

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



GRADO EN PSICOLOGÍA

2023-2024

Déficit Cognitivo en Adultos con Síndrome Post-COVID-19 e Hipotiroidismo
Cognitive Impairment on Adults With Post-COVID-19 Syndrome and Hypothyroidism
(Trabajo empírico)

Ainhoa Menéndez Señoráns

Oviedo, junio 2024

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DEL TRABAJO FIN DE GRADO

(De acuerdo con lo establecido en el artículo 8.3 del Acuerdo de 5 de marzo de 2020, del Consejo de Gobierno de la Universidad de Oviedo, por el que se aprueba el Reglamento sobre la asignatura Trabajo Fin de Grado de la Universidad de Oviedo)

D/Dña. Ainhoa Menéndez Señoráns, estudiante del Grado en Psicología de la Facultad de Psicología,

DECLARO QUE:

El Trabajo Fin de Grado titulado: “Déficit cognitivo en adultos con síndrome post-COVID-19 e hipotiroidismo” que presento para su exposición y defensa, es original y he citado debidamente todas las fuentes de información utilizadas, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía.

En Oviedo, a 10 de junio de 2024

Firmado: Ainhoa Menéndez Señoráns

Resumen

Antecedentes. El síndrome post-COVID-19 (SPC) provoca déficits en muchas funciones cognitivas, principalmente atención y funciones ejecutivas, mientras que el hipotiroidismo se ha asociado a problemas de memoria. Este estudio trata de averiguar si el hipotiroidismo previo empeora los déficits cognitivos del SPC. **Método.** 32 participantes, divididos en cuatro grupos emparejados por edad y nivel educativo (control, con hipotiroidismo, con SPC, con ambas condiciones), realizaron una batería de pruebas neuropsicológicas. **Resultados.** No hubo diferencias entre los grupos con y sin hipotiroidismo, pero sí entre los grupos con y sin SPC en velocidad de procesamiento, atención y memoria verbal. El grupo con solo SPC presentó déficits en velocidad de procesamiento, inhibición, memoria verbal y atención. El grupo con ambas condiciones presentó un mayor número de déficits en las mismas funciones cognitivas y, además, en funciones ejecutivas. **Conclusiones.** El rendimiento cognitivo en pacientes con ambas condiciones, SPC e hipotiroidismo, es menor que en pacientes con una sola condición, aunque las diferencias se deben mayoritariamente al SPC.

Palabras clave. Síndrome post-COVID-19, hipotiroidismo, déficit cognitivo.

Abstract

Background. Post-COVID-19 syndrome (PCS) causes cognitive impairment in many different domains, mainly attention and executive function, while hypothyroidism has been associated with memory problems. This study attempts to figure out whether pre-existing hypothyroidism worsens cognitive symptoms of PCS. **Method.** 32 participants, divided in four groups, matched by age and education level, according to whether they have hypothyroidism, PCS, both, or none of the conditions, were evaluated with a battery of neuropsychological tests. **Results.** There were no differences between the groups with and without hypothyroidism, but there were differences between the groups with and without PCS in processing speed, attention and verbal memory. The group with only PCS showed deficits in processing speed, inhibition, verbal memory and attention. The group with both conditions showed a bigger number of deficits in the same cognitive domains, and also in executive function. **Conclusions.** The performance on cognitive tests of patients with both PCS and hypothyroidism was lower than that of patients with only one of the conditions, although the differences are due to PCS.

Keywords. Post-COVID-19 syndrome, hypothyroidism, cognitive impairment.

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2, cuyos síntomas típicamente desaparecen al cabo de dos semanas. No obstante, algunas personas presentan una variedad de síntomas meses después de la infección, lo que se ha denominado síndrome post-COVID-19 (SPC). Debido a la gran variabilidad de manifestaciones, el SPC ha recibido diversos nombres, como COVID crónico, COVID persistente, o *long COVID* en inglés (Callard y Perego, 2021); y definiciones muy variadas, especialmente en función del transcurso de los síntomas. Se han sugerido clasificaciones discretas a partir de las 5, 12 y 24 semanas (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021), pero también se ha observado un continuo entre los síntomas previos y posteriores a las 12 semanas (Jennings et al., 2021). Según la Organización Mundial de la Salud, la condición post-COVID-19 ocurre en individuos con historia de infección por SARS-CoV-2 confirmada o probable, 3 meses después del inicio de COVID-19 con síntomas que duran al menos 2 meses y no se pueden explicar por otro diagnóstico. Los síntomas comunes son fatiga, dificultad para respirar y disfunción cognitiva, entre otros, y por lo general tienen un impacto en el funcionamiento diario. Los síntomas pueden aparecer después de la recuperación o persistir desde el episodio agudo de COVID, y pueden reincidir o fluctuar en el tiempo (World Health Organization, 2021). La prevalencia de SPC se encuentra entre un 6,6 y un 10,3% (Hastie et al., 2023), y las mujeres tienen un mayor riesgo de presentar síntomas de SPC (Ceban et al., 2022).

Uno de los síntomas más comunes es la fatiga, presente en aproximadamente un tercio de las personas que han pasado por la COVID-19 (Ceban et al., 2022; Rogers et al., 2021), y en el 87,3% de pacientes con SPC (Ruzicka et al., 2024). Junto a la fatiga, los déficits cognitivos, con una prevalencia del 22% (Ceban et al., 2022), se encuentran entre los síntomas más discapacitantes (Delgado-Alonso, Cuevas et al., 2022). Otros síntomas habituales son la dificultad para respirar o disnea, problemas de sueño, dolores de cabeza y trastornos del olfato y del gusto (Abdel-Gawad et al., 2022; Graham et al., 2021; Rogers et al., 2021).

Una gran cantidad de pacientes con SPC presentan quejas subjetivas de niebla mental, confusión, problemas de memoria y otros déficits cognitivos (Ceban et al., 2022; Damiano et al., 2022; Davis et al., 2023; Graham et al., 2021; Joli et al., 2022), así como síntomas de depresión y ansiedad (Joli et al., 2022; Rogers et al., 2021; Ruzicka et al., 2024). En algunos estudios, los síntomas psiquiátricos correlacionan con

las quejas cognitivas (Almeria et al., 2020), por lo que podrían estar contribuyendo a los síntomas cognitivos (Bertuccelli et al., 2022). Otros no encuentran correlación entre los síntomas cognitivos y depresión o ansiedad (Damiano et al., 2022; Delgado-Alonso, Valles-Salgado et al., 2022; Taquet et al., 2022).

La proporción de pacientes con SPC con al menos una función cognitiva alterada se encuentra entre el 41% y el 85% (Herrera et al., 2023; Matias-Guiu et al., 2023). La función más afectada es la atención, junto a las funciones ejecutivas, principalmente la memoria de trabajo (Damiano et al., 2022; Graham et al., 2021; Herrera et al., 2023). También se encuentran alteradas la velocidad de procesamiento (Matias-Guiu et al., 2023; Perrottelli et al., 2022) y la memoria (Almeria et al., 2020; Perrottelli et al., 2022), en particular el aprendizaje verbal y el recuerdo demorado (Bertuccelli et al., 2022; García-Sánchez et al., 2022). De forma más esporádica, se encuentran afectados el lenguaje (Almeria et al., 2020) y el procesamiento visoespacial (Delgado-Alonso, Valles-Salgado et al., 2022). Algunos estudios solo observaron déficits en atención (Ruzicka et al., 2024) o en las habilidades visoespaciales (de Paula et al., 2023). En conjunto, los déficits cognitivos más comunes en SPC son compatibles con un síndrome disejecutivo leve (Bertuccelli et al., 2022).

Existen varias explicaciones posibles para los síntomas neurológicos y cognitivos del SPC. En primer lugar, existe la hipótesis de la presencia del virus en el sistema nervioso central, posiblemente a través de neuronas periféricas de la vía olfatoria (Martínez Hernández y Velasco Fargas, 2020). En segundo lugar, una respuesta de inflamación sistémica podría afectar al sistema nervioso central, ya que se han encontrado niveles altos de citoquinas en pacientes con COVID-19 (Ong et al., 2021). Otras posibles explicaciones incluyen cambios en la microbiota, una respuesta autoinmune, daño por hipoxia cerebral o una disfunción neurológica en el tronco encefálico (Davis et al., 2023). En muchos casos, podría tratarse de una combinación de estas posibles causas, y todas ellas pueden dar lugar a síntomas neurológicos.

La alteración del sistema nervioso central en el SPC podría tener un impacto negativo en otras enfermedades. Se ha observado una mayor afectación de los nervios del cráneo en pacientes con síndrome de Guillain-Barré durante la pandemia de COVID-19 (López-Hernández et al., 2021), y aparición o intensificación de síntomas

motores y no motores en personas con enfermedad de Parkinson y COVID-19 (Brown et al., 2020).

El hipotiroidismo, por otra parte, es una deficiencia de la hormona tiroides, que resulta en síntomas físicos, alteraciones del ánimo y síntomas cognitivos. Se considera hipotiroidismo clínico cuando los niveles de hormona estimulante de la tiroides son elevados, pero los de tiroxina son bajos, mientras que en el hipotiroidismo subclínico los niveles de tiroxina son normales. En hipotiroidismo clínico se han observado déficits de memoria (Correia et al., 2009; Miller et al., 2007) y también, aunque en menor grado, de atención (Wekking et al., 2005). Algunos estudios informan de déficits en funciones ejecutivas como la memoria de trabajo (Beydoun et al., 2015), pero otros no encuentran diferencias con controles sanos (Miller et al., 2007). En hipotiroidismo subclínico, la mayoría de estudios no encuentran déficits significativos (Juárez-Cedillo et al., 2017; van Vliet et al., 2021), aunque algunos han observado déficits leves en memoria y funciones ejecutivas (Beydoun et al., 2015; Samuels, 2014; Yin et al., 2021; Zhu et al., 2006).

La relación entre COVID-19 e hipotiroidismo no está clara. Se han observado más diagnósticos de hipotiroidismo después de la pandemia de COVID-19 (Burekovic et al., 2022), y algunos estudios han encontrado enfermedades de la tiroides, entre ellas hipotiroidismo, como secuela de COVID-19 (Naguib, 2022; Rosetti et al., 2022). No obstante, ningún estudio ha examinado la interacción de los déficits cognitivos de hipotiroidismo y de SPC.

Los síntomas cognitivos de SPC incluyen principalmente déficits en atención y funciones ejecutivas, mientras que el hipotiroidismo afecta a la memoria y, en menor grado, a las funciones ejecutivas y a la atención. Por tanto, es probable que las puntuaciones en tareas que miden estas funciones cognitivas sean más altas en pacientes con hipotiroidismo que en pacientes con SPC, y que sean más bajas en pacientes que tienen tanto hipotiroidismo como SPC. El objetivo general de este estudio es explorar el rendimiento cognitivo en pacientes con SPC, con hipotiroidismo y con ambas condiciones, y averiguar si la presencia de hipotiroidismo tiene un efecto en los síntomas cognitivos del SPC. Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Detectar diferencias en el rendimiento cognitivo de pacientes a) con y sin hipotiroidismo y b) con y sin SPC.
2. Comparar el rendimiento cognitivo de pacientes con SPC, hipotiroidismo y ambas condiciones.
3. Examinar los perfiles cognitivos de pacientes con SPC, hipotiroidismo y ambas condiciones.

Método

Participantes

Se realizó un estudio *ex post facto* prospectivo con dos variables independientes, la presencia de SPC y la presencia de hipotiroidismo, con una muestra total de 32 participantes, divididos en cuatro grupos de 8:

1. Grupo de control sin SPC ni hipotiroidismo.
2. Grupo H de pacientes sin SPC con hipotiroidismo.
3. Grupo C de pacientes con SPC sin hipotiroidismo.
4. Grupo CH de pacientes con SPC e hipotiroidismo.

Para seleccionar los participantes de los grupos C y CH se partió de una muestra de 202 participantes con diagnóstico o sospecha de SPC. De esta muestra, 22 participantes tenían hipotiroidismo además de SPC (10,89%). A partir de estos 22 pacientes se seleccionaron el resto de los grupos, emparejados por edad y nivel educativo.

La intención fue completar todos los grupos hasta igualar el número de participantes con SPC e hipotiroidismo, pero no ha sido posible para este trabajo, debido a dificultades en la disponibilidad de participantes con solo hipotiroidismo. Los grupos C y CH se seleccionaron manualmente desde la muestra inicial de 202 participantes, mientras que el grupo control se seleccionó de una muestra de 50 sujetos. El grupo H se completó posteriormente por muestreo de conveniencia.

La edad media de los 32 participantes fue de 51,5 años (DT = 6,289), con un rango de edades entre 38 y 64. El nivel educativo medio fue de 15 años (DT = 1,967), con un mínimo de 12 y un máximo de 18 años de escolarización. El 100% de los participantes fueron mujeres. Las medias y desviaciones típicas de cada grupo se

presentan en la Tabla 1. Debido a no poder asumir una distribución normal para los datos de edad y nivel educativo, se realizaron pruebas U de Mann Whitney para comprobar que no existen diferencias entre los grupos en cuanto a edad (valor máximo de $U = 33,5$; $p = 0,92$) y nivel educativo (valor máximo de $U = 34$; $p = 0,86$).

Tabla 1

Edad y años de escolarización medios de cada grupo

Variable	Grupo control	Grupo H	Grupo C	Grupo CH
Edad	51,50 (4,72)	51,50 (7,15)	51,50 (7,33)	51,50 (6,93)
Años de escolarización	15,00 (2,62)	15,00 (1,85)	15,00 (1,85)	15,00 (1,85)

Nota. Las desviaciones típicas se encuentran entre paréntesis.

Los criterios de inclusión para los grupos C y CH fueron: tener un diagnóstico confirmado de COVID-19 o RT-PCR (u otro test diagnóstico) positiva al menos 4 meses anterior a la participación en el estudio; tener síntomas indicativos de SPC y tener un diagnóstico confirmado o estar en proceso de obtenerlo; y presentar quejas neurológicas que aparecieron durante o después de la infección de SARS-CoV-2. Los criterios de exclusión para todos los grupos fueron: tener menos de 18 años o más de 65; sufrir daño cerebral, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes (a excepción de hipotiroidismo) o psiquiátricas que puedan llevar a síntomas cognitivos; y tener un historial de abuso de drogas o alcohol.

Instrumentos de medida

Para medir las distintas variables cognitivas, se utilizó un protocolo de evaluación neuropsicológica diseñado para este estudio, que incluyó las siguientes tareas:

- Test Breve de Atención (BTA, Schretlen et al., 1996), para medir la atención
- test de span verbal de dígitos directos e inversos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-IV (WAIS-IV, Wechsler, 2008), para medir la atención y la memoria de trabajo
- Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC, Benedet y Alejandre, 2014), del que se incluyen todas las medidas: TAVEC A (fase

de aprendizaje), TAVEC B (lista de interferencia), TAVEC RIL (recuerdo inmediato libre), TAVEC RIC (recuerdo inmediato con claves), TAVEC RDL (recuerdo demorado libre), TAVEC RDC (recuerdo inmediato con claves) y TAVEC reconocimiento; para medir el aprendizaje y la memoria verbal

- Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO, Rey, 1959), de la que se incluyen las medidas de copia, tiempo de copia, recuerdo inmediato y recuerdo demorado; para medir el procesamiento visoespacial y la memoria visual
- Test de Colores y Palabras de Stroop (Golden y Freshwater, 1978), para medir la velocidad de procesamiento y la inhibición
- Matrices de Razonamiento del WAIS-IV (Wechsler, 2008), para medir el razonamiento
- tareas de fluidez verbal fonológica (palabras que empiezan por “p”), semántica (animales), de acciones (verbos) y excluyente (palabras sin “e”); para medir el lenguaje y las funciones ejecutivas
- tareas de la Batería para la Evaluación de los Trastornos Afásicos (BETA, Cuetos y González-Nosti, 2009): denominación de objetos, denominación de acciones, lectura de palabras y pseudopalabras, emparejamiento de sinónimos, emparejamiento definición-palabra, y denominación a definición; para medir el lenguaje
- tareas de escritura de palabras y de pseudopalabras, elaboradas *ad hoc* para el estudio, en las que se manipuló la regularidad de las palabras y se controló la frecuencia (ver Apéndice A); para medir el lenguaje

Procedimiento

Antes de realizar la evaluación neuropsicológica, los participantes completaron un cuestionario para proporcionar información sobre sus datos sociodemográficos, historial médico y, en el caso de los participantes con SPC, quejas subjetivas clínicas y cognitivas. También firmaron un consentimiento informado previamente a la evaluación, disponible en el Apéndice B. El estudio ha sido aprobado por el Comité de ética del Principado de Asturias (código CEImPA 2021.487).

Las evaluaciones neuropsicológicas fueron realizadas entre septiembre de 2021 y noviembre de 2022, por un equipo compuesto por dos profesoras de la Universidad de Oviedo, 3 alumnos de doctorado y 11 estudiantes de último año de carrera, todos ellos entrenados en la aplicación y corrección de las tareas que conforman el protocolo. Debido a la situación de la pandemia y las restricciones impuestas por el gobierno durante el tiempo en el que se recogieron los datos, las evaluaciones fueron realizadas en línea utilizando Zoom o Microsoft Teams. Para las tareas que no se pueden realizar por medio oral, como la FCRO, el test de Stroop, las Matrices del WAIS-IV o las tareas de lenguaje del BETA, se preparó una presentación con cada una de las tareas escaneada con alta calidad. Para facilitar la corrección, las evaluaciones se grabaron con el consentimiento de los participantes.

Las evaluaciones se realizaron en 1 sesión, de unos 90-120 minutos, con posibilidad de descanso antes de las tareas de lenguaje para evitar fatiga. También se dio la opción a los participantes de realizar las tareas de lenguaje en otra sesión.

El orden de administración de las tareas fue siempre el mismo, a excepción del grupo de control, que no realizó las tareas de span verbal de dígitos, TAVEC, FCRO y Matrices, ya que estas cuentan con baremos propios o del proyecto NEURONORMA para la población española (Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda et al., 2009; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena et al., 2009; Tamayo et al., 2012). Algunos participantes del grupo H realizaron estas tareas en otra sesión, al haber formado parte del grupo de controles de la muestra inicial.

Análisis de datos

Las puntuaciones directas obtenidas en las tareas fueron transformadas a puntuaciones estandarizadas para población española con el proyecto NEURONORMA, ajustadas según la edad y nivel educativo. Las puntuaciones en span de dígitos, FCRO, STROOP, Matrices y fluidez verbal se transformaron a puntuaciones escalares ($M = 10$, $DT = 3$); las puntuaciones del TAVEC se transformaron a puntuaciones Z ($M = 0$; $DT = 1$); y las puntuaciones del BTA se transformaron en puntuaciones centiles utilizando los datos normativos de Argentina, ya que no existen datos normativos para el BTA en España y Argentina tiene las características sociodemográficas más similares a las de nuestro país de entre los países de Latinoamérica con datos normativos del BTA. Las

puntuaciones en las tareas de lenguaje se mantuvieron en puntuaciones directas. Se consideró como déficit obtener una puntuación escalar igual o inferior a 7, una puntuación Z igual o inferior a -1, o una puntuación centil igual o inferior a 15. También se consideraron patológicas puntuaciones iguales o inferiores a 22 en denominación de objetos, 19 en denominación de acciones, 30 en lectura de palabras, 25 en lectura de pseudopalabras, 24 en emparejamiento de sinónimos, 26 en emparejamiento definición-palabra, 24 en escritura de palabras, 6 en escritura de pseudopalabras y 21 en denominación a definición, según indican los baremos del BETA.

Los análisis de datos se realizaron con JASP 0.18.3.0. Por las características de la muestra y el tipo de variables, se realizaron análisis estadísticos no paramétricos: prueba U de Mann-Whitney con tamaño del efecto estimado por la correlación punto-biserial, prueba de Kruskal-Wallis con tamaño del efecto estimado por eta cuadrado (η^2 ; Tomczak y Tomczak, 2014) y prueba de comparaciones múltiples de Dunn con la corrección de Holm para el valor de p. Debido al gran número de correlaciones comprobadas, es posible que algunos de estos resultados se deban al azar, en especial si la significación es moderada y si solo se encuentran unas pocas puntuaciones significativas (Sainani, 2009).

Resultados

Comparaciones entre presencia y ausencia de hipotiroidismo

Para determinar si los grupos con hipotiroidismo (H y CH) tienen un rendimiento distinto en las tareas que los grupos sin hipotiroidismo (C y control), se han realizado pruebas U de Mann-Whitney para cada tarea. Las medias, desviaciones típicas y resultados de la U de Mann-Whitney se encuentran recogidos en el Apéndice C. El tamaño del efecto se ha medido con la correlación punto-biserial (r_{pb}), aunque su desviación típica oscila entre 0,20 y 0,27. No existen diferencias entre los grupos con y sin hipotiroidismo en la mayoría de las tareas. Las únicas diferencias se encuentran en las puntuaciones directas del BTA ($M_{\text{con hipotiroidismo}} = 15,94$; $M_{\text{sin hipotiroidismo}} = 18,50$; $U = 183$; $p = 0,035$), con una correlación punto-biserial positiva moderada de 0,43 (cuanto más alto el rendimiento en BTA, mayor la probabilidad de que el sujeto pertenezca al grupo sin hipotiroidismo); y en el tiempo en la tarea de lectura de palabras (M_{con}

hipotiroidismo = 29,92; $M_{\text{sin hipotiroidismo}} = 20,81$; $U = 71$; $p = 0,033$), con una correlación punto-biserial negativa moderada de $-0,45$ (cuanto más alto el tiempo de lectura, más probable es que el sujeto pertenezca al grupo con hipotiroidismo).

Comparaciones entre presencia y ausencia de SPC

Para determinar si los grupos con SPC (C y CH) tienen un rendimiento distinto en las tareas que los grupos de control (H y control), se han realizado pruebas U de Mann-Whitney para cada tarea. Las medias, desviaciones típicas y resultados de la U de Mann-Whitney se presentan en la Tabla 2. El tamaño del efecto se ha medido con la correlación punto-biserial (r_{pb}), aunque su desviación típica oscila entre 0,20 y 0,27. Se observan diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) en las tareas de BTA, TAVEC A, todas las láminas del Stroop, la tarea de fluidez verbal fonológica, y el tiempo en las tareas de lectura de palabras y pseudopalabras. En todas ellas excepto los tiempos de lectura, la correlación punto-biserial es positiva y fuerte ($> 0,6$), lo que indica un mayor rendimiento en los sujetos de los grupos control y H que en los sujetos de los grupos C y CH. En los tiempos de las tareas de lectura, la correlación punto-biserial es fuerte pero negativa ($< -0,7$), de forma que los sujetos con SPC tardan más tiempo en realizar dichas tareas.

También se observan diferencias significativas con tamaño del efecto fuerte ($> 0,5$) en el span verbal de dígitos, excepto en las puntuaciones directas de la tarea de dígitos directos; en el resto de subpruebas del TAVEC, excepto la lista de interferencia y el recuerdo demorado con claves; en las medidas de recuerdo de la FCRO, excepto las puntuaciones directas del recuerdo inmediato; y el resto de las tareas de fluidez verbal, excepto las puntuaciones directas de la fluidez verbal excluyente. En las Matrices del WAIS-IV y el resto de tareas del lenguaje no se encontraron diferencias.

Tabla 2

Resultados de las pruebas U de Mann Whitney entre grupos con y sin SPC

Tarea	Con SPC		Sin SPC		U Mann-Whitney	p	r_{pb}
	M	DT	M	DT			
BTA ^a	15,38	4,38	19,06	1,57	217,0***	< 0,001	0,70
BTA ^b	49,69	32,27	85,00	19,75	222,0***	< 0,001	0,73
Dígitos directos ^a	5,06	1,06	5,75	0,89	93,5	0,063	0,46
Dígitos directos ^c	7,63	3,05	9,75	2,77	97,5*	0,039	0,52

Tarea	Con SPC		Sin SPC		U Mann-Whitney	p	r _{pb}
	M	DT	M	DT			
Dígitos inversos ^a	4,00	0,89	5,00	1,51	96,5*	0,042	0,51
Dígitos inversos ^c	8,75	2,91	11,88	4,22	102,5*	0,019	0,60
TAVEC A ^a	41,81	9,25	58,63	6,80	119,5***	< 0,001	0,87
TAVEC A ^d	-0,93	0,99	0,67	0,63	118,5***	< 0,001	0,85
TAVEC B ^a	4,94	1,34	6,50	2,62	87,0	0,162	0,36
TAVEC B ^d	-0,62	0,66	0,14	1,22	86,5	0,177	0,35
TAVEC RI libre ^a	9,25	2,89	13,50	2,33	112,5**	0,003	0,76
TAVEC RI libre ^d	-0,52	0,92	0,85	0,78	113,0**	0,003	0,77
TAVEC RI claves ^a	10,88	2,96	13,75	2,32	100,5*	0,026	0,57
TAVEC RI claves ^d	-0,27	1,01	0,80	0,82	104,5*	0,014	0,63
TAVEC RD libre ^a	9,50	3,69	13,75	2,32	108,5**	0,006	0,70
TAVEC RD libre ^d	-0,98	1,37	0,69	0,89	112,5**	0,003	0,76
TAVEC RD claves ^a	11,25	3,36	13,75	2,92	92,5	0,084	0,45
TAVEC RD claves ^d	-0,40	1,28	0,60	1,14	96,0	0,054	0,50
TAVEC reconocimiento ^a	0,90	0,08	0,97	0,04	108,5**	0,007	0,70
TAVEC reconocimiento ^d	-0,86	1,43	0,52	0,74	110,0**	0,005	0,72
FCRO RI ^a	17,47	5,80	22,50	3,46	87,5	0,081	0,46
FCRO RI ^c	9,33	2,06	11,75	2,44	92,5*	0,037	0,54
FCRO RD ^a	17,10	5,89	23,25	4,30	98,5*	0,014	0,64
FCRO RD ^c	9,07	2,15	11,75	1,98	99,5*	0,011	0,66
FCRO copia ^a	31,87	5,45	34,25	2,19	82,0	0,160	0,37
FCRO copia ^c	10,20	3,82	13,50	4,38	82,0	0,161	0,37
FCRO tiempo ^a	113,55	44,96	114,38	24,97	48,5	0,741	0,10
FCRO tiempo ^c	12,27	3,07	13,13	2,36	53,0	0,479	0,21
Stroop palabra ^a	71,73	17,44	107,44	19,56	223,0***	< 0,001	0,86
Stroop palabra ^c	4,80	2,46	10,00	3,93	209,5***	< 0,001	0,75
Stroop color ^a	54,93	15,04	78,31	9,26	221,5***	< 0,001	0,85
Stroop color ^c	6,53	2,83	11,06	2,62	211,0***	< 0,001	0,76
Stroop palabra-color ^a	30,07	8,66	49,63	10,18	230,0***	< 0,001	0,92
Stroop palabra-color ^c	6,53	2,92	11,69	2,63	218,5***	< 0,001	0,82
Stroop interferencia	-0,90	6,83	5,85	8,69	171,0*	0,045	0,43
Matrices ^a	14,63	3,54	17,75	2,96	92,5	0,083	0,45
Matrices ^c	9,38	2,00	11,13	2,59	85,5	0,191	0,34
Fluidez verbal fonológica ^a	15,13	3,28	20,06	3,99	216,0***	< 0,001	0,69
Fluidez verbal fonológica ^c	9,19	1,68	11,44	2,13	205,0**	0,004	0,60
Fluidez verbal excluyente ^a	13,13	3,76	16,06	3,02	189,5*	0,021	0,48
Fluidez verbal excluyente ^c	9,88	2,22	12,00	1,67	196,5**	0,009	0,54
Fluidez verbal semántica ^a	20,38	4,29	25,19	4,89	198,5**	0,008	0,55

Tarea	Con SPC		Sin SPC		U Mann-Whitney	p	r _{pb}
	M	DT	M	DT			
Fluidez verbal semántica ^c	8,56	2,42	11,19	2,29	205,0**	0,003	0,60
Fluidez verbal acciones	18,13	3,88	24,63	5,20	213,0**	0,001	0,66
Denominación objetos	28,19	1,42	28,88	1,15	164,5	0,158	0,29
Denominación acciones	27,25	1,77	26,75	2,35	113,0	0,580	-0,12
Lectura palabras	31,94	0,25	31,88	0,50	127,5	1,000	0,00
Tiempo lectura palabras	32,05	13,48	18,69	6,42	35,5***	< 0,001	-0,72
Lectura pseudopalabras	29,44	1,71	29,69	0,60	126,5	0,962	-0,01
Tiempo lectura pseudopalabras	43,57	27,40	23,56	6,30	29,5***	< 0,001	-0,77
Emparejamiento de sinónimos	29,81	0,40	29,69	0,60	118,5	0,637	-0,07
Emparejamiento a definición	29,69	0,60	29,63	0,62	120,5	0,737	-0,06
Escritura palabras	27,86	2,83	29,14	1,29	125,0	0,196	0,28
Escritura pseudopalabras	8,43	2,03	9,21	1,85	119,5	0,326	0,22
Denominación a definición	28,44	1,32	28,81	1,94	163,5	0,168	0,28

Nota. SPC = síndrome post-COVID-19. BTA = Test Breve de Atención. TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. FCRO = Figura Compleja de Rey-Osterrieth. RI = recuerdo inmediato. RD = recuerdo demorado.

^a Puntuaciones directas. ^b Puntuaciones centiles. ^c Puntuaciones escalares. ^d Puntuaciones Z.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$.

Comparaciones entre los cuatro grupos

Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis, presentados en la Tabla 3, demuestran diferencias significativas con un tamaño del efecto grande ($\eta^2 > 0,14$) entre los grupos en el BTA, todas las subpruebas del TAVEC excepto la lista de interferencia, el recuerdo demorado de la FCRO, todas las láminas del Stroop excepto la medida de interferencia, las tareas de fluidez verbal fonológica, semántica (puntuaciones escalares) y de acciones (puntuaciones directas), y el tiempo en las tareas de lectura de palabras y pseudopalabras. De estas diferencias, alcanzan una significación muy elevada ($p < 0,001$) las puntuaciones directas del BTA y la lámina de palabras del Stroop, ambas

puntuaciones de la lámina palabra-color del Stroop, y los tiempos de lectura de palabras y pseudopalabras.

En las comparaciones *post hoc*, se observan diferencias entre el grupo control y el grupo CH en las siguientes tareas: BTA, todas las láminas del Stroop, fluidez verbal fonológica, fluidez verbal de acciones y tiempos de lectura de palabras y pseudopalabras. El grupo control también presenta diferencias con el grupo C en todas las puntuaciones directas del Stroop y las puntuaciones escalares de la lámina de colores del Stroop, así como en las puntuaciones directas de la fluidez verbal fonológica. En todas las tareas donde hay diferencias, el grupo de control tiene un mayor rendimiento que los grupos CH y C. Entre el grupo control y el grupo H, solo existen diferencias en las puntuaciones de la lámina de colores del Stroop.

El grupo H presenta diferencias con el grupo CH en las siguientes tareas: puntuaciones centiles del BTA, puntuaciones escalares del span verbal de dígitos directos e inversos, todas las subpruebas del TAVEC excepto la lista de interferencia, puntuaciones escalares del recuerdo inmediato de la FRCO, puntuaciones directas del recuerdo demorado de la FCRO, puntuaciones directas de todas las láminas del Stroop y puntuaciones escalares de la lámina palabra-color del Stroop. También hay diferencias con el grupo C en el aprendizaje total del TAVEC, la lámina de colores del Stroop y las puntuaciones directas de la lámina palabra-color del Stroop. En todas las tareas donde hay diferencias, el grupo H presenta un mayor rendimiento que los grupos CH y C.

Entre los grupos C y CH, las únicas diferencias se dan en las puntuaciones Z del recuerdo demorado con claves del TAVEC, donde el grupo C obtuvo una puntuación mayor que el grupo CH, y el tiempo de lectura de pseudopalabras, donde el grupo CH tardó más tiempo que el grupo C.

Tabla 3

Resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para las comparaciones entre todos los grupos

Tarea	Kruskal-Wallis			Medias de grupo			
	H	p	eta	control	H	C	CH
BTA ^a	16,33 ^{***}	< 0,001	0,48	19,75 _a	18,38	17,25	13,50 _a
BTA ^b	15,91 ^{**}	0,001	0,46	91,25 _a	78,75 _b	63,13	36,25 _{ab}
Dígitos directos ^a	4,69	0,096	0,13	–	5,75	5,38	4,75

Tarea	Kruskal-Wallis			control	Medias de grupo		
	H	p	eta		H	C	CH
Dígitos directos ^c	5,86	0,053	0,18	–	9,75 _a	8,50	6,75 _a
Dígitos inversos ^a	5,24	0,073	0,15	–	5,00	4,25	3,75
Dígitos inversos ^c	7,50*	0,023	0,26	–	11,88 _a	9,63	7,88 _a
TAVEC A ^a	11,61**	0,003	0,46	–	58,63 _{ab}	43,25 _a	40,38 _b
TAVEC A ^d	11,17**	0,004	0,44	–	0,67 _{ab}	–0,81 _a	–1,04 _b
TAVEC B ^a	2,05	0,359	0,00	–	6,50	5,00	4,88
TAVEC B ^d	1,93	0,381	0,00	–	0,14	–0,57	–0,67
TAVEC RI libre ^a	11,97**	0,003	0,48	–	13,50 _a	10,75	7,75 _a
TAVEC RI libre ^d	11,15**	0,004	0,44	–	0,85 _a	–0,10	–0,94 _a
TAVEC RI claves ^a	6,81*	0,033	0,23	–	13,75 _a	11,88	9,88 _a
TAVEC RI claves ^d	8,32*	0,016	0,30	–	0,80 _a	0,14	–0,67 _a
TAVEC RD libre ^a	10,64**	0,005	0,41	–	13,75 _a	11,38	7,63 _a
TAVEC RD libre ^d	11,90**	0,003	0,47	–	0,69 _a	–0,23	–1,74 _a
TAVEC RD claves ^a	7,15*	0,028	0,25	–	13,75 _a	13,13	9,38 _a
TAVEC RD claves ^d	9,13*	0,010	0,34	–	0,60 _a	0,37 _b	–1,17 _{ab}
TAVEC reconocimiento ^a	10,31**	0,006	0,40	–	0,97 _a	0,94	0,86 _a
TAVEC reconocimiento ^d	11,34**	0,003	0,45	–	0,52 _a	–0,12	–1,60 _a
FCRO RI ^a	3,18	0,204	0,06	–	22,50	17,38	17,57
FCRO RI ^c	4,51	0,105	0,13	–	11,75	9,25	9,43
FCRO RD ^a	6,77*	0,034	0,24	–	23,25 _a	17,63	16,50 _a
FCRO RD ^c	7,08*	0,029	0,25	–	11,75 _a	9,38	8,71 _a
FCRO copia ^a	2,48	0,290	0,02	–	34,25	33,56	29,93
FCRO copia ^c	2,22	0,330	0,01	–	13,50	10,75	9,57
FCRO tiempo ^a	1,82	0,403	–0,01	–	114,38	102,71	132,50
FCRO tiempo ^c	2,94	0,230	0,06	–	13,13	13,29	10,50
Stroop palabra ^a	18,64***	< 0,001	0,58	114,00 _{ab}	100,88 _c	79,13 _a	63,29 _{bc}
Stroop palabra ^c	14,84**	0,002	0,44	11,00 _a	9,00	5,75	3,71 _a
Stroop color ^a	16,22**	0,001	0,49	80,38 _{ab}	76,25 _{cd}	56,75 _{ac}	52,86 _{bd}
Stroop color ^c	13,12**	0,004	0,38	11,38 _{ab}	10,75 _c	6,63 _{ac}	6,43 _b
Stroop palabra-color ^a	19,90***	< 0,001	0,63	50,38 _{ab}	48,88 _{cd}	33,63 _{ac}	26,00 _{bd}
Stroop palabra-color ^c	16,61***	< 0,001	0,50	11,63 _a	11,75 _b	7,88	5,00 _{ab}
Stroop interferencia	4,74	0,192	0,06	4,79	6,91	0,40	–2,39
Matrices ^a	3,56	0,169	0,07	–	17,75	15,25	14,00
Matrices ^c	2,06	0,357	0,00	–	11,13	9,75	9,00
Fluidez verbal fonológica ^a	12,44**	0,006	0,34	20,88 _{ab}	19,25	15,75 _a	14,50 _b
Fluidez verbal fonológica ^c	10,31*	0,016	0,26	11,88 _a	11,00	9,63	8,75 _a
Fluidez verbal excluyente ^a	5,85	0,119	0,10	15,88	16,25	13,63	12,63
Fluidez verbal excluyente ^c	7,26	0,064	0,15	12,00	12,00	10,25	9,50

Tarea	Kruskal-Wallis			control	Medias de grupo		
	H	p	eta		H	C	CH
Fluidez verbal semántica ^a	7,31	0,063	0,15	25,63	24,75	20,38	20,38
Fluidez verbal semántica ^c	9,02*	0,029	0,22	11,50	10,88	8,88	8,25
Fluidez verbal acciones	12,44**	0,006	0,34	25,88 _a	23,38	19,50	16,75 _a
Denominación objetos	3,45	0,327	0,02	29,13	28,63	28,38	28,00
Denominación acciones	3,27	0,352	0,01	27,75	25,75	27,50	27,00
Lectura palabras	2,07	0,558	-0,03	32,00	31,75	31,88	32,00
Tiempo lectura palabras	16,81***	< 0,001	0,49	15,88 _a	21,50	25,75	38,35 _a
Lectura pseudopalabras	0,23	0,973	-0,10	29,63	29,75	29,50	29,38
Tiempo lectura pseudopalabras	18,41***	< 0,001	0,55	22,00 _a	25,13	30,88 _b	56,27 _{ab}
Emparejamiento de sinónimos	0,60	0,898	-0,09	29,63	29,75	29,75	29,88
Emparejamiento a definición	1,31	0,726	-0,06	29,50	29,75	29,75	29,63
Escritura palabras	1,79	0,616	-0,05	29,13	29,17	27,88	27,83
Escritura pseudopalabras	3,90	0,272	0,04	8,50	10,17	8,25	8,67
Denominación a definición	1,99	0,574	-0,04	28,63	29,00	28,50	28,38

Nota. BTA = Test Breve de Atención. TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. FCRO = Figura Compleja de Rey-Osterrieth. RI = recuerdo inmediato. RD = recuerdo demorado. Las medias con los mismos subíndices en una fila indican una diferencia significativa entre ellas ($p < 0,05$) según la prueba *post hoc* de comparación múltiple de Dunn, con la corrección de Holm-Bonferroni. El grupo control no realizó las tareas de span de dígitos, TAVEC, FCRO ni Matrices.

^a Puntuaciones directas. ^b Puntuaciones centiles. ^c Puntuaciones escalares. ^d Puntuaciones Z.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$.

Perfiles cognitivos de los grupos

En el grupo CH (con SPC e hipotiroidismo), la mitad o más de los participantes presentaron un déficit en el span verbal de dígitos directos; las subpruebas A, RDL, RDC y reconocimiento del TAVEC; y todas las láminas del Stroop. En el grupo C (con SPC pero sin hipotiroidismo), las tareas en que esto ocurre son las láminas de palabras y palabra-color del Stroop. En los grupos control y H, sin SPC, ninguna tarea alcanza un

50% de participantes con déficit. Los porcentajes de participantes con déficit en cada tarea según su grupo se encuentran recogidos en la Tabla 4.

Para el análisis de los déficits cognitivos de los pacientes de cada grupo, se ha elegido como punto de corte un mínimo de 5 puntuaciones indicativas de déficit, para evitar incluir como participantes con déficit aquellos con alguna puntuación anormalmente baja, sin tratarse necesariamente de un déficit. En total, 12 de los 32 participantes (37,5%) presentaron 5 o más déficits en las tareas: 7 del grupo CH (87,5%), 4 del grupo C (50%), y 1 del grupo H (12,5%).

Tabla 4

Número y porcentaje de participantes con déficit en cada tarea

Tarea	Total		Grupo CH		Grupo C		Grupo H		Grupo control	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BTA	4	12,50	3	37,50	1	12,50	0	0,00	0	0,00
Dígitos directos	7	29,17	4	50,00	2	25,00	1	12,50	–	–
Dígitos inversos	5	20,83	3	37,50	1	12,50	1	12,50	–	–
TAVEC A	7	29,17	4	50,00	3	37,50	0	0,00	–	–
TAVEC B	8	33,33	3	37,50	3	37,50	2	25,00	–	–
TAVEC RI libre	4	16,67	3	37,50	1	12,50	0	0,00	–	–
TAVEC RI claves	3	12,50	2	25,00	1	12,50	0	0,00	–	–
TAVEC RD libre	9	37,50	6	75,00	2	25,00	1	12,50	–	–
TAVEC RD claves	5	20,83	4	50,00	0	0,00	1	12,50	–	–
TAVEC reconocimiento	6	25,00	4	50,00	2	25,00	0	0,00	–	–
FCRO RI	2	8,70	1	14,29	1	12,50	0	0,00	–	–
FCRO RD	3	13,04	2	28,57	1	12,50	0	0,00	–	–
FCRO copia	3	15,79	2	28,57	1	14,29	0	0,00	–	–
FCRO tiempo	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	–	–
Stroop palabra	17	54,84	7	100	6	75,00	3	37,50	1	12,50
Stroop color	11	35,48	4	57,14	6	75,00	1	12,50	0	0,00
Stroop palabra-color	8	25,81	4	57,14	3	37,50	1	12,50	0	0,00
Matrices	2	8,33	1	12,50	1	12,50	0	0,00	–	–
Fluidez verbal fonológica	3	9,38	1	12,50	1	12,50	1	12,50	0	0,00
Fluidez verbal excluyente	3	9,38	2	25,00	1	12,50	0	0,00	0	0,00

Tarea	Total		Grupo CH		Grupo C		Grupo H		Grupo control	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fluidez verbal semántica	3	9,38	1	12,50	1	12,50	1	12,50	0	0,00
Denominación objetos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Denominación acciones	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Lectura palabras	1	3,13	0	0,00	0	0,00	1	12,50	0	0,00
Lectura pseudopalabras	1	3,13	1	12,50	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Emparejamiento de sinónimos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Emparejamiento a definición	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Escritura palabras	2	7,14	1	16,67	1	12,50	0	0,00	0	0,00
Escritura pseudopalabras	4	14,29	2	33,33	1	12,50	0	0,00	1	12,50
Denominación a definición	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Nota. BTA = Test Breve de Atención. TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. FCRO = Figura Compleja de Rey-Osterrieth. RI = recuerdo inmediato. RD = recuerdo demorado. El grupo control no realizó las tareas de span de dígitos, TAVEC, FCRO ni Matrices.

Discusión

Dado que no ha habido ningún estudio donde se observe la influencia de la comorbilidad entre SPC e hipotiroidismo en el rendimiento cognitivo, el objetivo de este estudio fue analizar distintas funciones cognitivas en pacientes con SPC, hipotiroidismo o ambas condiciones.

Las comparaciones entre los cuatro grupos muestran diferencias claras en las pruebas que miden atención, velocidad de procesamiento y memoria verbal. También se observan diferencias en la memoria visual a largo plazo; en las tareas de fluidez verbal fonológica y de acciones, que además de lenguaje requieren un buen funcionamiento de las funciones ejecutivas; y en los tiempos de lectura de palabras y pseudopalabras, que también dependen de la velocidad de procesamiento.

El grupo CH presenta el mayor número de participantes con déficits, y se caracteriza por un perfil cognitivo de velocidad de procesamiento enlentecida y déficits en memoria verbal, inhibición y atención, acompañados ocasionalmente de déficits en

memoria visual y funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo y el razonamiento. En este grupo se observan peores puntuaciones que los controles en velocidad de procesamiento, inhibición y atención, pero no en razonamiento ni en lenguaje, lo que corrobora los déficits encontrados. Además de estas tres funciones cognitivas, con el grupo H también se observan diferencias en aprendizaje y memoria verbal, así como memoria visual a largo plazo y memoria de trabajo. Sin embargo, las diferencias que se encuentran con el grupo C en dos de las pruebas son esperables para el número de análisis realizados. Tomado en conjunto, los participantes con ambas condiciones tienen peor rendimiento que los que solo tienen hipotiroidismo, pero no que aquellos con solo SPC, por lo que los déficits se deben principalmente al SPC.

En el grupo C presentan déficits la mitad de los participantes, fundamentalmente en velocidad de procesamiento, inhibición y aprendizaje verbal, aunque también hay déficits esporádicos en atención, funciones ejecutivas, memoria verbal y memoria visual. Estos datos coinciden con los de las comparaciones entre los cuatro grupos, donde se observan peores puntuaciones que los controles y el grupo H en velocidad de procesamiento e inhibición, y que el grupo H en aprendizaje verbal.

En el grupo H, menos de la mitad de los participantes presentaron déficits, principalmente en velocidad de procesamiento. Se observaron puntuaciones indicativas de déficits aislados en aprendizaje y memoria verbal, atención y funciones ejecutivas, pero no se encontraron diferencias con el grupo de control.

Al comparar los dos grupos con SPC (C y CH) con los grupos sin SPC (H y control), se observan diferencias claras en la velocidad de procesamiento y la atención. Esto coincide con la mayoría de estudios previos, donde la atención se encuentra afectada por el SPC (Bertucelli et al., 2022; Damiano et al., 2022; Graham et al., 2021; Herrera et al., 2023) y la velocidad de procesamiento se ve enlentecida (Matias-Guiu et al., 2023; Perrottelli et al., 2022). En conjunto, los déficits en atención y velocidad de procesamiento podrían afectar al rendimiento en otras tareas.

Entre las funciones ejecutivas, se observan diferencias en la inhibición y posiblemente en la memoria de trabajo, aunque no en el razonamiento. Otros estudios han encontrado déficits en inhibición (Almeria et al., 2020; Delgado-Alonso, Valles-

Salgado et al., 2022; Matias-Guiu et al., 2023) y en memoria de trabajo (Almeria et al., 2020; Delgado-Alonso, Valles-Salgado et al., 2022; Graham et al., 2021).

Los pacientes con SPC presentan un peor rendimiento en memoria verbal, particularmente en aprendizaje verbal, como se ha observado en otros estudios (Bertucelli et al., 2022; García-Sánchez et al., 2022). Este déficit en el aprendizaje verbal podría influir negativamente en las tareas de memoria verbal, donde también se observan diferencias. Al contrario que en los estudios revisados por Bertucelli et al. (2022), se observaron diferencias no solo en la memoria a largo plazo, sino también a corto plazo. No se encontraron diferencias en el procesamiento visoespacial, contradiciendo a otros estudios (Delgado-Alonso, Valles-Salgado et al., 2022; de Paula et al., 2023), aunque la memoria visual presenta diferencias cercanas a la significación.

Al examinar las tareas de lenguaje, se observa un efecto techo en todas, con la excepción de las tareas de fluidez verbal y los tiempos de lectura de palabras y pseudopalabras, donde se observan las únicas diferencias entre participantes con y sin SPC. No hay muchos estudios que hayan evaluado el lenguaje, y suelen limitarse a utilizar tareas de fluidez verbal, especialmente semántica, y denominación de objetos. De ellos, algunos estudios no encuentran diferencias con baremos (Damiano et al., 2022) o controles (de Paula et al., 2023) en fluidez verbal; mientras que otros han encontrado algunos déficits, aunque en menos del 25% de los pacientes con SPC (Almeria et al., 2020; García-Sánchez et al., 2022).

Al comparar los dos grupos con hipotiroidismo (H y CH) con los grupos sin hipotiroidismo (C y control), solo se observan diferencias en dos de las puntuaciones, que es lo esperable para el número de comparaciones realizadas. Estos resultados contradicen la mayoría de estudios, que encuentran diferencias con controles en memoria verbal (Correia et al., 2009; Miller et al., 2007; Wekking et al., 2005), aunque un estudio difiere (Beydoun et al., 2015). No obstante, en el resto de funciones cognitivas, tan solo algunos estudios encontraron diferencias en memoria visual (Correia et al., 2009), atención (Wekking et al., 2005), funciones ejecutivas (Beydoun et al., 2015) o procesamiento visoespacial (Beydoun et al., 2015; Correia et al., 2009), cuando el resto de estudios no encontraron diferencias.

Tanto el número de tareas afectadas como los porcentajes de pacientes con déficit aumentan del grupo H al grupo C, y del grupo C al grupo CH. Estos resultados apoyan la hipótesis inicial, según la cual las funciones cognitivas se verán más afectadas en el grupo con ambas condiciones, seguido del grupo con solo SPC, mientras que el grupo con solo hipotiroidismo tendrá menos déficits. No obstante, los análisis comparando los grupos con y sin hipotiroidismo no encuentran diferencias significativas, por lo que no se puede confirmar la hipótesis.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es bajo para el número de grupos, por lo que los análisis realizados tienen bajo poder estadístico y podrían no detectar diferencias sutiles. En segundo lugar, la selección de participantes fue por muestreo de conveniencia y, en el caso de los grupos C y CH, con un posible sesgo de autoselección, por lo que la muestra podría no ser representativa de la población. En tercer lugar, no se recogieron datos sobre el tipo de hipotiroidismo (clínico o subclínico) de los participantes, ni sobre el tratamiento que utilizan, por lo que los grupos con hipotiroidismo podrían ser más heterogéneos de lo deseable. En cuarto lugar, todos los participantes fueron mujeres, lo que dificulta aún más la generalización de estos resultados. En quinto lugar, la mayoría de las tareas de lenguaje presentaron un efecto techo, por lo que es posible que no detecten déficits leves de lenguaje. Por último, la gran cantidad de análisis realizados implica que, estadísticamente, algunos resultados significativos se deberán al azar, lo que dificulta su interpretación.

Debido a la capacidad que tiene el SPC de afectar al sistema nervioso central, es posible que desenmascare o intensifique síntomas cognitivos en otras enfermedades. Futuras investigaciones en esta línea pueden solventar las limitaciones de este estudio, y esclarecer la relación entre SPC e hipotiroidismo para evaluar y tratar los síntomas cognitivos.

Conclusiones

Se analizó el rendimiento cognitivo en diversas tareas neuropsicológicas en cuatro grupos de participantes: control, solo hipotiroidismo, solo SPC y ambas condiciones.

Se encuentran diferencias en el rendimiento entre grupos en velocidad de procesamiento, atención, aprendizaje y memoria verbal; principalmente entre los grupos de control y ambas condiciones, y los grupos de hipotiroidismo y ambas condiciones.

Más de la mitad de pacientes con ambas condiciones presentaron un gran número de déficits, principalmente en velocidad de procesamiento, atención, aprendizaje y memoria verbal y funciones ejecutivas. La mitad de pacientes con SPC presentaron déficits cognitivos, sobre todo en velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal e inhibición. En los pacientes con hipotiroidismo hubo menos déficits, centrados en velocidad de procesamiento.

No hay diferencias claras en el rendimiento entre los pacientes con y sin hipotiroidismo; mientras que los pacientes con SPC presentan menores puntuaciones en velocidad de procesamiento, atención, aprendizaje y memoria verbal que los que no tienen SPC.

En conclusión, el rendimiento cognitivo es menor en pacientes con SPC e hipotiroidismo que solo una de ellas, aunque las diferencias significativas se deben al SPC.

Referencias

- Abdel-Gawad, M., Zaghloul, M. S., Abd-Elsalam, S., Hashem, M., Lashen, S. A., Mahros, A. M., Mohammed, A. Q., Hassan, A. M., Bekhit, A. N., Mohammed, W. y Alboraie, M. (2022). Post-COVID-19 syndrome clinical manifestations: A systematic review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 21(2), 115–120. <https://doi.org/10.2174/1871523021666220328115818>
- 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, 100163. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>
- Benedet, M. J. y Alejandre, M. Á. (2014). *TAVEC. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones.
- Bertuccelli, M., Ciringione, L., Rubega, M., Bisiacchi, P., Masiero, S. y Del Felice, A. (2022). Cognitive impairment in people with previous COVID-19 infection: A scoping review. *Cortex*, 154, 212–230. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.06.002>
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Rostant, O. S., Dore, G. A., Fanelli-Kuczmariski, M. T., Evans, M. K. y Zonderman, A. B. (2015). Thyroid hormones are associated with longitudinal cognitive change in an urban adult population. *Neurobiology of Aging*, 36(11), 3056–3066. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.002>
- Brown, E. G., Chahine, L. M., Goldman, S. M., Korell, M., Mann, E., Kinel, D. R., Arnedo, V., Marek, K. L. y Tanner, C. M. (2020). The effect of the COVID-19 pandemic on people with Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(4), 1365–1377. <https://doi.org/10.3233/JPD-202249>
- Burekovic, A., Halilovic, D. y Sahbaz, A. (2022). Hypothyroidism and subclinical hypothyroidism as a consequence of COVID-19 infection. *Medical Archives*, 76(1), 12–16. <https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.12-16>

- Callard, F. y Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*, 268, 113426.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V. y McIntyre, R. S. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 101, 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Correia, N., Mullally, S., Cooke, G., Tun, T. K., Phelan, N., Feeney, J., Fitzgibbon, M., Boran, G., O'Mara, S. y Gibney, J. (2009). Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(10), 3789–3797.
<https://doi.org/10.1210/jc.2008-2702>
- Cuetos, F. y González-Nosti, M. (2009). *BETA: Bateria para la Evaluación de los Trastornos Afásicos*. Instituto de Orientación Psicológica EOS.
- Damiano, R. F., Caruso, M. J. G., Cincoto, A. V., de Almeida Rocca, C. C., de Pádua Serafim, A., Bacchi, P., Guedes, B. F., Brunoni, A. R., Pan, P. M., Nitrini, R., Beach, S., Fricchione, G., Busatto, G., Miguel, E. C., Forlenza, O. V. y HCFMUSP COVID-19 Study Group (2022). Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: Preliminary findings from a Brazilian cohort study. *General Hospital Psychiatry*, 75, 38–45.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2022.01.002>
- Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M. y Topol, E. J. (2023). Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Delgado-Alonso, C., Cuevas, C., Oliver-Mas, S., Díez-Cirarda, M., Delgado-Álvarez, A., Gil-Moreno, M. J., Matías-Guiu, J. y Matias-Guiu, J. A. (2022). Fatigue and cognitive dysfunction are associated with occupational status in post-COVID syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13368. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013368>

- Delgado-Alonso, C., Valles-Salgado, M., Delgado-Álvarez, A., Yus, M., Gómez-Ruiz, N., Jorquera, M., Polidura, C., Gil, M. J., Marcos, A., Matías-Guiu, J. y Matías-Guiu, J. A. (2022). Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *Journal of Psychiatric Research*, 150, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033>
- Duchon, A., Perea, M., Sebastián-Gallés, N., Martí, A. y Carreiras, M. (2013). EsPal: One-stop shopping for Spanish word properties. *Behavior Research Methods*, 45(4), 1246–1258. <https://doi.org/10.3758/s13428-013-0326-1>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L. y Florencio, L. L. (2021). Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
- García-Sánchez, C., Calabria, M., Grunden, N., Pons, C., Arroyo, J. A., Gómez-Anson, B., Lleó, A., Alcolea, D., Belvis, R., Morollón, N., Mur, I., Pomar, V. y Domingo, P. (2022). Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. *Brain and Behavior*, 12(3), e2508. <https://doi.org/10.1002/brb3.2508>
- Golden, C. J, y Freshwater, S. M. (1978). *Stroop color and word test*. Stoelting. <https://doi.org/10.1037/t06065-000>
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., DiBiase, R. M., Jia, D. T., Balabanov, R., Ho, S. U., Batra, A., Liotta, E. M. y Koralnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(5), 1073–1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
- Hastie, C. E., Lowe, D. J., McAuley, A., Mills, N. L., Winter, A. J., Black, C., Scott, J. T., O'Donnell, C. A., Blane, D. N., Browne, S., Ibbotson, T. R. y Pell, J. P. (2023). True prevalence of long-COVID in a nationwide, population cohort study. *Nature Communications*, 14(1), 7892. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43661-w>

- Herrera, E., Pérez-Sánchez, M. D. C., San Miguel-Abella, R., Barrenechea, A., Blanco, C., Solares, L., González, L., Iza, C., Castro, I., Nicolás, E., Sierra, D., Suárez, P. y González-Nosti, M. (2023). Cognitive impairment in young adults with post COVID-19 syndrome. *Scientific Reports*, 13(1), 6378.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-32939-0>
- Jennings, G., Monaghan, A., Xue, F., Mockler, D. y Romero-Ortuño, R. (2021). A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: Ongoing symptomatic phase vs. post-COVID-19 syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 10(24), 5913.
<https://doi.org/10.3390/jcm10245913>
- Joli, J., Buck, P., Zipfel, S. y Stengel, A. (2022). Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 947973.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.947973>
- Juárez-Cedillo, T., Basurto-Acevedo, L., Vega-García, S., Sánchez-Rodríguez Martha, A., Retana-Ugalde, R., Juárez-Cedillo, E., Gonzalez-Melendez Roberto, C. y Escobedo-de-la-Peña, J. (2017). Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older mexican adults: (SADEM study). *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(9), 945–952. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0654-6>
- López-Hernández, J. C., Pérez-Valdez, E. Y., León-Manríquez, E., Bazán-Rodríguez, L., Galnares-Olalde, J. A., Jorge-de Saráchaga, A., Briseño-Godínez, M. E., May-Mas, R. N. y Vargas-Cañas, E. S. (2021). Síndrome de Guillain-Barré durante la pandemia de COVID-19: Experiencia de un centro de referencia en México. *Revista de Neurología*, 73(9), 315–320.
<https://doi.org/10.33588/rn.7309.2021364>
- Martínez Hernández, E. y Velasco Fargas, R. (2020) Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica. En Ezpeleta, D. y García Azorín, D. (Eds.) *Manual COVID-19 para el neurólogo general* (pp. 24-31). Ediciones SEN.
https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf
- Matias-Guiu, J. A., Herrera, E., González-Nosti, M., Krishnan, K., Delgado-Alonso, C., Díez-Cirarda, M., Yus, M., Martínez-Petit, Á., Pagán, J., Matías-Guiu, J., Ayala,

- J. L., Busch, R. y Hermann, B. P. (2023). Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: The IC-CoDi-COVID approach. *Psychiatry Research*, 319, 115006.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.115006>
- Miller, K. J., Parsons, T. D., Whybrow, P. C., Van Herle, K., Rasgon, N., Van Herle, A., Martinez, D., Silverman, D. H. y Bauer, M. (2007). Verbal memory retrieval deficits associated with untreated hypothyroidism. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19(2), 132–136.
<https://doi.org/10.1176/jnp.2007.19.2.132>
- Naguib R. (2022). Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: An update. *Journal of International Medical Research*, 50(2), 3000605221082898.
<https://doi.org/10.1177/03000605221082898>
- Ong, S. W. X., Fong, S. W., Young, B. E., Chan, Y. H., Lee, B., Amrun, S. N., Chee, R. S., Yeo, N. K., Tambyah, P., Pada, S., Tan, S. Y., Ding, Y., Renia, L., Leo, Y. S., Ng, L. F. P. y Lye, D. C. (2021). Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered coronavirus disease 2019 patients. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(6), ofab156.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofab156>
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Aranciva, F., Tamayo, F. y Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas Rey-Osterrieth Complex Figure (copia y memoria) y Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*, 28(4), 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.008>
- de Paula, J. J., Paiva, R. E. R. P., Souza-Silva, N. G., Rosa, D. V., Duran, F. L. S., Coimbra, R. S., Costa, D. S., Dutenhofner, P. R., Oliveira, H. S. D., Camargos, S. T., Vasconcelos, H. M. M., de Oliveira Carvalho, N., da Silva, J. B., Silveira, M. B., Malamut, C., Oliveira, D. M., Molinari, L. C., de Oliveira, D. B., Januário, J. N., ... Romano-Silva, M. A. (2023). Selective visuocognitive impairment following mild COVID-19 with inflammatory and neuroimaging

correlation findings. *Molecular Psychiatry*, 28(2), 553–563.

<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01632-5>

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

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Torner, L., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Sanz, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., y NEURONORMA Study Team (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 321–341. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp038>

Perrottelli, A., Sansone, N., Giordano, G. M., Caporusso, E., Giuliani, L., Melillo, A., Pezzella, P., Bucci, P., Mucci, A. y Galderisi, S. (2022). Cognitive impairment after post-acute COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Journal of Personalized Medicine*, 12(12), 2070. <https://doi.org/10.3390/jpm12122070>

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). *Archives de Psychologie*, 28, 215–285.

Rogers, J. P., Watson, C. J., Badenoch, J., Cross, B., Butler, M., Song, J., Hafeez, D., Morrin, H., Rengasamy, E. R., Thomas, L., Ralovska, S., Smakowski, A., Sundaram, R. D., Hunt, C. K., Lim, M. F., Aniwattanapong, D., Singh, V., Hussain, Z., Chakraborty, S., ... Rooney, A. G. (2021). Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging

- narratives. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 92(9), 932–941.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326405>
- Rossetti, C. L., Cazarin, J., Hecht, F., Beltrão, F. E. L., Ferreira, A. C. F., Fortunato, R. S., Ramos, H. E. y de Carvalho, D. P. (2022). COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1041676.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041676>
- Ruzicka, M., Sachenbacher, S., Heimkes, F., Uebleis, A. O., Karch, S., Grosse-Wentrup, F., Ibarra Fonseca, G. J., Wunderlich, N., Bogner, J., Mayerle, J., von Bergwelt-Baildon, M., Falkai, P., Subklewe, M., Ruzicka, T., Benesch, C., Valdinoci, E., Pernpruner, A., Thomas, A., Heindl, B., ... Adorjan, K. (2024). Characterization of cognitive symptoms in post COVID-19 patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1007/s00406-024-01821-z>
- Sainani, K. L. (2009). The problem of multiple testing. *PM&R*, 1(12), 1098-1103.
<https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2009.10.004>
- Samuels, M. H. (2014). Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 21(5), 377–383.
<https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000089>
- Schretlen, D., Bobholz, J. H. y Brandt, J. (1996). Development and psychometric properties of the Brief Test of Attention. *The Clinical Neuropsychologist*, 10(1), 80-89. <https://doi.org/10.1080/13854049608406666>
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F. y Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*, 27(6), 319-329.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.020>
- Taquet, M., Sillett, R., Zhu, L., Mendel, J., Camplisson, I., Dercon, Q. y Harrison, P. J. (2022). Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2

infection: An analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *The Lancet Psychiatry*, 9(10), 815–827. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00260-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00260-7)

Tomczak, M. y Tomczak, E. (2014). The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. *Trends in Sport Sciences*, 1(21), 19-25. https://www.researchgate.net/publication/303919832_The_need_to_report_effect_size_estimates_revisited_An_overview_of_some_recommended_measures_of_effect_size

van Vliet, N. A., van Heemst, D., Almeida, O. P., Åsvold, B. O., Aubert, C. E., Bae, J. B., Barnes, L. E., Bauer, D. C., Blauw, G. J., Brayne, C., Cappola, A. R., Ceresini, G., Comijs, H. C., Dartigues, J. F., Degryse, J. M., Dullaart, R. P. F., van Eersel, M. E. A., den Elzen, W. P. J., Ferrucci, L., ... Thyroid Studies Collaboration (2021). Association of thyroid dysfunction with cognitive function: An individual participant data analysis. *JAMA Internal Medicine*, 181(11), 1440–1450. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5078>

Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition: Technical and interpretative manual*. Pearson Assessment.

Wekking, E. M., Appelhof, B. C., Fliers, E., Schene, A. H., Huyser, J., Tijssen, J. G. y Wiersinga, W. M. (2005). Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 153(6), 747–753. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02025>

World Health Organization (2021). *A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus*. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1>

Yin, J., Xie, L., Luo, D., Huang, J., Guo, R., Zheng, Y., Xu, W., Duan, S., Lin, Z. y Ma, S. (2021). Changes of structural and functional attention control networks in subclinical hypothyroidism. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 725908. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.725908>

Zhu, D. F., Wang, Z. X., Zhang, D. R., Pan, Z. L., He, S., Hu, X. P., Chen, X. C. y Zhou, J. N. (2006). fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain*, 129(11), 2923–2930.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl215>

Apéndice A. Lista de Estímulos de las Tareas de Escritura

Estímulo	Frecuencia (por millón)	Clasificación
suma	53,13	Ortografía natural
traje	31,71	Ortografía reglada
tendal	0,17	Ortografía natural
dedo	19,99	Ortografía natural
jefe	146,58	Ortografía arbitraria
silla	24,80	Ortografía arbitraria
litera	2,36	Ortografía natural
tahona	0,28	Ortografía arbitraria
puente	63,38	Ortografía natural
polvo	26,57	Ortografía arbitraria
elegir	35,81	Ortografía reglada
mente	71,15	Ortografía natural
lubina	0,32	Ortografía arbitraria
empate	14,67	Ortografía reglada
hierro	47,78	Ortografía reglada
potaje	0,64	Ortografía reglada
jirafa	0,66	Ortografía arbitraria
cuello	36,16	Ortografía reglada
figar	0,06	Ortografía natural
humo	21,85	Ortografía arbitraria
plata	86,53	Ortografía natural
salero	0,43	Ortografía natural
ropa	34,25	Ortografía natural
vecino	32,25	Ortografía arbitraria
pomada	0,40	Ortografía natural
ubre	0,28	Ortografía reglada
gestar	0,58	Ortografía arbitraria
hiena	0,87	Ortografía reglada
yelmo	13,08	Ortografía arbitraria
guiñol	0,67	Ortografía reglada
naje	–	Pseudopalabra
brede	–	Pseudopalabra
numillo	–	Pseudopalabra
huejano	–	Pseudopalabra
lica	–	Pseudopalabra
emprema	–	Pseudopalabra
gendido	–	Pseudopalabra
fota	–	Pseudopalabra
cugir	–	Pseudopalabra
insiento	–	Pseudopalabra
trabedia	–	Pseudopalabra
tarvo	–	Pseudopalabra

Nota. Las frecuencias de las palabras se han obtenido a través de la base de datos EsPal (Duchon et al., 2013).

Apéndice B. Hoja de Información y Consentimiento Informado

INFORMACIÓN SOBRE EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

Caracterización de las alteraciones cognitivas en el Covid Persistente.

INVESTIGADORAS PRINCIPALES: [Eliminado]

DEPARTAMENTO: Psicología.

CENTRO: Facultad de Psicología, Universidad de Oviedo

CONTACTO: [Eliminado]

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CEI) del Principado de Asturias.

Antes de que Ud. decida si desea participar en este estudio, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación y pregunte todo aquello que no comprenda o tenga especial interés para usted.

Objetivo del estudio

El objetivo del estudio es tratar de dar respuesta a algunas de las cuestiones que aún se desconocen sobre el Covid Persistente, como a qué tipo de población suele afectar, cuáles son los síntomas cognitivos más característicos a nivel cognitivo y cuál es su duración, en caso de ser temporales.

¿En qué consiste mi participación?

Se le aplicará un protocolo de evaluación que incluye tareas de memoria, lenguaje y funciones ejecutivas. Las sesiones de evaluación, de entre una hora y una hora y media de duración, se llevarán a cabo a través de una plataforma de vídeo-conferencia para evitar en lo posible el contacto social y estarán a cargo de personal formado en Psicología y/o Logopedia. Este protocolo de evaluación se repetirá anualmente al menos dos años más para observar la evolución de los síntomas.

Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio

El protocolo de evaluación no entraña ningún riesgo ni molestia para el paciente, más allá de la fatiga derivada de la realización de las tareas cognitivas. Los participantes deben informar al evaluador cuando aparezca dicha fatiga, para poder introducir un periodo de descanso o continuar con la evaluación en otro momento.

¿Qué beneficios se espera que pueda obtener por participar en este estudio?

Más allá de los beneficios derivados de conocer mejor los síntomas de esta enfermedad y de contribuir en la medida de lo posible a que sea reconocida a nivel oficial, a cada participante que lo solicite (puede ser verbalmente en el momento de la evaluación) se le enviará un breve

informe con los resultados de su evaluación. De esta manera podrá conocer las áreas cognitivas que se encuentran afectadas y conservadas y también su evolución a lo largo del seguimiento.

¿Recibiré algún tipo de compensación económica?

No se prevé ningún tipo de compensación económica durante el estudio para ninguno de los participantes ni para el equipo de investigación.

¿Quién financia esta investigación?

Esta investigación no cuenta de momento con ningún tipo de financiación, aunque se prevé solicitar financiación en convocatoria competitiva al Ministerio de Ciencia e Innovación para adquirir material y para llevar a cabo actividades de divulgación de los resultados (presentación a congresos y publicación de artículos).

Participación voluntaria y retirada del estudio.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento. En caso de que Vd. decidiera abandonar el estudio puede hacerlo PERMITIENDO o NO el uso de los datos obtenidos hasta el momento. Si decidiera no dar su consentimiento para su uso, sus datos serían borrados inmediatamente de los ficheros informáticos.

Confidencialidad y protección de datos:

Todos los datos que se obtengan de su participación en el estudio serán almacenados con un código y en un lugar seguro, de acceso restringido. En todo el proceso se respetará con el máximo rigor todos los aspectos relacionados con la confidencialidad, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos.

En ningún caso las publicaciones en que se expongan los resultados del estudio contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc.

Contacto en caso de dudas

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con una de las dos investigadoras principales, en el correo **[Eliminado]**.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PARTICIPANTE

Título: Caracterización de las alteraciones cognitivas en el Covid Persistente.

Investigadores Principales: [Eliminado].

Yo,, confirmo que:

- ✓ He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- ✓ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ✓ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ✓ He hablado con uno de los miembros del equipo de investigación, que ha solucionado todas mis dudas.
- ✓ He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada mi participación en el estudio.
- ✓ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ✓ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - ✓ cuando quiera.
 - ✓ sin tener que dar explicaciones.
 - ✓ sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....
.....

Firma del participante

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

.....

Si fuera necesario, firma del representante legal,
familiar o persona vinculada de hecho

Fecha: ____/____/____

FORMULACIÓN DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, Don/Dña con DNI..... Por este conducto deseo
informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:
(Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

.....

.....

en representación de Don/Doña

.....

Firma del participante

Fecha: ____/____/____

.....

Firma del representante

Fecha: ____/____/____

.....

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Apéndice C. Resultados de las Pruebas U de Mann Whitney Entre Grupos con y sin Hipotiroidismo

Tarea	Con HT		Sin HT		U Mann-Whitney	p	r _{pb}
	M	DT	M	DT			
BTA ^a	15,94	4,52	18,50	2,22	183,0*	0,035	0,43
BTA ^b	57,50	35,64	77,19	24,90	172,0	0,095	0,34
Dígitos directos ^a	5,25	0,93	5,38	1,30	63,5	1,000	-0,01
Dígitos directos ^c	8,25	3,07	8,50	3,30	64,0	1,000	0,00
Dígitos inversos ^a	4,38	1,36	4,25	0,89	61,0	0,873	-0,05
Dígitos inversos ^c	9,88	4,03	9,63	2,93	64,0	1,000	0,00
TAVEC A ^a	49,50	13,53	43,25	4,83	36,0	0,091	-0,44
TAVEC A ^d	-0,18	1,33	-0,81	0,57	35,0	0,081	-0,45
TAVEC B ^a	5,69	2,12	5,00	1,60	54,0	0,555	-0,16
TAVEC B ^d	-0,26	1,00	-0,57	0,81	55,0	0,602	-0,14
TAVEC RI libre ^a	10,63	3,86	10,75	2,25	64,0	1,000	0,00
TAVEC RI libre ^d	-0,04	1,25	-0,10	0,73	60,0	0,830	-0,06
TAVEC RI claves ^a	11,81	3,19	11,88	2,95	64,0	1,000	0,00
TAVEC RI claves ^d	0,07	1,14	0,14	0,97	64,5	1,000	0,01
TAVEC RD libre ^a	10,69	4,29	11,38	2,93	66,0	0,926	0,03
TAVEC RD libre ^d	-0,53	1,64	-0,23	1,05	64,5	1,000	0,01
TAVEC RD claves ^a	11,56	3,78	13,13	2,23	78,0	0,404	0,22
TAVEC RD claves ^d	-0,29	1,47	0,37	0,79	80,5	0,327	0,26
TAVEC reconocimiento ^a	0,92	0,09	0,94	0,05	65,5	0,951	0,02
TAVEC reconocimiento ^d	-0,54	1,59	-0,12	0,93	67,0	0,878	0,05
FCRO RI ^a	20,20	4,69	17,38	6,94	47,0	0,419	-0,22
FCRO RI ^c	10,67	2,38	9,25	2,44	43,5	0,296	-0,28
FCRO RD ^a	20,10	5,94	17,63	6,39	49,5	0,518	-0,18
FCRO RD ^c	10,33	2,50	9,38	2,33	47,5	0,434	-0,21
FCRO copia ^a	32,23	5,62	33,56	1,95	56,5	0,844	-0,06
FCRO copia ^c	11,67	4,82	10,75	3,06	53,5	0,696	-0,11
FCRO tiempo ^a	120,42	28,93	102,71	48,29	27,5	0,237	-0,35
FCRO tiempo ^c	12,25	2,45	13,29	3,30	50,0	0,523	0,19
Stroop palabra ^a	83,33	27,56	96,56	22,92	152,5	0,205	0,27
Stroop palabra ^c	6,53	4,41	8,38	3,90	154,5	0,177	0,29
Stroop color ^a	65,33	18,60	68,56	15,82	124,5	0,874	0,04
Stroop color ^c	8,73	3,81	9,00	3,37	120,0	1,000	0,00
Stroop palabra-color ^a	38,20	14,65	42,00	12,78	132,5	0,635	0,10
Stroop palabra-color ^c	8,60	4,56	9,75	2,91	137,0	0,512	0,14
Stroop interferencia	2,57	9,40	2,59	7,76	118,0	0,953	-0,02
Matrices ^a	15,88	3,63	15,25	3,81	59,0	0,780	-0,08
Matrices ^c	10,06	2,44	9,75	2,19	60,5	0,852	-0,06
Fluidez verbal fonológica ^a	16,88	4,70	18,31	4,06	156,0	0,298	0,22

Tarea	Con HT		Sin HT		U Mann-Whitney	p	r _{pb}
	M	DT	M	DT			
Fluidez verbal fonológica ^c	9,88	2,50	10,75	1,84	161,5	0,208	0,26
Fluidez verbal excluyente ^a	14,44	3,88	14,75	3,57	134,5	0,820	0,05
Fluidez verbal excluyente ^c	10,75	2,35	11,13	2,13	139,0	0,688	0,09
Fluidez verbal semántica ^a	22,56	5,53	23,00	4,90	123,5	0,880	-0,04
Fluidez verbal semántica ^c	9,56	3,08	10,19	2,26	138,0	0,716	0,08
Fluidez verbal acciones	20,06	5,95	22,69	5,06	166,0	0,156	0,30
Denominación objetos	28,31	1,40	28,75	1,24	151,5	0,367	0,18
Denominación acciones	26,38	2,22	27,63	1,75	166,0	0,153	0,30
Lectura palabras	31,88	0,50	31,94	0,25	128,5	1,000	0,00
Tiempo lectura palabras	29,92	14,91	20,81	7,16	71,0*	0,033	-0,45
Lectura pseudopalabras	29,56	1,63	29,56	0,81	119,5	0,703	-0,07
Tiempo lectura pseudopalabras	40,70	29,13	26,44	6,87	76,5	0,054	-0,40
Emparejamiento de sinónimos	29,81	0,40	29,69	0,60	118,5	0,637	-0,07
Emparejamiento a definición	29,69	0,48	29,63	0,72	131,0	0,905	0,02
Escritura palabras	28,50	2,28	28,50	2,31	101,0	0,825	0,05
Escritura pseudopalabras	9,42	2,31	8,38	1,54	64,0	0,137	-0,33
Denominación a definición	28,69	1,35	28,56	1,93	133,0	0,859	0,04

Nota. HT = hipotiroidismo. r_{pb} = correlación punto-biserial. BTA = Test Breve de Atención. TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. FCRO = Figura Compleja de Rey-Osterrieth. RI = recuerdo inmediato. RD = recuerdo demorado.

^a Puntuaciones directas. ^b Puntuaciones centiles. ^c Puntuaciones escalares. ^d Puntuaciones Z.

* $p < 0,05$.