas M, Howard A, Bowie CR, Guimond S. The Efficacy of Cognitive Remediation in Depression: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Affect Disord*. 2021;284:238–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.02.009>.
43. Vita A, Barlati S, Ceraso A, Nibbio G, Ariu C, Deste G, et al. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:848–58, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0620>.
44. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información científica-técnica: Información microbiológica y variantes [consultado 28 May 2022] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov//documentos.htm>; 2022.
45. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Evaluación rápida de riesgo: Variantes de SARS-CoV-2 en España: linaje BA.2 de Ómicron [consultado 28 May 2022] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/variantes.htm>; 2022.