

Perfiles cognitivos en pacientes con hipotiroidismo congénito detectado y tratado en forma temprana

Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism

Dra. María L. Pardo Campos^a, Dra. Mariel Musso^b, Dra. Ana Keselman^c,
Dra. Laura Gruñeiro^c, Dr. Ignacio Bergadá^c y Dra. Ana Chiesa^c

RESUMEN

Introducción. Los niños con hipotiroidismo congénito (HC) detectados por pesquisa neonatal y tratados adecuadamente presentarían defectos cognitivos leves.

Objetivos. Evaluar el coeficiente intelectual de niños con HC e identificar la presencia de déficits cognitivos específicos.

Población y métodos. Se seleccionó un grupo de 60 niños con HC, de entre 9 y 10 años, detectados por pesquisa neonatal y tratados adecuadamente desde el primer mes de vida, y se comparó con un grupo control de 60 niños sin HC de la misma edad. Fueron criterios de inclusión la ausencia de patología intercurrente, concurrencia a jornada escolar simple y padres con nivel escolar mínimo de secundaria completa.

En entrevistas individuales, se administraron la escala de inteligencia Wechsler para niños, tercera edición, figura compleja de Rey, test Woodcock-Muñoz revisado, *Conners Continuous Performance Test II*, test Illinois de aptitudes psicolingüísticas, test de fluidez verbal, test de cubos de Knox, *Trail Making Test*, test de caras y test de los 5 dígitos. Se realizó el análisis estadístico con pruebas t de Student (muestras independientes) ajustado por Bonferroni ($p < 0,002$).

Resultados. Aun dentro del rango normal promedio, hubo diferencias significativas entre grupos en el coeficiente intelectual total y de ejecución (tamaño del efecto pequeño y moderado, respectivamente). Los niños hipotiroideos presentaron, en el área de ejecución, significativamente menor desempeño en velocidad de procesamiento, tiempos de reacción, atención, flexibilidad cognitiva, visoconstrucción y memoria a largo plazo. No hubo diferencia significativa entre grupos en el área verbal.

Conclusiones. Los niños hipotiroideos congénitos, sin discapacidad mental, presentaron defectos cognitivos leves, que deben ser tenidos en cuenta para su atención integral.

Palabras clave: hipotiroidismo congénito, funciones cognitivas, pesquisa, deterioro cognitivo leve.

- a. Universidad Católica Argentina, Facultad de Psicología y Psicopedagogía. Fundación de Endocrinología Infantil, Argentina.
- b. Centro Interdisciplinario de Investigaciones en Psicología Matemática y Experimental (CIIPME) - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (Conicet). Universidad Argentina de la Empresa, Argentina.
- c. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Fundación de Endocrinología Infantil, Argentina.

Correspondencia:
Dra. María L. Pardo Campos,
mlpardocampos@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-6-2016
Aceptado: 12-9-2016

INTRODUCCIÓN

Se denomina hipotiroidismo congénito primario (HC) a la afección resultante de la deficiencia de hormonas tiroideas presente desde el nacimiento, ya sea por defectos en la formación o función de la glándula tiroidea.¹ Las hormonas tiroideas son indispensables desde etapas tempranas de la vida para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), puesto que intervienen en la neurogénesis, migración neuronal, formación de axones y dendritas, sinaptogénesis, mielinización y regulación de neurotransmisores específicos.² Actúan como un "reloj biológico" que permite organizar y coordinar los procesos que definen la diferenciación de áreas del SNC. Su ausencia en el período perinatal comprometería predominantemente el cerebelo, el hipocampo, los lóbulos frontales y la corteza visual.³

Desde su implementación masiva a mediados del siglo xx, los programas de pesquisa (*screening*) neonatal se han convertido en uno de los aspectos más aceptados de la medicina preventiva pediátrica actual y están fundamentalmente dirigidos a la identificación precoz y al tratamiento de los niños hipotiroideos, cuya enfermedad es, en su gran mayoría, inaparente al nacer. Existe extensa evidencia escrita de la importancia de la pesquisa neonatal temprana y la instalación de un tratamiento oportuno y adecuado para prevenir el retraso mental inherente a la patología no tratada.⁴

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.12>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.12>

El objetivo de los programas de tamizaje es lograr, mediante la detección y el tratamiento precoz y adecuado, el mayor potencial de crecimiento y desarrollo madurativo del individuo afectado. Por ello, los niños detectados son evaluados de manera periódica en sus controles y existe evidencia sobre la normalidad cognitiva de la gran mayoría de los individuos adecuadamente identificados con esta estrategia.

Sin embargo, en la actualidad, se ha planteado que la detección y tratamientos precoces, que previenen la discapacidad mental grave, no eliminarían algunos déficits cognitivos leves asociados al impacto de la patología *per se* y estos persistirían aun en el paciente detectado y tratado a tiempo.

Entre ellos, se han descrito defectos en la atención,^{2,3,5-11} memoria,^{3,5-7,9-13} memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva,^{6,14,15} habilidades visoespaciales^{3,5-7,9,12,13,15-17} y en la velocidad de procesamiento y tiempos de reacción.^{5,6,11}

Sin embargo, no existen aún estudios en nuestra población que analicen los déficits cognitivos leves potencialmente presentes en el HC.

Este trabajo se propuso evaluar el coeficiente intelectual de esta población de niños e identificar la presencia de déficits cognitivos específicos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Con un diseño descriptivo-comparativo, *ex post facto*, transversal y prospectivo, en el período 2010-2011, se seleccionaron niños con HC (grupo G1) de entre 9 y 10 años, y una muestra de niños sin HC de la misma edad para ser utilizado como grupo control (G2).

La edad de la evaluación fue elegida para poder evaluar las funciones ejecutivas, dado que la maduración de los lóbulos frontales y, específicamente, de las áreas prefrontales, involucradas en la autorregulación, tiene su mayor desarrollo entre los 6 y los 9 años de edad. También se buscó evitar el efecto confusor de la etapa puberal, que produce cierto desequilibrio entre el circuito cerebral, cognitivo y motivacional, y genera cierta vulnerabilidad, debido al aumento de la impulsividad y las conductas de asunción de riesgos durante esa etapa.

Se estimó el tamaño muestral en 60 niños en cada grupo para obtener un nivel de confianza del 95% con un poder estadístico de 80% y una precisión absoluta del 5% a ambos lados de la proporción (muestra accidental no probabilística).

G1 fue reclutado de entre 200 niños con HC

atendidos en la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Dentro de esta población, se seleccionó una muestra intencional que cumpliera los siguientes criterios de inclusión: a) presentar un diagnóstico temprano de HC (< a 30 días de vida); b) haber realizado un tratamiento precoz y adecuado; y c) encontrarse bajo seguimiento con buena adherencia a los controles médicos y presentar controles bioquímicos periódicos adecuados que la ratificaran.

G2 se reclutó en colegios privados y estatales de Gran Buenos Aires y Capital. Previamente se solicitó autorización a las autoridades del colegio y los padres dieron su consentimiento.

La selección de la muestra se realizó en el año 2010 y la recolección de los datos fue llevada a cabo entre 2010 y 2011.

Fueron criterios de inclusión para ambos grupos la ausencia de patología intercurrente, la concurrencia a colegios de simple jornada de Capital Federal y Gran Buenos Aires privados o estatales y un nivel escolar mínimo de los padres de secundaria completa.

Los criterios de escolaridad de simple jornada y el nivel educativo de los padres fueron utilizados para homogeneizar los factores de estímulo ambiental que influían sobre el desarrollo cognitivo.

Todos los niños fueron evaluados con una batería de pruebas psicométricas y neuropsicológicas, que comprendió test de inteligencia Wechsler para niños, tercera edición (*Wechsler Intelligence Scale for Children III*; WISC III, por sus siglas en inglés);¹⁸ figura compleja de Rey (copia y evocación de una figura geométrica compleja);¹⁹ test Woodcock-Muñoz revisado (tareas de retención y evocación de estímulos verbales a corto y largo plazo, y tareas de cancelación de estímulos gráficos con tiempo de ejecución);²⁰ test de rendimiento continuo II de Conners (*Conners Continuous Performance Test II*; CPT II, por sus siglas en inglés) (actividades de cancelación de estímulos con diferentes tiempos de presentación);²¹ test de Illinois de aptitudes psicolingüísticas (*Illinois Test of Psycholinguistic Abilities*; ITPA, por sus siglas en inglés) (palabras por evocar con criterios semánticos);²² test de fluidez verbal (palabras por evocar partiendo de criterios fonológicos);²³ test de cubos de Knox (tarea de repetición de estímulos visoespaciales);²⁴ *Trail Making Test* (sostén del procesamiento de dos estímulos

simultáneos);²⁵ test de percepción de diferencias de caras (tarea de cancelación partiendo del análisis y discriminación visual);²⁶ test de los 5 dígitos (actividad en la que se alterna la selección de estímulos resistiendo a la interferencia de estímulos secundarios).²⁷

Las pruebas fueron administradas en cuatro entrevistas individuales ambulatorias dentro del espacio de consultorio. Los niños del grupo control se entrevistaron en una sala del colegio simulando un consultorio. Los resultados individuales fueron entregados por escrito en una entrevista de devolución, en la que, además, se brindaron pautas de orientación en el caso de que fuese necesario.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Ética y Docencia e Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Para participar del estudio, se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los padres de los niños evaluados y consentimiento oral de los niños.

El efecto del HC sobre las funciones cognitivas evaluadas y sus diferencias con el grupo control se evaluaron con pruebas t de Student para muestras independientes. Se analizó el tamaño del efecto en todos los resultados obtenidos, utilizando el estadístico de eta cuadrado parcial (η^2). Por la multiplicidad de tests administrados (variables contrastadas), se completó el análisis con ajuste de Bonferroni, y se consideró significativo un nivel de significación ajustado de ,00227 para las hipótesis nulas de las funciones cognitivas. Se utilizó SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 11.5., para el procesamiento estadístico de los datos.

RESULTADOS

Se seleccionó una muestra de tipo intencional de 60 niños para G1 (57% de mujeres) de $9,4 \pm 0,5$ años de edad y 60 niños sanos sin HC (55% de mujeres) de $9,5 \pm 0,5$ años de edad para G2.

Todos los niños de G1 habían sido diagnosticados y tratados antes de los 30 días de vida. En ellos, la dosis inicial de l-tiroxina fue siempre de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Veintidós niños eran atireóticos y dieciséis, ectópicos.

Todos los niños evaluados cursaban el grado correspondiente a su edad sin presentar repitencias y completaron toda la batería de pruebas.

Los niños en ambos grupos mostraron un coeficiente intelectual total (CIT), verbal (CIV) y de ejecución (CIE) normal promedio. CIT del G1: 94 ± 8 vs. CIT del G2: 102 ± 7 . CIV del G1:

100 ± 9 vs. CIV del G2: 104 ± 8 . CIE del G1: 85 ± 7 vs. CIE del G2: 98 ± 8 . Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en CIT y CIE con un tamaño del efecto pequeño y moderado, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en CIV (Tabla 1).

La evaluación de las funciones cognitivas en ambos grupos se muestra en la Tabla 2.

Los niños de G1 mostraron un perfil cognitivo descendido en velocidad de procesamiento y tiempos de reacción así como en memoria semántica a largo plazo con un tamaño del efecto moderado. El rendimiento en tareas de atención focalizada, dividida y sostenida, visoconstrucción, y flexibilidad cognitiva mostró también un descenso en relación con los niños sin HC, pero con un tamaño del efecto pequeño. No se observaron diferencias significativas en tareas que implicaban el *span* atencional con estímulos auditivos y visoespaciales ni en las pruebas con procesamiento visual.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman que los niños hipotiroideos congénitos detectados al nacer y tratados de modo adecuado durante la infancia tienen un coeficiente intelectual normal. Sin embargo, en coincidencia con publicaciones previas, observamos, en estos niños, una diferencia significativa en el CIT a expensas exclusivamente del CIE con igual rendimiento en el área verbal.^{28,29}

Los niños hipotiroideos presentaron, en el área de ejecución, un desempeño significativamente menor en velocidad de procesamiento, tiempos de reacción, atención, flexibilidad cognitiva, visoconstrucción y memoria a largo plazo.

TABLA 1. Coeficiente intelectual de 60 niños hipotiroideos congénitos detectados y tratados tempranamente y 60 niños del grupo control (media \pm desvío estándar)

Coeficiente intelectual	G1 (n = 60)		G2 (n = 60)		p
	Media	DE	Media	DE	
Total	94,4	8,6	102,7	7,1	,000*
Ejecución	85,3	7,2	98,8	8,2	,000*
Verbal	100	9,1	104,8	8,4	,009

* Nivel de significación ajustada $p < 0,00227$.
DE: desvío estándar.

Para la velocidad de procesamiento y tiempos de reacción, entendidos como la demora presentada en los tiempos de respuesta y en tiempo total de ejecución de la tarea en ausencia de discapacidad motora o sensorial específica que la justifique, el tamaño del efecto fue moderado, lo que explica la posible incidencia del HC sobre estos resultados.^{5,6,11,15,16}

La base neurológica responsable de la velocidad de procesamiento es la sustancia blanca, y la hormona tiroidea (HT) tendría un papel fundamental sobre la diferenciación de las células productoras de mielina: los oligodendrocitos.

En el HC, el proceso de mielinización se altera cuali y cuantitativamente. Así, el daño en la mielinización axonal llevaría a un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento y modificaría la conductividad del impulso nervioso.² Los mecanismos posiblemente involucrados en el daño serían la disminución del número de axones mielinizados, alteraciones sutiles ultraestructurales de la mielina y un menor diámetro axonal alcanzado en ausencia de HT, dado que la mielinización comienza en un tamaño axonal determinado.³⁰

A su vez, la función ejecutiva depende de la

TABLA 2. Funciones cognitivas evaluadas en 60 niños hipotiroideos congénitos y 60 del grupo control

Función cognitiva Área evaluada	Prueba	G1 (n= 60)		G2 (n= 60)		p	η_p^2
		Media	DE	Media	DE		
Velocidad de procesamiento	Rapidez de procesamiento WM-R	43,5	8,4	56,5	7,3	,000*	,40
	Velocidad de procesamiento WISC III	48,4	11,1	66,2	10,5	,000*	,40
	Velocidad Rey Copia	272,1	66,5	214,5	54,2	,000*	,20
	Velocidad Rey Memoria	197,1	59,2	141	51,9	,000*	,19
Tiempos de reacción	CPT II	489,8	95,6	405,	62,9	,000*	,22
Span atencional	Knox	10,1	1,64	11,82	1,66	,006	,07
	Dígitos (directo)	8,07	0,93	8,13	1,06	,716	,00
Atención focalizada, dividida y sostenida	Ausencia de distractibilidad	29,2	3,5	28,4	2,5	,000*	,01
	CPT II Omisiones	17	12,9	9,2	6,8	,000*	,16
	5 dígitos						
	Inhibición	57,2	22,1	35,4	12,5	,000*	,18
	Caras	24,5	6,3	30,3	6,1	,000*	,22
	Trail Making B	75,9	24,8	53,8	15,1	,000*	,22
Visoconstrucción	Composición de objetos	25,1	5,6	28,4	4,1	,000*	,11
	Construcción con cubos	29,3	9,6	38,1	10,1	,000*	,17
Procesamiento visual	Wechsler Completamiento de figuras	17,70	2,60	18	3,03	,563	,00
Memoria a largo plazo	WM-R	179,9	22,9	229,2	22,3	,000*	,54
	Información	13,1	2,8	14,7	2,7	,002*	,07
Flexibilidad cognitiva	5 dígitos	41,5	14,1	28,2	10,1	,000*	,01
	Semántica	48,95	9,91	54,9	11,9	,000*	,07
	Fonológica	16,15	15,52	20,6	4,3	,000*	,18
	Trail Making	75,9	24,87	53,8	15,1	,000*	,22

* Nivel de significación ajustada $p < 0,00227$.

η_p^2 : Tamaño del efecto.

WM-R: Woodcock-Muñoz revisado;

WISC III: escala de inteligencia Wechsler para niños, tercera edición;

CPT II: *Conners Continuous Performance Test II*.

adecuada mielinización, que contribuye tanto a la maduración de la corteza prefrontal como a la madurez de sus conexiones con áreas corticales y subcorticales.³¹

También en congruencia con estudios previos, nuestros resultados indican que los niños con HC presentan menor rendimiento que sus pares sanos en pruebas de memoria a largo plazo semántica^{5-7,9-11,13} con efecto moderado.^{2,13}

Rovet⁶ plantea que el déficit en la memoria semántica podría asociarse a un menor volumen del hipocampo izquierdo, estructura esencial para la memoria y el aprendizaje y dependiente de HT desde etapas tempranas de gestación hasta la primera infancia.¹³

Los niños con HC presentaron menor desempeño en las habilidades visoespaciales, probablemente relacionado con la ausencia de HT durante el desarrollo posnatal de la corteza motora primaria que se encuentra en ventana crítica.⁶

La insuficiencia tiroidea prenatal afectaría, predominantemente, el desarrollo de la vía de estriado occipital a parietal superior, que procesa la ubicación espacial, más que el de la ruta de percepción visual, que estaría conservada (vía de estriado occipital a temporal inferior).¹⁷

Rourke, en su modelo argumental sobre el síndrome del aprendizaje no verbal, caracterizado por alteraciones visoespaciales, considera al niño hipotiroideo como portador de gran parte de los síntomas propios de dicho síndrome,³² producto de un proceso anómalo de mielogénesis o sinaptogénesis.

Coincidiendo con Ramirez y col.,¹⁵ nuestros resultados confirman que los pacientes con HC tienen menor capacidad atencional.^{2,3,5-7,9-11,33,34} En el test CPT II, nuestro grupo de niños HC presentó mayor cantidad de omisiones y mayor tiempo de reacción al estímulo (que se observan en el aumento a lo largo de toda la prueba). Esta diferencia con los controles se observó también en actividades en las que intervenía la atención focalizada y dividida. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias entre ambos grupos en el *span* atencional o amplitud de la atención al utilizar estímulos auditivo-verbales (test de dígitos) o visoespaciales (test de Knox), lo que se explicaría por las diferentes modalidades de presentación e *input* del estímulo y diversos subsistemas de almacenamiento.

El córtex prefrontal ha sido involucrado en la atención y, dado que las HT son necesarias para la distribución ordenada de las células en la

corteza cerebral, la deficiencia hormonal durante el período prenatal ocasionaría una menor definición de las capas corticales frontales,^{2,3} lo que puede explicar alteraciones en su funcionamiento.

La flexibilidad cognitiva consiste en un proceso mental que depende de la edad y que impone demandas a los procesos de inhibición y a la memoria de trabajo. La flexibilidad cognitiva fue menor en los niños con HC. Coincidentemente, han sido descritos déficits en la memoria operativa en estos niños.^{6,14,15,35} La región cerebral prefrontal sustenta tanto la memoria de trabajo como la flexibilidad cognitiva.

Nuestros resultados, trasladados a la práctica, permitirían comprender la consulta de padres y algunos docentes sobre la dificultad de algunos niños con HC de completar sus tareas escolares cuando requieren de mayor control y exigencia de tiempo para finalizarla, como así también la tendencia a dispersarse o necesitar mayor tiempo cuando la actividad es grafomotora (papel y lápiz). Además, es de sumo interés entender que estos déficits son leves, y esto se refleja en la escolaridad normal y sin repitencias de los niños evaluados.

Es importante tener presente que los hallazgos encontrados en el perfil cognitivo de pacientes con HC pueden generar mayor o menor malestar e, incluso, pasar desapercibidos, dependiendo del contexto familiar y educativo en que estén inmersos, del nivel de exigencia parental y escolar, y de la metodología utilizada en la adquisición de conocimientos. Los pacientes con un desarrollo de estrategias compensatorias ante el registro de sus dificultades llegan a resultados en forma adecuada salteando las dificultades que puedan percibir a la hora de trabajar.

Este estudio presenta la fortaleza de ser representativo de una población de niños de Buenos Aires con y sin la patología seleccionados para constituir una muestra homogénea y evaluada en forma similar. Sin embargo, hay otros factores inherentes a la patología que deben ser considerados en estudios futuros y relacionados con el desempeño neurocognitivo.

Nuestros hallazgos conducirán a la mejor atención clínica de los pacientes, que recibirán asesoramiento más preciso desde la orientación de estrategias por aplicar dentro de su realidad escolar y funcionamiento cotidiano o, incluso en algunos casos, con la intervención de profesionales en la estimulación al paciente desde una tarea de prevención y atención en el desempeño dentro del contexto escolar y familiar. ■

REFERENCIAS

- Núñez Almache O. Hipotiroidismo Congénito. *Paediatrica* 2003;5(2):93-100.
- Arreola-Ramírez G, Barrera Reyes H, Jiménez Quiroz R, Ramírez Torres M, et al. Neurodesarrollo en infantes con antecedente de hipotiroidismo congénito. *Perinatol Reprod Hum* 2005;19(3-4):141-51.
- Álvarez M, Caravajal F, Fernández Yero JL, Niurka C, et al. Manual de trabajo de la red nacional para la evaluación neurocognitiva del niño con hipotiroidismo congénito. Criterios para la evaluación periódica y acciones a realizar sobre el desarrollo del sistema nervioso. La Habana: UNICEF, 2004.
- Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Prieto L. Prevención de la Discapacidad Mental y Física que originan Enfermedades Genéticas y Metabólicas inaparentes al nacimiento: Experiencia Argentina. Madrid: Real Patronato de Prevención y de Atención de Personas con Minusvalía, 1998.
- Kooistra L, Vulmsa T, Van der Meere J. An investigation of impulsivity in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Dev Neuropsychol* 2004;26(2):595-610.
- Rovet JF. Congenital Hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychol* 2002;8(3):150-62.
- Rovet JF, Daneman D. Congenital Hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Pediatric Drugs* 2003;5(3):141-9.
- Selva KA, Harper MD, Downs A, Blasco PA, et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005;147(6):775-80.
- Joseph R. Neuro-developmental deficits in early-treated congenital Hypothyroidism. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37(12 Suppl):42-3.
- Zanin L, Gil E, De Bortoli M. Atención y Memoria su relación con la función tiroidea. *Fundamentos en Humanidades* 2004;5(10):31-42.
- Zoeller R T, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observation and experimental findings. *J Neuroendocrinol* 2004;16(10):809-18.
- Song S, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital Hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22(6):376-84.
- Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet J. Hippocampal size and memory functioning with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):e1427-34.
- Hepworth S, Pang E, Rovet J. Word and Face Recognition in Children with Congenital Hypothyroidism: An Event-Related Potential Study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28(4):509-27.
- Ramírez BY, Marchena MH. Características neuropsicológicas del niño preescolar con Hipotiroidismo Congénito en la Provincia de Cienfuegos. *Rev Chil Neuropsicol* 2009;4(1):36-43.
- Chiesa A, Pardo ML, Keselman A, Gruñeiro de Papendieck L. Desempeño Escolar y Evolución Madurativa en el Hipotiroidismo Congénito detectado por Pesquisa Neonatal. *Rev Argent Endocrinol Metabol* 2003;40(Supl):143.
- Leneman MJ, Buchanan L, Rovet J. Where and what visuospatial processing in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7(5):556-62.
- Wechsler D. Test de Inteligencia para Niños WISC-III. Manual. Buenos Aires: Paidós, 1997.
- Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol (Geneve)* 1944;30:206-356.
- Muñoz-Sandoval A, Woodcock R, McGrew K, Mather N. Bateria Woodcock-Muñoz III: pruebas de habilidades cognitivas y de aprovechamiento. Itasca, IL: Riverside Publishing, 2005.
- Conners CK. Conners Continuous Performance Test Computer Program 3.0 User's Manual. Toronto, ON: Multi-Health Systems, 1994.
- Kirk S, McCarthy J, Kirk W. ITPA. Test de Illinois de Aptitudes Psicolinguísticas. 7.ª ed. Madrid: TEA, 2009.
- Spreeen O, Benton AL. Simulation of mental deficiency on a visual memory test. *Am J Ment Defic* 1963;67:909-13.
- Bornstein RA. Construct Validity of the Knox Cube Test as a Neuropsychological Measure. *J Clin Neuropsychol* 1983;5(2):105-14.
- Reitan RM, Davison LA. Clinical neuropsychology: Current status and applications. Washington, DC.: Winston, 1974.
- Thurstone LL, Yela M. CARAS: Test de percepción de diferencias. Madrid: TEA, 1979.
- Sedó M. Test de los cinco dígitos. Madrid: TEA, 2007.
- Mayayo E, Puga B, Labarta JI, Ferrández Longás A. Hipotiroidismo congénito. [Acceso: 15 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.spao.es/documentos/reuniones/pdf-reunion-6-ficheros-82967.pdf>.
- Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996;39(3):561-6.
- Bernal Carrasco JB. Las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro. En Pascual Leone AM, Medina JM. *Monografía XXXIX. Acción de las hormonas a nivel cerebral*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2010. Págs.139-60.
- Lozano Gutiérrez A, Ostrosky Solís F. Desarrollo de las funciones ejecutivas y de la corteza prefrontal. *Revista de neuropsicología, neuropediatría y neurociencias* 2011;11(1):159-72.
- Rourke BP, Ahmand SA, Collins DW, Hayman-Abello BA, et al. Child clinical/pediatric neuropsychology: some recent advances. *Ann Rev Psychol* 2002;53:309-39.
- Oerbeck B, Sundet K, Kase B S, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of attention, memory and behaviour high dose thyroxine treatment on adult. *Arch Dis Child* 2005;90(2):132-7.
- Olivares Torres A, Pías NC, Rodríguez C, Perez Gesen C, et al. Atención sostenida en niños en edad escolar con hipotiroidismo congénito. *Rev Cubana Endocrinol* 2004;15(2). [Acceso: 15 de abril de 2016]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000200002&lng=es&nrm=iso.
- Hepworth SL. Verbal working memory in children with congenital hypothyroidism (microform). Toronto: Thesis - University of Toronto, 2005.