

Evolución psicológica y calidad de vida en el hipotiroidismo congénito

Psychological evolution and quality of life in congenital hypothyroidism

Esther González Ruiz de León^{1,2}, Belén Huidobro Fernández³, Amparo Rodríguez Sánchez¹, Javier González Marqués⁴.

¹ *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

² *CS Arroyomolinos, Madrid*

³ *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Asturias*

⁴ *Catedrático del Departamento de Psicología Experimental, Procesos Cognitivos y Logopedia, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid*

Los programas de detección precoz de hipotiroidismo congénito (HC) en los recién nacidos se introdujeron en 1974 ⁽¹⁾, y se convirtieron poco después en uno de los programas de medicina preventiva con mayor impacto en la salud pública ^(2,3). Debido a la importante acción de la hormona tiroidea en diversos aspectos del desarrollo cerebral, el HC, en la etapa previa al cribado neonatal, era una de las primeras causas de retraso mental. El diagnóstico se basaba en la clínica, por lo que era tardío, habitualmente después de los 3 meses de vida, y el cociente intelectual medio de estos niños se situaba aproximadamente una desviación estándar por debajo del resto de la población, con una importante proporción de individuos con una grave discapacidad intelectual ⁽⁴⁾.

La instauración de programas de detección precoz supuso un importante avance, adelantando de forma sustancial la edad media al diagnóstico y el inicio del tratamiento sustitutivo de forma precoz ^(3,5). El cociente intelectual medio pasó de 86 a 105 puntos y el porcentaje de niños con discapacidad intelectual grave descendió hasta ser prácticamente

nulo ⁽⁶⁾. Sin embargo, a pesar de la notable mejoría registrada en el cociente intelectual, se observó que los pacientes con HC presentaban algunas deficiencias respecto a la población general, especialmente en los casos de hipotiroidismo más grave ^(7,8). Surgió entonces una intensa búsqueda de la optimización terapéutica de estos pacientes, con el objetivo de que alcanzasen un desarrollo neurocognitivo normal. Los principales aspectos que se modificaron fueron el inicio cada vez más temprano del tratamiento y el uso de dosis altas frente a las dosis más bajas empleadas inicialmente, así como la monitorización estrecha de los pacientes durante los primeros años de vida, para evitar infradosificación y sobredosificación del tratamiento sustitutivo. Sin embargo, estos conceptos hacen referencia a resultados bioquímicos, y existe escasa evidencia de su repercusión sobre el desarrollo cognitivo.

El seguimiento de los pacientes con HC ha puesto de manifiesto defectos neurocognitivos sutiles, fundamentalmente problemas de conducta, alteraciones en la comprensión del lenguaje, la motricidad, la memoria, la atención y la discriminación perceptomotora y visuoespacial ⁽⁹⁻¹⁶⁾. Asimismo, los modelos en roedores han permitido demostrar que, ante la falta de hormona tiroidea, se alteran procesos neurobiológicos fundamentales, como la neurogénesis, la migración neuronal, la sinaptogénesis y la mielinización ⁽¹⁶⁾, mientras que estructuras como el hi-

Correspondencia:

Esther González Ruiz de León
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
CS Arroyomolinos, Madrid.

pocampo⁽¹⁷⁾, el núcleo estriado⁽¹⁸⁾ o la corteza cerebral son anormales⁽¹⁹⁻²¹⁾. Estos hechos se explican debido al defecto de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral intraútero y en los primeros meses y años de la vida⁽²²⁾.

El plan de detección precoz del HC de la Comunidad de Madrid (CAM), puesto en marcha hace 35 años, se centraliza en el laboratorio de metabolo-patías del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, así como en la unidad de diagnóstico y seguimiento coordinada por la sección de endocrinología pediátrica del mismo centro. Se guía por los protocolos actualizados del Ministerio de Sanidad y en consonancia con las recomendaciones internacionales^(2,23,24). Dicha unidad, una vez detectada la alteración en la tirotrópina, en la muestra recogida de sangre de talón a las 48 horas de vida a todos los recién nacidos, contacta en un plazo de 24 horas con la familia, realiza el diagnóstico (incluyendo diagnóstico de imagen con gammagrafía tiroidea con ⁹⁹Tc) e inicia el tratamiento con levotiroxina oral (en forma de comprimidos) en dosis de 10-15 µg/kg/día. Se inicia en ese momento el seguimiento estrecho del paciente y la familia con ajustes de dosis precisos para mantener la dosis óptima que permita el correcto desarrollo físico e intelectual del paciente⁽²⁴⁾.

En cada revisión se determina la somatometría (peso y talla, y perímetro cefálico durante el primer año de vida), se realiza una exploración física, con especial interés en el desarrollo neurocognitivo, y se extrae una muestra de sangre para la determinación analítica (tirotrópina y tiroxina libre), realizando un ajuste de dosis si fuera necesario.

En todas las revisiones se valora, además, el desarrollo psicomotor. Cuando se inicia la escolarización, se investiga sobre la adaptación y el rendimiento escolar. En caso de detectarse alguna posible anomalía, se remite a consulta de psicología clínica o neuropediatría para su valoración.

Desde la puesta en marcha del plan de detección precoz, se realizaba a los pacientes, a partir de los 7 años cumplidos, una única valoración cognitiva del cociente intelectual global mediante la escala de inteligencia de Weschler para niños (WISC), con el objetivo de descartar retraso mental, y no se encontró ningún caso. Sin embargo, no se les había realizado un estudio pormenorizado de distintos aspectos del desarrollo cognitivo, como atención, funciones ejecutivas, lenguaje, etc.

En 2015 se publicó la versión V de la WISC, que incorpora tres escalas nuevas (balanzas, puzzles visuales y span de dibujos), que a su vez conducen a calcular nuevos índices de razonamiento fluido y visoespacial^(25,26). Por otro lado, en 2017 se publi-

có, por primera vez en nuestro país, el cuestionario *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF 2)*⁽²⁶⁾, que permite realizar una evaluación conductual y de las funciones ejecutivas dentro de un contexto ecológico.

Se decidió en ese momento realizar, gracias a un acuerdo de colaboración con el director del máster propio en neuropsicología infantil de la Universidad Complutense de Madrid, una evaluación psicológica más completa a pacientes a los que se había diagnosticado, iniciado tratamiento y realizado seguimiento de HC en el Centro de Referencia de Diagnóstico y Seguimiento de Endocrinopatías Congénitas de la CAM, y relacionar los resultados obtenidos por los pacientes con controles sanos.

Para ello se seleccionaron recién nacidos diagnosticados mediante el programa de detección precoz de HC de la CAM de entre 6 y 16 años con diagnóstico de HC confirmado y con controles posteriores según el protocolo de la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de Hipotiroidismo Congénito de la CAM.

Asimismo, se decidió reclutar como grupo control a hermanos sanos de los pacientes de entre 6 y 16 años (igual a los casos) con el objetivo de obtener un grupo comparable desde el punto de vista del nivel socioeconómico y cultural y evitar así posibles sesgos.

Se excluyó a los pacientes con:

- a. mala adherencia al régimen de seguimiento o tratamiento;
- b. traslado a otro centro de seguimiento antes de los 12 meses de vida;
- c. recién nacido pretérmino < 35 semanas de edad gestacional (el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo en el recién nacido pretérmino es inmaduro, por lo que se sigue un protocolo de detección de alteraciones tiroideas diferente).

También se excluyó tanto a pacientes como a controles en los que existiera patología que pudiera condicionar retraso mental.

Evaluación psicológica

Se ofrece a las familias de los pacientes que cumplen criterios de inclusión la realización de una valoración psicológica completa a pacientes y hermanos que también cumplan dichos criterios, en la correspondiente consulta de seguimiento del programa de la Comunidad de Madrid, en orden de llegada desde enero de 2017.

Las evaluaciones psicológicas se estructuran en dos sesiones de aproximadamente una hora cada una para cada niño. Además, se solicita a los padres o tutores legales que rellenen un breve cuestionario con los datos sociodemográficos y clínicos del niño. También en la primera visita se les entregan cuestionarios para que los rellenen la familia y la escuela, como se explica a continuación.

La batería de pruebas empleada en la valoración psicológica realizada consiste en la aplicación completa de la adaptación española de la WISC-V⁽²⁵⁾, la valoración de las funciones ejecutivas a través del BRIEF-2⁽²⁶⁾ y la valoración de la atención mediante el test de percepción de diferencias revisado (CARAS-R)⁽²⁷⁾.

WISC-V

Es la última actualización de uno de los instrumentos más utilizados a nivel mundial para la evaluación de las capacidades intelectuales. En ella se han incorporado los avances más recientes en el estudio de la inteligencia y las investigaciones en neurociencia cognitiva, de forma especial en los ámbitos del neurodesarrollo y del desarrollo. La adaptación española consta de un total de 15 pruebas, que consisten en una serie de situaciones que se presentan al evaluado en un orden creciente de dificultad. Dichas pruebas se estructuran en tres niveles a la hora de su interpretación:

1. **Cociente intelectual total.** Se considera la puntuación más representativa del funcionamiento de la aptitud intelectual general. Se obtiene a partir de la suma de las puntuaciones escalares de siete pruebas fundamentales (1 a 7).
2. **Índices primarios.** Explican diferentes facetas de la inteligencia general y permiten valorar la aptitud del evaluado en sus ámbitos correspondientes. Junto con el cociente intelectual total, constituyen las puntuaciones necesarias para llevar a cabo una descripción y evaluación completas de la capacidad intelectual. Son los siguientes (incluyendo las escalas que los componen entre paréntesis):
 - **Comprensión verbal** (*semejanzas y vocabulario*): Representa la capacidad del niño para manejar su conocimiento léxico.
 - **Visoespacial** (*cubos y puzles visuales*): refleja la aptitud del evaluado para tener en cuenta los detalles perceptivos visuales y la comprensión de las relaciones visoespaciales para construir diseños geométricos a partir de un modelo.
3. **Índices secundarios.** Son puntuaciones compuestas que se obtienen a partir de combinaciones de pruebas principales y opcionales, y proporcionan información adicional sobre las capacidades cognitivas del evaluado y su rendimiento en la escala.
 - **Razonamiento fluido** (*matrices y balanzas*): se centra en la capacidad del niño para descubrir las relaciones conceptuales subyacentes entre objetos visuales y hacer uso de su razonamiento para la identificación y la aplicación de reglas.
 - **Memoria de trabajo** (*dígitos y span de dibujos*): evalúa la capacidad de los niños para registrar, mantener y manipular información visual y auditiva a nivel consciente.
 - **Velocidad de procesamiento** (*claves y búsqueda de símbolos*): este índice se relaciona con el rastreo visual, la discriminación visual, la memoria visual a corto plazo, la coordinación visomotora y la concentración.
- **Razonamiento cuantitativo** (*balanzas y aritmética*): buena capacidad predictiva del rendimiento tanto en lectura como en matemáticas e, incluso, en creatividad.
- **Memoria de trabajo auditiva** (*dígitos y letras y números*): indica la capacidad de memoria de trabajo auditiva del niño, y se diferencia del índice de memoria de trabajo en que prescinde, en gran medida, del componente visual.
- **No verbal** (*cubos, puzles visuales, matrices, balanzas, span de dibujos y claves*): incluye pruebas que forman parte de cuatro de las cinco dimensiones primarias (todas excepto comprensión verbal); puede considerarse un indicador de la capacidad intelectual general del evaluado minimizando el efecto del lenguaje expresivo.
- **Capacidad general** (*semejanzas, vocabulario, cubos, matrices y balanzas*): refleja el rendimiento en razonamiento abstracto y conceptual, razonamiento visoperceptivo y espacial, y resolución de problemas verbales.
- **Competencia cognitiva** (*dígitos, span de dibujos, claves y búsqueda de símbolos*): recoge la eficacia al procesar la información durante el aprendizaje, la solución de problemas y el razonamiento de nivel superior.

BRIEF-2

Es un cuestionario diseñado para la evaluación de las funciones ejecutivas en niños y adolescentes de entre 5 y 18 años. Las funciones ejecutivas son un conjunto de procesos responsables de dirigir, guiar y controlar las funciones cognitivas, emocionales y conductuales, especialmente en los momentos en los que es necesaria una solución de problemas novedosos activa por parte de la persona ⁽²⁶⁾.

Las funciones ejecutivas pueden verse afectadas en múltiples trastornos y alteraciones, como, por ejemplo, en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el daño cerebral traumático, los trastornos del espectro del autismo, la exposición a tóxicos, los trastornos del aprendizaje, los problemas emocionales (ansiedad, depresión...) u otras condiciones neurológicas, psicopatológicas o del desarrollo. No existen estudios previos en los que se haya valorado de manera específica la posible afectación de las funciones ejecutivas en los pacientes con HC.

Además, el BRIEF-2 mide aspectos del funcionamiento ejecutivo que no están recogidos en otras pruebas más 'tradicionales' y su aparición obedece a la necesidad de encontrar métodos ecológicamente válidos para la evaluación de los aspectos más globales, de la conducta y de la actividad cotidiana de las funciones ejecutivas en los niños y adolescentes.

Para realizar esta valoración, el BRIEF-2 presenta un cuestionario de 63 elementos (dos versiones: BRIEF-2 Familia, para ser respondido por padres o tutores legales; y BRIEF-2 Escuela, por tutores académicos) que se responde con tres valores posibles (nunca, a veces o frecuentemente). Las dos versiones ofrecen la misma estructura de escalas de validez (tres escalas para detectar posibles sesgos en las respuestas de padres o profesores), escalas clínicas e índices globales. La obtención de puntuaciones elevadas en cualquiera de las escalas clínicas del BRIEF-2 indica la presencia de problemas en el área que representa dicha escala. Las escalas clínicas se combinan en tres índices globales:

1. **Índice de regulación conductual** (*se compone de las escalas inhibición y supervisión de sí mismo*): informa acerca del grado de dificultad que tiene la persona evaluada para regular y supervisar sus conductas de manera efectiva.
2. **Índice de regulación emocional** (*flexibilidad y control emocional*): informa acerca del grado de dificultad de la persona evaluada para regular las respuestas emocionales, especialmente como respuesta a situaciones cambiantes.

3. **Índice de regulación cognitiva** (*escalas iniciativa, memoria de trabajo, planificación y organización, supervisión de la tarea, y organización de materiales*): informa acerca del grado de dificultad para controlar y gestionar sus procesos cognitivos y resolver problemas de manera eficaz.

Estos índices, a su vez, quedan integrados en el **índice global de función ejecutiva**, una puntuación resumen a partir de las nueve escalas clínicas del BRIEF-2. Resulta útil como medida resumen de la presencia de problemas en las funciones ejecutivas de la persona evaluada.

CARAS-R

El test de percepción de diferencias-revisado evalúa la aptitud para percibir rápida y correctamente semejanzas y diferencias en patrones de estimulación parcialmente ordenados. El CARAS-R mide las aptitudes perceptivas y atencionales mediante 60 ítems gráficos constituidos por dibujos esquemáticos de caras con trazos elementales. La tarea consiste en determinar cuál de las tres caras que conforman cada elemento es diferente de las otras dos. Se obtiene una puntuación de **aciertos**, otras de **errores**, una de **aciertos netos** y el **índice de control de impulsividad**:

$$\frac{(\text{Aciertos netos})}{(\text{Aciertos} + \text{errores})} \times 100$$

Se calculan los percentiles para cada una de ellas según los baremos establecidos.

La muestra estudiada está compuesta por 71 niños (41 pacientes y 30 hermanos). Las características clínicas de los 41 pacientes se resumen en la [tabla 1](#), en función del tipo de morfología tiroidea: 11 tiroides eutópicos (27%), 22 sublinguales (53%), siete agenesias (17%) y una hemitiroides (2,5%); en ella se muestran las medias y desviaciones estándar de cada variable clínica en el diagnóstico. Se ha excluido en la tabla el caso con la hemitiroides, al tratarse de un único paciente.

La distribución del total de la muestra de pacientes y hermanos se resume en la [tabla 2](#), en la que se observa que no existe sesgo muestral según el valor de χ^2 , por lo que la muestra es representativa de la población.

Estudios recientes muestran disfunción cognitiva en pacientes con HC con niveles por debajo de los límites de normalidad de manera significativa, asociando alteraciones en neuroimagen ⁽²⁸⁾. Pardo Campos *et al.* ⁽²⁹⁾ encuentran peores resultados en

Tabla 1. Comparaciones entre los tres subtipos de tiroides en las principales variables analíticas y clínicas en el diagnóstico (media \pm desviación estándar [DE]).

	Eutópico	Sublingual	Agenesia	$\frac{p}{(X_e - X_s)}$	$\frac{p}{(X_e - X_a)}$	$\frac{p}{(X_s - X_a)}$
Peso recién nacido (kg)	3,15 \pm 0,34	3,18 \pm 0,46	3,34 \pm 0,34	1	1	1
Peso (DE)	-0,49 \pm 0,53	-0,01 \pm 0,84	-0,17 \pm 0,96	1	1	1
Longitud recién nacido (cm)	49,33 \pm 2,19	49,08 \pm 2,12	50,43 \pm 2,21	1	0,961	0,498
Longitud (DE)	0,01 \pm 1,01	0,09 \pm 0,8	0,03 \pm 1,51	1	1	1
Edad en el diagnóstico (días)	11 \pm 3,09	11,26 \pm 5,04	9,57 \pm 1,72	1	1	1
TSH detección (μ UI/ml)	196,8 \pm 155,62	190,39 \pm 139,47	573,14 \pm 202,93	1	0	0
TSH en plasma (μ UI/ml)	96,1 \pm 8,25	86,46 \pm 23,67	100 \pm 0	0,546	1	0,306
Tiroxina confirmada (ng/dL)	0,29 \pm 0,18	0,66 \pm 0,28	0,17 \pm 0,08	0	0,911	0
Dosis LT4 (μ g/Kg)	11,98 \pm 2,72	12,76 \pm 1,97	13,66 \pm 1,05	0,991	0,325	0,953

Tabla 2. Distribución de los participantes en función del grupo, la edad y el sexo.

	Edad	<11 años		\geq 11 años		
	Sexo	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Grupo	Hermanos	8	9	7	6	$\chi^2 = 3,729$
	Pacientes	7	14	5	15	$p = 0,292$

pacientes con HC en velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, visoconstrucción y memoria a largo plazo que en controles sanos⁽²⁹⁾. Sin embargo, los pacientes de nuestra muestra obtienen puntuaciones superiores a la media en el cociente intelectual total, así como en el resto de los índices primarios y secundarios pertenecientes a la WISC-V, como puede observarse en la [figura 1](#), sin que existan diferencias significativas con respecto al grupo de hermanos. Esto incluye los nuevos índices visoespaciales y de velocidad de procesamiento, en los que, a pesar de no tener significación estadística, presentan mejores puntuaciones que los hermanos.

En la [figura 2](#) puede observarse que no existen alteraciones en ninguna de las funciones ejecutivas evaluadas mediante el BRIEF-2 en los pacientes ni hermanos, ni diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco en la escala flexibilidad, ni en los índices que incluyen flexibilidad cognitiva, como el índice de regulación emo-

cional, a diferencia de lo encontrado por Pardo Campos *et al.*⁽²⁹⁾. Los pacientes son capaces de dirigir, guiar y controlar sus funciones cognitivas, emocionales y conductuales de manera similar a los niños sanos de edad y nivel sociocultural similar.

En cuanto al índice de control de impulsividad que evalúa el test CARAS, no existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y hermanos ([Figura 3](#)), y no se encuentran, por tanto, dificultades atencionales en los pacientes con HC como sí han encontrado otros autores.

En conclusión, los resultados del estudio nos han permitido confirmar que los pacientes con HC con un diagnóstico e inicio del tratamiento precoz y con dosis adecuadas, así como con un estrecho control clínico y analítico en los primeros años de vida, tienen un desarrollo intelectual y cognitivo normal, incluso superior a la media, y similar a los hermanos sanos pertenecientes a un entorno sociocultural similar. Por otro lado, en este estudio se ha evaluado

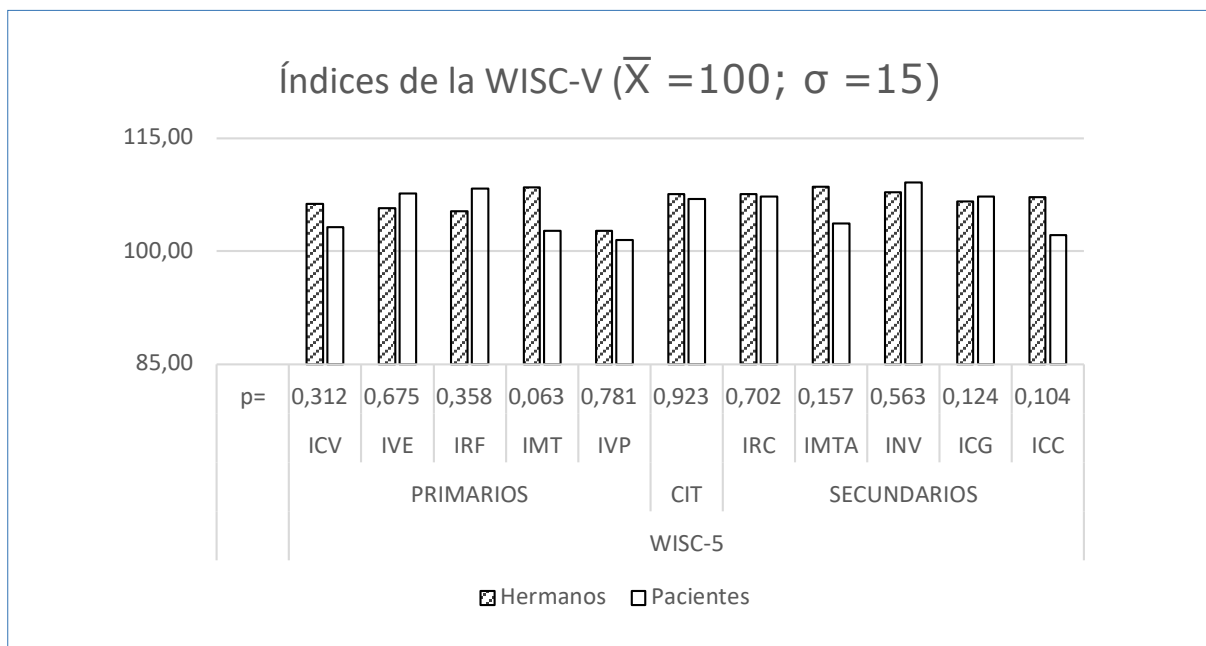


Figura 1. Resultados de los índices de la escala de inteligencia de Weschler para niños V (WISC-V).

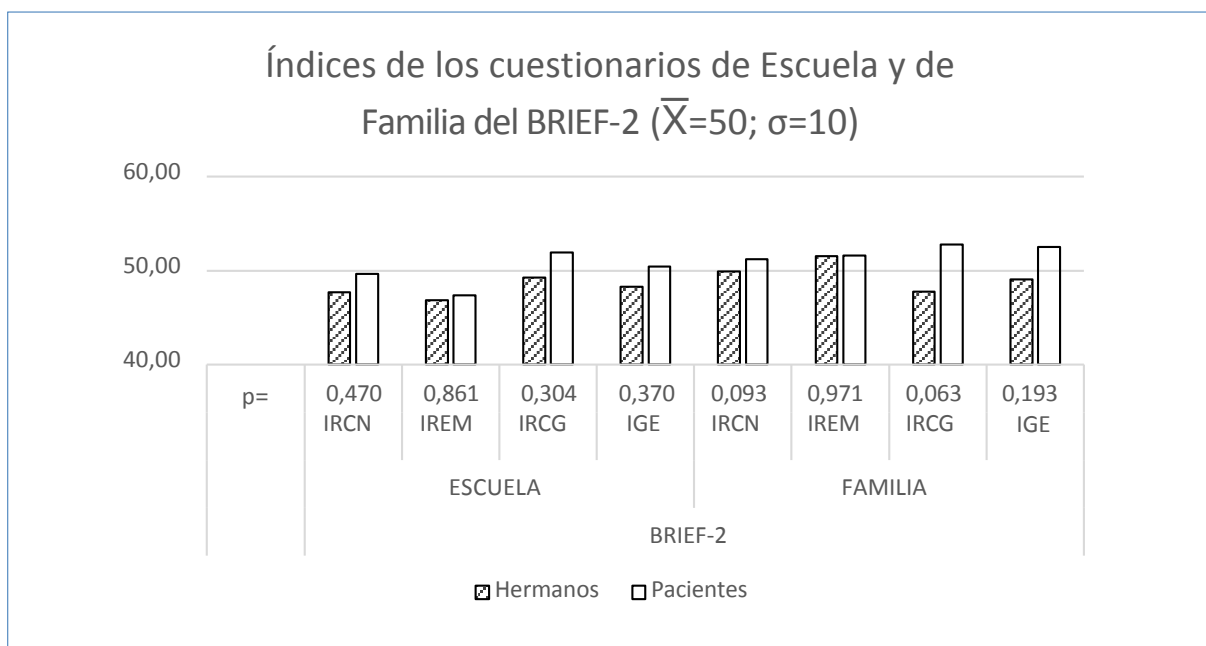


Figura 2. Resultados de los índices del Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-2) en los cuestionarios de Escuela y Familia.

por primera vez de forma global y en un contexto ecológico la posible afectación en la capacidad de control de las funciones cognitivas, emocionales y conductuales (funciones ejecutivas) en los pacientes con HC, que sí se ven alteradas en otros trastornos, y se descarta cualquier alteración.

Los resultados hallados en el presente estudio tienen relevancia clínica, pues confirman la eficacia

del programa de detección precoz de la Comunidad de Madrid, así como la importancia de la existencia de unidades de diagnóstico y seguimiento especializadas, que permiten un estrecho control clínico y analítico en rangos terapéuticos óptimos, lo cual repercute en un desarrollo neurocognitivo normal, sin diferencias con los controles sanos de su entorno.

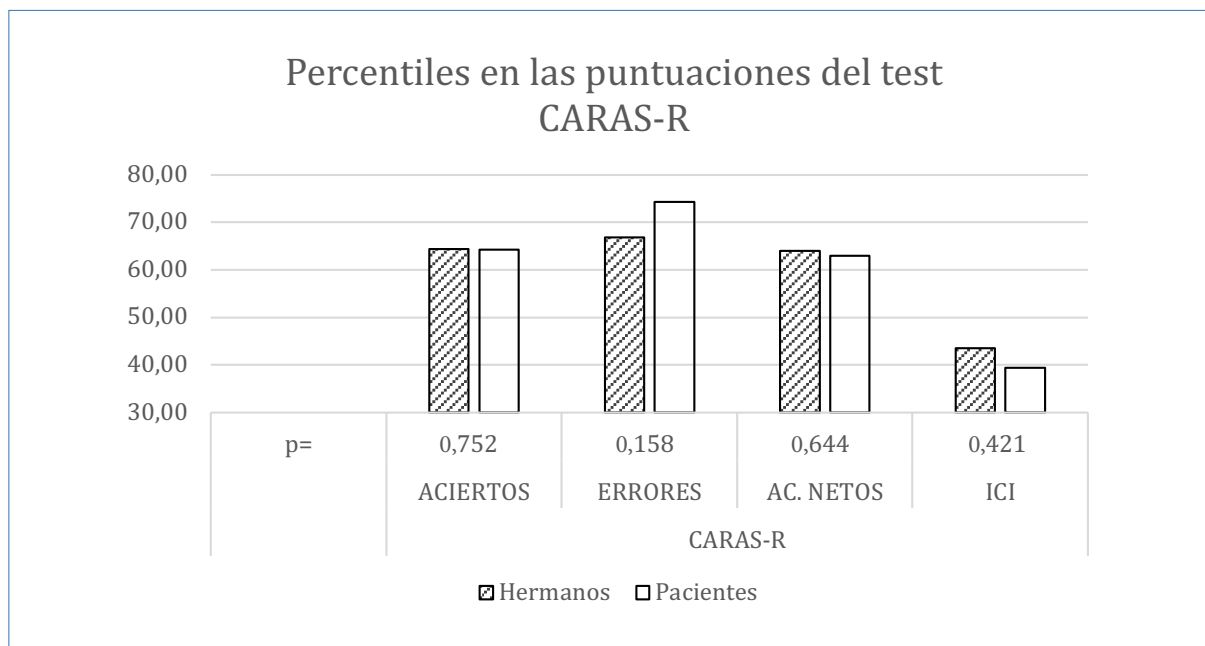


Figura 3. Resultados del test de percepción de diferencias revisado (CARAS-R).

Bibliografía

- Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86: 670-4.
- Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 80-103.
- Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4332-4.
- Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2013; 162: 1264-9.
- LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2959-67.
- Van Vliet G, Deladoey J. Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev* 2014; 26: 50-9.
- Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440-5.
- Glorieux J, Dussault JH, Morissette J, Desjardins M, Letarte J, Guyda H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J Pediatr* 1985; 107: 913-5.
- Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003; 112: 923-30.
- Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005; 147: 768-74.
- Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 126: 380-6.
- Alvarez M, Iglesias Fernandez C, Rodriguez Sanchez A, Dulin Liguez E, Rodriguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 114-20.

13. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in school-age children with congenital hypothyroidism. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 579-85.
14. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychol* 2002; 8: 150-62.
15. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 141-9.
16. Cuevas E, Auso E, Telefont M, Morreale de Escobar G, Sotelo C, Berbel P. Transient maternal hypothyroxinemia at onset of corticogenesis alters tangential migration of medial ganglionic eminence-derived neurons. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 541-51.
17. Rami A, Patel AJ, Rabie A. Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: morphological alterations in granule and pyramidal cells. *Neuroscience* 1986; 19: 1217-26.
18. Gil-Ibanez P, Morte B, Bernal J. Role of thyroid hormone receptor subtypes alpha and beta on gene expression in the cerebral cortex and striatum of postnatal mice. *Endocrinology* 2013; 154: 1940-7.
19. Berbel PJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Effect of hypothyroidism on the size of spines of pyramidal neurons of the cerebral cortex. *Brain Res* 1985; 337: 217-23.
20. Berbel P, Navarro D, Auso E, Varea E, Rodriguez AE, Ballesta JJ, et al. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. *Cereb Cortex* 2010; 20: 1462-75.
21. Clairman H, Skocic J, Lischinsky JE, Rovet J. Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? *Pediatr Res* 2015; 78: 286-97.
22. Pérez EC. Neuropsicología infantil. En Tirapu Ustárriz JRL, Maestú Unturbe F, eds. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona: Viguera; 2008. p. 441-69.
23. Rodríguez Sanchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD, et al. Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *An Pediatr (Engl Ed)* 2019; 90: 250 e1-8.
24. Huidobro Fernández B. Optimización de la dosis de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo congénito durante los primeros siete años de vida. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
25. Weschler D, editor. *Escala de inteligencia de Weschler para niños-V*. Madrid: TEA Ediciones; 2015.
26. Gioia G, Espy AE, Isquith PK, eds. *BRIEF2: evaluación conductual de la función ejecutiva*. Madrid: TEA Ediciones; 2017.
27. Thurstone LL, Yela M. *CARAS-R. Test de percepción de diferencias-revisado*. Madrid: TEA Ediciones; 2017.
28. Perri K, De Mori L, Tortora D, Calevo MG, Allegri AEM, Napoli F, et al. Cognitive and white matter microstructure development in congenital hypothyroidism and familial thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e3990-4006.
29. Pardo Campos ML, Musso M, Keselman A, Gruneiro L, Bergada I, Chiesa A. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115: 12-7.