

Proceso de la atención y funciones ejecutivas relacionados con hipotiroidismo congénito en niños escolares

Attention process and executive functions related to congenital hypothyroidism in school children.

Juan Antonio González Medrano,¹ Gabriela Romero Esquiliano,² Carmen Sánchez Pérez,³ Javier Velázquez Moctezuma,⁴ Raúl Calzada León,⁵ María de la Luz Ruiz Reyes,⁶ Nelly Altamirano Bustamante⁷

Resumen

OBJETIVO: Describir en niños escolares mexicanos el desempeño en procesos neurocognitivos y funciones ejecutivas relacionados con la edad, inicio de tratamiento y tipo de HC.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal, prospectivo y comparativo. Participaron 33 niños con HC, de 8 y 9 años, predominando casos femeninos, en el que se evaluó el proceso de atención y funciones ejecutivas con la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI).

RESULTADOS: Predominaron los niños que presentaron agenesia (58%) y con inicio de tratamiento tardío (ITa) en 82%. Todos los niños presentaron desempeño bajo, tanto en la atención visual como en la auditiva. Los niños con agenesia e ITa presentaron desempeño bajo en funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de ejecución.

CONCLUSIONES: El ITa y tipo de HC (agenesia) impactan en el desarrollo de las funciones neurocognitivas relacionadas con los aprendizajes escolares, sin embargo, no todos los dominios presentan el mismo nivel de competencia.

PALABRAS CLAVE: Hipotiroidismo Congénito; Hormonas Tiroideas; Cognición; Función Ejecutiva; Niños.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the performance in neurocognitive processes and executive functions related to age, start of treatment and type of CH in Mexican school children.

MATERIALS AND METHODS: Observational, cross-sectional, prospective and comparative study. 33 children with CH participated, aged 8 and 9, female cases predominated, the attention process and executive functions were evaluated with the Neuropsychological Assessment Child (ENI).

RESULTS: 58% of the children presented agenesia and 42% other dysgenesis, with early onset of treatment (EoT) in 18% and late onset treatment (LoT) in 82%. All children presented low performance in both visual and auditory attention. Children with agenesia and EoT presented low performance in executive functions and execution processing speed.

CONCLUSIONS: The LoT and type of CH (agenesia) have an impact on the development of neurocognitive functions related to school learning, however, not all domains present the same level of competence.

KEYWORDS: Congenital Hypothyroidism; Thyroid Hormones; Cognition; Executive Function; Children.

¹ Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, México.

² Doctor en Ciencias Biológicas, Departamento Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Xochimilco.

³ Doctor en Ciencias Biológicas, Departamento Atención a la salud, Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Xochimilco. Centro de Investigación en Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría.

⁴ Doctor en Biología de la Reproducción, Área de investigación en Neurociencias, Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Iztapalapa.

⁵ Médico Especialista en Endocrinología Pediátrica, Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría.

⁶ Médico Especialista en Endocrinología Pediátrica, Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría.

⁷ Médico Especialista en Endocrinología Pediátrica. Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría.

Recibido: 22 de mayo de 2023

Aceptado: 16 de octubre de 2023

Correspondencia

Juan Antonio González Medrano
dr.jackgon@gmail.com

Este artículo debe citarse como: González-Medrano JA, Romero-Esquiliano G, Sánchez-Pérez C, Velázquez-Moctezuma J, Calzada-León R, Ruiz-Reyes ML, Altamirano-Bustamante N. Proceso de la atención y funciones ejecutivas relacionados con hipotiroidismo congénito en niños escolares. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (2): 100-112.



ANTECEDENTES

El hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad sistémica de severidad variable con resolución dependiente de su diagnóstico y tratamiento temprano, se debe a la ausencia de la glándula tiroidea o por la disminución de las hormonas tiroideas circulantes;¹ representa un riesgo para el adecuado crecimiento y desempeño cognitivo, siendo la discapacidad intelectual la secuela más grave. Presenta una alta prevalencia de 1:1373 recién nacidos en la población mexicana.²

El tratamiento oportuno debe iniciarse desde los primeros 15 días posteriores al nacimiento para evitar déficits neurocognitivos graves.³⁻⁶ Las secuelas tardías son de funcionamiento y grado variable, como el déficit de atención, incoordinación motora gruesa y/o problemas conductuales que se reportan en la etapa escolar,⁷⁻⁸ así como algunos defectos en el procesamiento visoespacial, memoria selectiva y alteraciones sensoriomotoras.⁹

La atención es un proceso neurocognitivo para el procesamiento de información, fundamental en el aprendizaje;¹⁰ para ser funcional se requiere de la capacidad de inhibir la información irrelevante y focalizar la información relevante por periodos prolongados. En el análisis de la atención debe observarse si existe reducción en el procesamiento o concentración limitada y observar la relación o disociación entre la atención visual (AV) y la auditiva (AA).¹¹

Las funciones ejecutivas (FE) forman una amplia gama de acciones relacionadas con los aprendizajes, destacando el control inhibitorio, memoria de trabajo, pensamiento abstracto, razonamiento y juicio crítico.¹² Implican conductas complejas a partir de acciones simples que incluyen el procesamiento y codificación de la información,¹²⁻¹⁶ siendo propiedad funcional de los lóbulos frontales para mantener mentalmente una información

específica mientras se resuelve un problema o se realiza una actividad¹⁷⁻¹⁹

Dentro de las FE la planificación y organización (PyO) está relacionada con procesos como la autorregulación y la memoria operativa,^{15-16,20} que permitan actuar y anticipar los pasos para ejecutar una tarea, seleccionando las estrategias para dar solución y cumplir un objetivo.²¹⁻²³

La flexibilidad cognitiva (FC) es la capacidad de adaptación, ajuste y modificación de la respuesta conductual o cognitiva ante demandas del medio ambiente, reorganizando así el procesamiento de información, cambiando de un esquema de acción o pensamiento a otro.²⁴⁻²⁵

El control inhibitorio asociado a la FC refleja una regulación automática de conductas que requieran reorganización de pensamientos, permite el cambio, generación y selección de nuevas estrategias; la activación de la representación adecuada para generar la respuesta correcta e inhibir la respuesta cuando ya no es relevante o útil.^{24,26}

La fluidez verbal (FV) consiste en la producción lingüística y mecanismos de acceso lexical.^{17,27-30}

La presencia de HC como factor de riesgo biológico está relacionado con alteraciones en el procesamiento mental claramente identificables en la edad escolar, se ha encontrado relación entre la severidad y tipo del HC, baja actividad de las hormonas tiroideas y el inicio tardío del tratamiento con alteraciones en los procesos cognitivos y las funciones ejecutivas durante el desarrollo.^{5,31-33}

Por esto es importante analizar la relación entre las funciones ejecutivas y las variables relacionadas con el HC para establecer diagnósticos e intervención oportuna; los pacientes diagnosticados y tratados precozmente tienen mayores posibilidades de desarrollar procesos neurocognitivos adecuados.^{31,34}

El objetivo de este estudio fue: describir el funcionamiento de procesos neurocognitivos de atención auditiva, visual y funciones ejecutivas (fluidez verbal, fluidez gráfica, flexibilidad mental, planeación y organización), relacionados con la edad, el tipo de HC e inicio de tratamiento en niños escolares de 8 y 9 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo y comparativo. Se evaluaron niños en edad escolar captados en el periodo de 2003-2004 con diagnóstico de HC confirmado por perfil tiroideo (quimioluminiscencia, Siemens) y estudio gammagráfico con Tecnecio99 metaestable. Se excluyeron a los niños que tenían comorbilidades asociadas a sistema nervioso que modificarán los resultados de las pruebas aplicadas. El tratamiento farmacológico se inició con levotiroxina sódica en un rango de 5.8 a 11.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Fueron referidos al programa de seguimiento del neurodesarrollo e intervención temprana en el Centro de Investigación del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

La información clínica para este estudio se obtuvo de los expedientes. Se registraron los datos de hormonas tiroideas T4 total y TSH emitidos por el laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz y Endocrinología, fueron consideradas dos valoraciones de los estudios de laboratorio, tanto el inicial como el más próximo al momento de la valoración neuropsicológica.

Las variables consideradas fueron sexo, peso en gramos, condición al nacimiento término, pretérmino o postérmino, edad 8 y 9 años, tipo de HC como agenesia y otras disgenesias (hipoplasia, ectopia y nódulo sublingual), clasificación del inicio de tratamiento temprano (ITe) hasta 30 días o tardío (ITa) a partir de 31 días posnatales y los valores hormonales estableciendo las categorías por debajo, dentro y arriba del rango o no

reportado de la T4 total (T4t) y TSH, tanto inicial como cercana al día de la evaluación.

Los estándares y valores normales referencia del análisis en suero empleados son T4t 4.5-12.5 mg/dl, TSH de 0.4-4.0 uIU/mL reportados por el Laboratorio de Endocrinología del INP.³⁵

Se consideró como buen cumplimiento terapéutico que los valores se encontraran dentro del rango promedio, tomando en cuenta la valoración cercana al momento del estudio, en caso de estar por debajo o por arriba se consideró como no cumplimiento.³⁶

El registro de los procesos neurocognitivos y las funciones ejecutivas se realizó con la batería de Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) para niños con edades entre los 5 y los 16 años,³⁷ a fin de determinar el desempeño y los cambios asociados a algún tipo de alteración o disfunción cerebral.^{19,38}

Se incluyeron las variables de los dominios atención visual (AV) y auditiva (AA), funciones ejecutivas (FE) de fluidez verbal (FV) dividida en fluidez semántica frutas (FSF), semántica animales (FSA) y fluidez fonémica (FF); fluidez gráfica dividida en fluidez gráfica semántica (FGS) y gráfica no semántica (FGNS); la flexibilidad cognitiva (FC) se dividió en respuestas correctas (RC), respuestas con errores (RE), número de categorías (NC) e incapacidad para mantener la organización (INC); la planeación y organización (PyO) dividida en diseños correctos (DC), número de movimientos realizados (NMR), diseños correctos con el mínimo de movimientos (DCMM) y la velocidad en la ejecución de tiempo en segundos (TS) que requirieron para ejecutar la tarea.

Procedimiento

Se realizó entrevista a los padres previa a la evaluación de cada niño, brindándoles amplia



información sobre los procedimientos y solicitando su firma para el consentimiento respectivo; se solicitó, el asentimiento de los niños para participar y cooperar en dos sesiones de 90 minutos. Al terminar la evaluación se realizaron comentarios sobre los hallazgos del desempeño y comportamiento de cada niño y recomendaciones para el trabajo en casa.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y comparativo, se determinó la distribución de las variables numéricas continuas utilizando medidas de tendencia central promedio, desviación estándar y rango. Las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentaje. Para investigar las diferencias entre los tipos de HC, rangos de edad y las variables cognitivas se utilizó la prueba de χ^2 y la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para comparar medias. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El procesamiento y análisis estadístico se realizó con el programa estadístico JMP Pro v.13.0.

Consideraciones éticas

Este estudio se apegó a lo señalado por la Declaración de Helsinki³⁹ y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se sometió ante el Comité de Ética e investigación teniendo la aprobación número 059214.

RESULTADOS

Se analizaron los resultados de 33 niños incluidos en el seguimiento del desarrollo e intervención temprana sistematizada durante los primeros cinco a seis años de vida. De estos 27 (82%) niñas y 6 (18%) niños, de 8 (52%) y 9 (48%) años. Por condición al nacimiento hubo más casos pretérminos 17 (52 %) y 13 (39%) postérmino. Predominaron los niños con agenesia 19 (58%) y con inicio de tratamiento tardío se registraron 27 (82%). El promedio general

de inicio de tratamiento fue de 43 días. En el **Cuadro 1** se presentan las características del grupo estudiado.

Cuadro 1. Características de la población de estudio (continúa en la siguiente página)

Datos del grupo de estudio	Grupos de edad	
	8a (17 niños)	9a (16 niños)
No. de niños (%)		
Sexo		
Masculino	4 (12)	2 (6)
Femenino	13 (39)	14 (43)
Promedio		
Peso al nacimiento		
Peso en gr	3240	3348
No. De niños (proporción)		
Condición al nacimiento		
Pretérmino	2 (6)	1 (3)
Término	9 (28)	8 (24)
Postérmino	6 (18)	7 (21)
Tipo de HC		
Agenesia	11 (34)	8 (24)
Otras disgenesias (hipoplasia, ectopia, nódulo sublingual)	6 (18)	8 (24)
Inicio de tratamiento		
Temprano (Ite)	4 (12)	2 (6)
Tardío (Ita)	13 (39)	14 (43)
Promedio del Inicio en días posnatales	41	47
No. De niños (proporción)		
Tratamiento Agenesia		
Inicio de tratamiento Ite	3 (18)	1 (6)
Inicio de tratamiento Ita	8 (47)	7 (44)
Tratamiento otras disgenesias (hipoplasia, ectopia, nódulo sublingual)		
Inicio de tratamiento Ite	1 (6)	1 (6)
Inicio de tratamiento Ita	5 (29)	7 (44)
Clasificación T4t inicial		
Debajo del rango	14 (43)	13 (39)

Cuadro 1. Características de la población de estudio (continuación)

Datos del grupo de estudio	Grupos de edad	
	8a (17 niños)	9a (16 niños)
Dentro del rango	3 (9)	3 (9)
Clasificación TSH inicial		
Arriba del rango	17 (52)	16 (48)
T4t cercano a la evaluación		
Debajo del rango	1 (3)	0 (0)
Dentro del rango	12 (36)	12 (36)
Arriba del rango	3 (9)	3 (9)
No reportado	1 (3)	1 (3)
TSH cercano a la evaluación		
Dentro del rango	11 (33)	11 (33)
Arriba del rango	5 (15)	4 (12)
No reportado	1 (3)	1 (3)
Nivel socioeconómico		
Rango de nivel socioeconómico	1N – 3N	
	n=33	
% = porcentaje		

En el **Cuadro 2** se muestra la información de los procesos neurocognitivos y funciones ejecutivas por grupos de edad, tipo de HC e inicio de tratamiento. En AV a los 9 años los dos grupos de HC presentaron desempeño bajo, esto predominó en niños con agenesia e inicio de tratamiento tardío ($p=0.03$). En AA, el grupo de 8 años con desempeño bajo, predominando en el grupo de agenesia e ITa ($p=0.03$).

En FV el desempeño promedio predominó en ambos grupos de edad, sin relación estadística significativa con el tipo de HC e inicio de tratamiento; hubo mayor proporción de desempeño bajo en FSF y en FSA a los 8 años en niños con agenesia e ITa. A los 9 años se observó desempeño alto en FSF, FSA y en FF en ambos grupos de HC.

En FGS el desempeño bajo en los niños con agenesia se presentó en 55% a los 8 años y 63% a los 9, con desempeño promedio en FGNS en 73% a los 8 años y 100% a los 9 y en los de inicio de tratamiento tardío 46% a los 8 años y 58% a los 9 ($p=0.03$). Se encontró desempeño alto en FGS en 9% de niños con agenesia a los 8 años y 12% a los 9, en los casos con otras disgenesias 17% a los 8 años y 26% a los 9.

En FC los niños con agenesia e ITa se relacionaron con un menor desempeño en las respuestas correctas con asociación significativa en HC-RC ($p=0.03$) y HC-RE ($p=0.01$).

En PyO se registró mayor proporción de niños con desempeño promedio en los dos grupos de edad. En DCMM los niños con agenesia presentaron mayor dificultad en resolver la tarea en ambos grupos de edad. Con relación a la velocidad de procesamiento en PyO, el grupo con agenesia y tratamiento tardío tuvo mayor demora en ambos grupos de edad ($p=0.009$). En DCMM se observó desempeño alto en el grupo con otras disgenesias.

En el **Cuadro 3** se muestran procesos neurocognitivos, funciones ejecutivas por inicio de tratamiento y tipo de hipotiroidismo congénito. En el dominio de atención hubo más casos de ITa en ambos grupos de HC con desempeño bajo. En AV, los niños con agenesia e ITa obtuvieron promedios bajos (87%), mientras que 5 casos obtuvieron desempeño promedio: el 75% con ITE y el 25% ITa; en los casos de disgenesia e ITa predominaron el desempeño bajo y promedio.

En la AA todos los niños de agenesia presentaron desempeño bajo en ambos grupos de inicio de tratamiento; y con otras disgenesias, todos los niños con atención tardía obtuvieron desempeño bajo.

En FV, en los tres subdominios, se registraron más casos con desempeño promedio en ambos tipos

Cuadro 2. Procesos neurocognitivos, funciones ejecutivas por edad, tipo de hipotiroidismo congénito e inicio de tratamiento

Criterio de desempeño	Procesos neurocognitivos										Funciones ejecutivas																						
	Atención (A)		Fluidez verbal (FV)				Fluidez gráfica (FG)				Flexibilidad cognitiva (FC)				Planeación y organización (PyO)																		
	Visual (AV)		FSF		FSA		FF		FGS		FGNS		RC		RE		NC		INC		DC		NMR		DCMM		TS						
	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a ² (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a (%)	8a (%)	9a ³ (%)					
HC Agenesia (n=19)																																	
Desempeño bajo		7	7	11	8	4	1	4	1	1	2	6	5	3	0	8	7	9	7	0	2	3	4	1	1	2	3	2	3				
Desempeño promedio		64	88	100	100	36	12	36	12	9	25	55	63	27	0	73	88	82	88	0	25	27	50	9	12	18	38	18	38				
Desempeño alto		4	1	0	0	7	5	7	6	8	5	4	2	8	8	2	1	2	1	11	6	8	4	10	7	9	4	7	5	11	8		
Desempeño promedio		36	12	0	0	64	63	64	76	73	62	36	25	73	100	18	12	18	12	100	75	73	50	91	88	82	50	64	62	232	258		
Desempeño alto		0	0	0	0	2	0	0	1	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0			
Desempeño promedio		0	0	0	0	25	0	12	18	12	9	12	9	12	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0		
Desempeño alto		0	0	0	0	2	0	0	1	2	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HC Disgenesias (n=14)																																	
Desempeño bajo		3	3	5	8	1	0	2	1	1	1	3	1	2	4	2	4	2	4	0	1	2	4	0	1	2	4	0	4				
Desempeño promedio		50	37	83	100	17	0	33	12	17	0	17	37	17	25	33	50	33	50	0	12	33	50	0	12	17	25	0	50				
Desempeño alto		3	5	1	0	5	6	4	6	5	6	4	3	5	6	4	4	4	4	6	7	4	4	6	7	4	6	3	3	6	8		
Desempeño promedio		50	63	17	0	83	75	67	76	83	75	66	37	83	75	67	50	67	50	100	88	67	50	100	88	66	75	50	38	158	135		
Desempeño alto		0	0	0	0	2	0	0	1	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1			
Desempeño promedio		0	0	0	0	25	0	12	0	12	0	25	17	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Desempeño alto		0	0	0	0	2	0	0	1	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Inicio de tratamiento temprano (n=6)																																	
Desempeño bajo		1	1	3	2	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0	2	2	3	2	0	1	2	4	0	1	2	0	0	0	2			
Desempeño promedio		25	50	75	100	0	0	25	0	25	0	25	50	75	100	50	100	75	100	0	0	25	100	0	25	100	0	0	0	0	0	0	
Desempeño alto		3	1	1	0	4	2	3	2	3	2	3	2	2	2	2	0	1	0	4	2	3	0	4	2	4	2	2	0	4	2		
Desempeño promedio		75	50	25	0	100	100	75	100	75	100	75	100	50	100	50	100	50	100	75	100	75	0	100	100	100	100	50	0	152	150		
Desempeño alto		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0		
Inicio de tratamiento tardío (n=27)																																	
Desempeño bajo		9	9	13	14	5	1	5	2	2	2	6	8	2	2	8	9	8	9	0	3	4	6	1	2	3	5	2	5				
Desempeño promedio		69	64	100	100	38	7	38	14	15	14	46	58	15	14	61	64	62	64	0	21	31	43	8	14	23	35	15	35				
Desempeño alto		4	5	0	0	8	9	8	10	10	9	5	3	11	12	4	5	5	5	13	11	9	8	12	12	9	8	8	13	14			
Desempeño promedio		31	36	0	0	62	64	62	72	77	64	39	21	85	86	31	36	38	36	100	79	69	57	92	86	69	57	62	57	222	203		
Desempeño alto		0	0	0	0	4	0	2	1	3	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1			
Desempeño promedio		0	0	0	0	31	0	14	8	22	15	21	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Desempeño alto		0	0	0	0	4	0	2	1	3	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

N=33

(HC) hipotiroidismo congénito, (FSF) fluidez semántica frutas, (FSA) fluidez semántica animales, (FF) fluidez fonémica, (FGS) fluidez gráfica semántica, (FGNS) fluidez gráfica no semántica, (RC) respuestas correctas, (RE) respuestas con errores, (NC) número de categorías, (INC) incapacidad para mantener la organización, (DC) diseños correctos, (NMR) número de movimientos realizados, (DCMM) diseños correctos con el mínimo de movimientos, (TS) tiempo en segundos. Significancia estadística chi² ¹(p=0.03), ²(p=0.04), ³(p=0.02).

Cuadro 3. Procesos neurocognitivos, funciones ejecutivas por inicio de tratamiento y tipo de hipotiroidismo congénito

Criterio de desempeño	Procesos neurocognitivos				Funciones ejecutivas																										
	Atención				Fluidez verbal				Fluidez gráfica				Flexibilidad cognitiva				Planeación y organización														
	Visual		Auditiva		FSF		FSA		FF		FGS		FCNS		RC		RE		NC		INC		DC		NMR		DCMM		TS		
ITE (%)	ITa ¹ (%)	ITE (%)	ITa ¹ (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa (%)	ITE (%)	ITa ⁴ (%)	ITa ⁵ (%)			
HC Agenesia (n=19)																															
Desempeño bajo																															
1	13	4	15	0	5	0	33	0	5	0	3	1	10	2	1	3	12	4	12	4	12	0	2	2	5	0	2	0	5	1	4
25	87	100	100	0	33	0	33	0	20	25	67	50	7	75	80	100	80	100	80	100	80	13	0	13	0	33	0	33	0	25	27
Desempeño promedio																															
3	2	0	0	4	8	4	9	3	10	3	3	2	14	1	2	3	4	13	2	10	4	12	4	9	2	10	4	15	4	15	
75	13	0	0	100	54	100	60	75	67	75	20	50	93	25	13	0	20	100	87	50	67	100	87	100	60	50	66	180	260		
Desempeño alto																															
0	0	0	0	2	0	1	2	0	1	2	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
				13	0	7	25	13	0	0	13	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	.7	
HC Disgenesias (n=14)																															
Desempeño bajo																															
1	5	1	12	0	1	1	2	0	1	0	4	0	33	0	25	50	42	50	42	50	42	1	1	5	0	1	1	3	1	3	
50	42	50	100	0	8	50	17	0	8	0	33	0	25	50	42	50	42	50	42	50	42	8	0	8	0	25	50	25	50	25	
Desempeño promedio																															
1	7	1	0	2	9	1	9	2	9	2	5	2	9	1	7	1	7	2	12	1	7	2	11	2	8	0	6	2	12		
50	58	50	0	100	75	50	75	100	75	100	42	100	75	50	58	50	58	100	92	50	58	100	92	100	67	50	95	153			
Desempeño alto																															
0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3		
				17	0	8	17	0	8	17	25	0	25	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	.8	50	
N=33																															

ITE (inicio de tratamiento temprano), ITa (inicio de tratamiento tardío), (HC) hipotiroidismo congénito, (FSF) fluidez semántica frutas, (FSA) fluidez semántica animales, (FF) fluidez fonémica, (FGS) fluidez gráfica semántica, (FCNS) fluidez gráfica no semántica, (RC) respuestas correctas, (RE) respuestas con errores, (NC) número de categorías, (INC) incapacidad para mantener la organización, (DC) diseños correctos, (NMR) número de movimientos realizados, (DCMM) diseños correctos con el mínimo de movimientos, (TS) tiempo en segundos. Significancia estadística χ^2 1 p=0.01, 2p=0.03, 3p=0.03, 4p=0.008, 5p=0.01.



de HC e inicio de tratamiento, el desempeño bajo solo se presentó en los casos con agenesia cuando el inicio de tratamiento fue tardío en FSF (33%), FSA (33%) y FF (20%).

En FGS 67% presentaron desempeño bajo en los casos de agenesia e inicio de tratamiento tardío y 33% con otras disgenesias; en FGNS el desempeño bajo y promedio se distribuyeron la mitad en cada subcategoría, predominando el desempeño promedio en todos los casos por tipo y por edad de inicio. En los niños con desempeño alto en FGS 13% tenían agenesia e ITa y 25% con otras disgenesias e ITe.

En FC en los dominios de RC y en RE los niños con agenesia e ITa en 80% se relacionaron con un menor desempeño en las respuestas correctas ($p=0.03$). A pesar del tratamiento de inicio tardío, en RC 7% alcanzó promedio alto y desempeño promedio 13% y en RE 20% ($p=0.01$). En otras disgenesias con ITe e ITa presentaron desempeño bajo y desempeño promedio. En NC e INC la mayoría tuvo desempeño promedio, sin embargo, algunos niños con agenesia y en otras disgenesias, independientemente del IT, también se registraron promedios bajos.

En DC en los niños con otras disgenesias, 87% presentaron un desempeño promedio. En NMR y en DCMN se presentaron niños con desempeño bajo en ambos tipos de HC. Aún con ITa, 25% de niños con agenesia y 50% con otras disgenesias mostraron desempeño alto.

Los niños con agenesia presentaron menor velocidad de ejecución para la resolución de las tareas.

Con relación a los valores del perfil hormonal se encontró que los niños que presentaron T4t inicial por debajo del rango esperado presentaron desempeño bajo en atención visual, atención auditiva, fluidez semántica y en el establecimiento de categorías en la flexibilidad cognitiva.

Con respecto a T4t al momento de la evaluación los casos que estuvieron dentro del rango presentaron desempeño promedio en tareas de planeación y organización (DCMM). Los niños con valores de TSH dentro del rango esperado al momento de la valoración presentaron un desempeño promedio en el dominio fluidez verbal (FSA, FF), en fluidez gráfica (FGNS), y en el dominio de planeación y organización (DC).

Fue considerada la condición al nacimiento y la edad de inicio del tratamiento, los niños pretérmino con inicio de tratamiento tardío presentaron desempeño bajo en atención visual y auditiva ($p=0.03$), en PyO los casos de término presentaron desempeño alto ($p=0.05$).

DISCUSIÓN

Siendo el objetivo de este estudio describir en niños de 8 y 9 años con hipotiroidismo congénito e inicio de tratamiento temprano o tardío, el proceso de atención y funciones ejecutivas, se planteó el supuesto de que la edad es un factor relevante en tanto que las exigencias de las pruebas relativas a la neurocognición cambian con su avance y por lo tanto se incluyó como una de las variables relevantes, tomando en consideración al momento de la evaluación el estado de la función tiroidea.

Los niños con agenesia y con inicio de tratamiento tardío en ambos grupos de edad presentaron desempeño bajo principalmente en los procesos de atención visual y auditiva, y en la fluidez gráfica, flexibilidad cognitiva y velocidad de ejecución, con mayor variabilidad de desempeño a los 8 años.

El sexo de la población estudiada correspondió a la prevalencia reportada en la literatura, siendo mayor en las niñas.^{2,4}

La correcta optimización terapéutica se ha considerado con relación a mantener los niveles

hormonales de T4t y TSH dentro del rango promedio, si estos se presentan por arriba o por debajo del rango no se considera como buen cumplimiento terapéutico. Lo que conlleva durante el seguimiento de desarrollo a la presencia de alteraciones o déficits cognitivos en diferentes periodos.⁴⁰⁻⁴⁶

En los resultados resalta el bajo rendimiento en los procesos de atención, en la AV hubo mayor número de casos de agenesia independiente del inicio de tratamiento en ambos grupos de edad, mientras que en otras disgenesias se sostiene el desempeño bajo tanto en ITe e ITa con menos casos. Se encontró desempeño bajo en la atención auditiva en niños con agenesia a los 8 años y en otras disgenesias con ITa, con disfunción en algunas FE como flexibilidad cognitiva y planeación y organización.⁴⁷

En este estudio se encontró que todos los niños de 8 y 9 años con agenesia u otras disgenesias con ITe o ITa presentaron desempeño bajo tanto en la atención visual como en la auditiva, se ha descrito que en niños de edad escolar con agenesia tiroidea presentan bajo rendimiento en la atención.⁴⁸

El desempeño bajo en atención visual, probablemente esté relacionado con la insuficiencia tiroidea postnatal temprana que afecta el desarrollo de la vía del estriado occipital al parietal superior, estructuras relacionadas con el procesamiento de la ubicación espacial, más que la ruta de percepción visual, que estaría conservada, dicha situación afectaría con mayor probabilidad a los niños con ITa.⁴⁹⁻⁵⁰ En la evaluación la resolución de la tarea AV, que involucra la ejecución motora fina como parte del proceso, los niños presentaron problemas en el sostén del lápiz, considerándose esta situación como inmadurez, se ha descrito que durante el desarrollo posnatal de la corteza motora primaria, requiere un período crítico largo, proceso que se afecta en condiciones de

déficit hormonal y que podría tener relación con las dificultades motoras finas.⁵¹ En los niños de este estudio encontramos que la condición al nacimiento es una variable que se relaciona con el desempeño cognitivo, situación no reportada en otros estudios de niños con HC.

Los resultados en el dominio de fluidez verbal (FSA, FSF, FF), y gráfica (FGS, FGNS) pertenecientes a las funciones ejecutivas, evidenciaron alteraciones en su desempeño en el HC, siendo los niños con agenesia a los 8 años quienes mostraron desempeño más bajo a diferencia de los de disgenesia. Es posible, por tanto, considerar la existencia de un gradiente diferencial en el funcionamiento ejecutivo relacionados con la adecuada capacidad lingüística (vocabulario y semántica) y memoria a largo plazo (evocación) que impactan en otras habilidades demandadas en este tipo de pruebas como son las de fluidez verbal.⁵²

En la flexibilidad cognitiva, la edad y el inicio de tratamiento tardío tiene relación con el bajo desempeño, evidenciando mayor número de errores e incapacidad para mantener la tarea a los 8 años que a los 9 años, por una probable alteración en el funcionamiento de la región dorsolateral frontal. Se ha relacionado el bajo desempeño de FC en los niños con HC con la organización de la región prefrontal.⁵³⁻⁵⁴ Se han descrito déficits en la memoria operativa en esta población; siendo la región cerebral prefrontal la que participa tanto en la memoria de trabajo como en la flexibilidad cognitiva.^{51,55} Los errores en la ejecución encontrados pueden estar relacionados con la incapacidad para mantener un nivel de eficiencia adecuado y estable durante una actividad con cierta duración, que además demanda un control continuo de la atención. Ciertos déficits cognitivos leves en la FC y en la memoria de trabajo han sido asociados con el impacto del HC que puede persistir aun cuando la detección y el inicio de tratamiento hayan sido oportunos.⁵¹



Para la velocidad de procesamiento en la ejecución se presentó demora en los tiempos de respuesta y en el tiempo total de ejecución para la tarea, en ambos grupos de edad, tanto para el grupo de agenesia como los ITa, en ausencia de discapacidad motora o sensorial específica que la justifique, puede ser explicado por el impacto del HC en el proceso de mielinización el cual se altera de manera 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.⁵⁶

Se ha argumentado sobre un modelo teórico sobre el denominado síndrome del aprendizaje no verbal, caracterizado por alteraciones visoespaciales, señalando que los niños con HC pueden sufrir un proceso de retraso en la mielogénesis o sinaptogénesis lo que conlleva gran parte de los síntomas propios de dicho síndrome.⁵⁰ Se ha reportado la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso en los dos primeros años de vida, dada su participación en los procesos de mielinización, arborización dendrítica, desarrollo de sinapsis y migración neuronal, y ante un funcionamiento alterado de la glándula tiroidea, la organización de procesos neurocognitivos y funciones ejecutivas podrían verse afectados.⁵⁷

Los resultados de las diversas alteraciones neurocognitivas en los niños con HC se han reportado empleando los puntajes de escalas de inteligencia incluyendo los datos de persistencia de coeficientes de 70 o menos en niños bajo condiciones de tratamiento sustitutivo⁵⁸. En otros estudios de seguimiento se ha considerado también que las alteraciones en los niños con agenesia tiroidea presentan en las funciones neurocognitivas puntajes significativamente menores al compararlas con la población de bajo riesgo biológico. En el grupo de estudio analizamos otras funciones neurocognitivas y no solo el coeficiente intelectual observándose con-

diciones similares, considerando que a menor edad se observa por lo general, un desempeño bajo conservándose el problema a los 9 años, en la atención, la flexibilidad cognitiva y la planeación y organización, con más casos de niños con agenesia, pero también, aunque en menor grado en los niños con otras disgenesias donde prevalece el desempeño bajo en la atención visual por debajo del percentil 10.

El desempeño neurocognitivo evaluado se considera que está estrechamente relacionados con el funcionamiento de la región frontal, siendo que en esta etapa de desarrollo algunos de estos procesos se organizan y se relacionan con la especialización de la corteza.

Las hormonas tiroideas son necesarias para una corteza cerebral organizada, su deficiencia durante el desarrollo puede afectar el ordenamiento de las capas corticales frontales y con ello presentar repercusiones funcionales, haciéndose evidentes en el desempeño de los escolares.⁵⁶ Por tanto, el nivel de desempeño puede observarse como una afectación variable de disfunción neuropsicológica, relacionado con la presencia de retrasos tanto madurativos como de déficit funcional.²²

CONCLUSIONES

Los niños con hipotiroidismo congénito presentan procesos neurocognitivos y funciones ejecutivas con desempeños bajos en las diversas tareas relacionadas a las demandas según su edad, al tipo de HC (predominio en agenesia) e inicio de tratamiento tardío, así como retraso en la velocidad de procesamiento en la tarea de planeación y organización.

El HC altera el desarrollo cognitivo relacionado con menor desempeño neurocognitivo y ejecutivo en los niños de 8 años, la presencia de agenesia conduce a menores competencias en la mayoría de los dominios y subdominios

explorados. En los casos con desempeño alto la influencia del tratamiento temprano es determinante.

Limitaciones del estudio

Debido a la dificultad del seguimiento de niños a lo largo del tiempo, el número incluido de niños con HC es reducido, lo que influye en la distribución de los datos, otro factor a considerar es el inicio de tratamiento tardío; consideramos que es necesario contrastar estos resultados con población que cuente un número mayor de casos con tratamiento temprano conforme a las recomendaciones internacionales, además de considerar el adecuado cumplimiento dentro de los valores óptimos de referencia durante el tratamiento e identificar el impacto real sobre el desarrollo de las hormonas en los procesos neurocognitivos y en las funciones ejecutivas. Debido a lo extenso de la información en este reporte no se incluyó la condición socioeconómica y la presencia de factores psicosociales que pueden modificar la organización de procesos mentales complejos.

Agradecimientos

El presente estudio resulta de la tesis de doctorado del primer autor, quien recibió el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de CVU 228231.

REFERENCIAS

1. Wassner A. Congenital hypothyroidism. *Clin Perinatol*. 2018; 45(1):1-18.
2. Hinojosa-Trejo MA, Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Cosío-Farías AP, Herrera-Pérez LA, Caamal-Parra G, et al. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. *Acta Pediátrica de México*. 2018;(39):55-135.
3. American Academy of Pediatrics (AAP). Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
4. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Publica Mex*. 2004;46(2):211-24.
5. Rovet J. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid*. 1999; 9(7):741-
6. Sánchez PC, Calzada R, Ruiz L, Altamirano N, Méndez I, Vela AM, et al. Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Rev Mex Pediatr*. 2006;73 (6):272-79.
7. Bernal J. Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014; 5(2):5-8.
8. CENETEC. Prevención, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito neonatal en el primer nivel de atención. 2008; México: Secretaría de Salud. 15 p.
9. Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews, MP, Rovet, JF. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(9):1427-34.
10. González A, Ramos J. La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta. 2006; México: Edt. Manual Moderno. 51 p.
11. Anderson V, Levin H, Jacobs R. Executive functions after frontal lobe injury: A developmental perspective. En D.T. Stuss, & R.T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function (504-27)*. 2002; New York: Oxford University Press.
12. Flores JC, Ostrosky-Shejet F. Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas. 2012. México: Edt. Manual Moderno. 1,53 p.
13. Estévez A, García C, Barraquer LI. Los lóbulos frontales. El cerebro ejecutivo. *Rev Neurol*. 2000; 572 (31):566-77.
14. Flores JC, Ostrosky-Solis F. Neuropsicología de los lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Rev NNN*. 2008; 8 (1):47-58.
15. Lezak MD, Howieson DV, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4ed. 2004; New York: Oxford University Press. 51,37-39 p.
16. Verdejo A, Bechara A. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*. 2010; 22(02):232-34.
17. Rosselli M, Jurado M, Matute E. Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Rev NNN*. 2008; 8(1):23-46.
18. Bausela E. Desarrollo evolutivo de la función ejecutiva. *Rev Gal-Port Psic Educ* 2005; 10(12):1138-1663.
19. Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solis F. Evaluación Neuropsicológica Infantil. 2007; México: Manual Moderno. 13-14 p.
20. Hoffman W, Schmeichel B, Baddeley A. Executive functions and self-regulation. *Trends Cogn Sci*. 2012; 16(3):174-80.
21. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12(1):1-47.
22. Portellano J. Introducción a la neuropsicología. 2007; México: McGrawHill. 103-104,301-315 p.



23. Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol.* 2002;8(2):71-82.
24. Diamond A. Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy, and biochemistry. In: Stuss D.T., Knight R.T. (eds.). *Principles of frontal lobe function.* 2002; New York: Oxford University Press. 467-469 p.
25. Fitzgibbon L, Cragg L, Carroll DJ. Primed to be inflexible: the influence of set size on cognitive flexibility during childhood. *Front Psychol.* 2014; 12(5):101.
26. Wodka E, Mahone M, Blankner J, Gidley, J, Fotedar S, Denckla M, et al. Evidence that response inhibition is a primary deficit in ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007;29(4):345-56.
27. Lozano N, Ruival P, Riva S, Mancilla M, Alvarez L, Dhers P, et al. Evaluación de las Funciones Ejecutivas de niños entre 6 y 12 años. *Rev Hologramática.* 2015; 2(22):49-71.
28. Stuss DT. Biological and physiological development of executive function. *Brain Cogn.* 1992; 20(1):8-23.
29. Londoño DMM, Cifuentes VV, Lubert CD. Correlación entre las habilidades académicas de lectura y escritura y el desempeño neuropsicológico en una muestra de niños y niñas con TDAH de la ciudad de Manizales. *Psic Caribe.* 2012; 29(2):305-
30. Arán-Filippetti V. Fluidez verbal según tipo de tarea, intervalo de tiempo y estrato socioeconómico, en niños escolarizados. *An psicol.* 2011; 27 (3):816-26.
31. Álvarez M, Güell R, Daniel L, Berazaín A, Machado C, Pascual A. Estado neurocognitivo en niños de 8 años con hipotiroidismo congénito tratado precozmente. *Rev neurol.* 1999; 28(7):701-06.
32. Aijaz N, Flaherty E, Preston T, Bracken S, Lane A, Wilson T. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disord.* 2006; 6(2):1-7.
33. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2000; 105(3):515-22.
34. Rovet JF. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88(432):88-95.
35. Soldin S, Brugnara C, Wong E. *Pediatrics Reference Range.* 4a Ed. 2003; Washington DC: AACC Press.
36. Mora M, Sanz M, Carrascón L, Rodríguez A. Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo del hipotiroidismo congénito. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2022; 13 (Suppl 1):7-12.
37. Rosselli M. Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad. Estudio normativo colombiano. *Rev Neurol.* 2004; 38(8):720-31.
38. Matute E, Inozemtseva O, González A, Chamorro Y. La Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): Historia y fundamentos teóricos de su validación. Un acercamiento práctico a su uso y valor diagnóstico. *Rev NNN.* 2014; 14(1):68-95.
39. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Jama.* 2013; 310(20):2191-194.
40. Burger A. Is serum TSH not the gold standard for thyroxine treatment?. *Clin Thyroidol.* 2013; 25:33-34.
41. Dayal D, Prasad R. Congenital hypothyroidism: current perspectives. *Res Rep EndocrDisord.* 2015; 15(5):91-102.
42. Heyerdahl S, Kase BF. Significance of elevated serum thyrotropin during treatment of congenital hypothyroidism. *Acta paediatr.* 1995; 84:634-38.
43. Jonklaas J, Bianco A, Bauer A, Burman K, Cappola A, Celi F, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24(12):1670-1751.
44. Hether J, Shanholtz H. Congenital Hypothyroidism. *J Pediat Nurs.* 2013; 28(2):200-02.
45. Unnikrishnan AG, Vyas U. Congenital hypothyroidism - An Indian perspective. *Thyroid Res Pract.* 2017; 4:99-105.
46. Zanini L, Teruko E, Nogueira C, Mazeto G, Künzle P, Magalhães R, et al. Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57(3):184-92.
47. 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.
48. García L, Rodríguez M, Rodríguez A, Dulín E, Álvarez M. Atención sostenida en niños con hipotiroidismo congénito en edad escolar. Influencia de los episodios de sobretreatmento en los primeros 3 años de vida. *Neurología.* 2020; 35(4):226-32.
49. 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.
50. Rourke BP, Ahmad SA, Collins DW, Hayman-Abello BA, Warriner EM. Child clinical/pediatric neuropsychology: some recent advances. *Annu Rev Psychol.* 2002; 53:309-39.
51. Rovet JF. Congenital Hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychol.* 2002; 8(3):50-62.
52. Sastre-Riba S, Fonseca-Pedrero E, Poch-Olivé ML. Early development of executive functions: a differential study. *Anal Psicol.* 2015; 31(2):552-61.
53. Campos M, Musso M, Keselman A, Gruñeiro L, Bergadá I, Chiesa A. Perfiles cognitivos en pacientes con hipotiroidismo congénito detectado y tratado en forma temprana. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(1):12-17.
54. Hepworth S. Verbal working memory in children with congenital hypothyroidism (microform). 2005; Toronto: Thesis - University of Toronto.

55. 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.
56. Arreola-Ramírez G, Barrera-Reyes RH, Jiménez-Quiroz R, Ramírez TMA, Segura-Cervantes E, Granados-Cepeda ML, et al. Neurodesarrollo en infantes con antecedente de hipotiroidismo congénito. *Perinatol Reprod Hum* 2005; 19(3-4):141-151.
57. Manriquez OM, Nagel BL, Vivanco WX. Evaluación neurológica en pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticado por rastreo neonatal. *Rev Chil Pediatr*. 1998; 69(2):56-9.
58. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob F. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Rev méd Chile*. 2017;145(12):1579-87.