

ORIGINAL

Atención sostenida en niños con hipotiroidismo congénito en edad escolar. Influencia de los episodios de sobretratamiento en los primeros 3 años de vida



L. García Morales^{a,*}, M.D. Rodríguez Arnao^b, A. Rodríguez Sánchez^b, E. Dulín Íñiguez^c y M.A. Álvarez González^d

^a Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba

^b Unidad Endocrina Pediátrica, Laboratorio de Desórdenes Metabólicos del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Laboratorio de Desórdenes Metabólicos del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Instituto Superior de Diseño, Universidad de La Habana, Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana, La Habana, Cuba

Recibido el 10 de febrero de 2017; aceptado el 15 de agosto de 2017

Accesible en línea el 20 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo congénito;
Cognición;
Atención sostenida;
Control endocrino

Resumen

Introducción: Los niños con hipotiroidismo congénito (HC) están en riesgo de presentar déficit cognitivos sutiles, a pesar de tener un rendimiento intelectual global dentro de rangos normales. Estos déficits pueden ser consecuencia de condiciones inherentes a la enfermedad y a factores relacionados con el tratamiento. El presente estudio explora el efecto de las desviaciones del estado de eutiroidismo durante los primeros 3 años de vida en el rendimiento atencional durante la edad escolar.

Métodos: Fueron evaluados 49 niños con HC diagnosticado y bajo tratamiento, de ellos 14 fueron niños ($9,5 \pm 2,8$ años de edad) y 35 niñas ($9,6 \pm 2,6$ años de edad). Se calculó el total de episodios de sobre, infra y normotratamiento a partir de los valores de TSH durante los primeros 3 años de vida (medidos a los 12, 18, 24, 30 y 36 meses de edad). Los niños fueron evaluados mediante una versión computarizada del Test de atención sostenida. Se calcularon los modelos lineales generales usando el índice de atención como variable dependiente y el género, la etiología y los episodios de sobre, infra y normotratamiento como independientes.

Resultados: El número de episodios de sobretratamiento (TSH baja) se asoció a un peor rendimiento atencional en la edad escolar ($p = 0,005$, $r = -0,45$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leidygarcia@infomed.sld.cu (L. García Morales).

KEYWORDS

Congenital
hypothyroidism;
Cognition;
Sustained attention;
Endocrine control

Conclusión: Debe realizarse un seguimiento estrecho en los 3 primeros años en pacientes con HC para evitar no solo el hipotiroidismo, sino también los efectos adversos de episodios de hipertratamiento que pueden comprometer el procesamiento atencional en edad escolar.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sustained attention in school-age children with congenital hypothyroidism: Influence of episodes of overtreatment in the first three years of life

Abstract

Introduction: Children with congenital hypothyroidism (CH) are at risk of developing mild cognitive impairment despite normal overall intellectual performance. These deficits may be caused by disease-related and treatment-related factors. This study explores the impact of abnormal thyroid function during the first 3 years of life on attention performance at school age.

Methods: We included 49 children diagnosed with CH and receiving treatment for the condition: 14 boys (mean age 9.5 ± 2.8 years) and 35 girls (9.6 ± 2.6 years). The number of episodes of normal, under-, and overtreatment were estimated based on TSH levels during their first 3 years of life (at 12, 18, 24, 30, and 36 months). Children were assessed using a computerised version of a Sustained attention test. General linear models were calculated with the attention index as the dependent variable and sex, aetiology, and number of episodes of normal, under-, and overtreatment as independent variables.

Results: Higher numbers of episodes of overtreatment (low TSH level) were associated with poorer attention performance at school age ($P = .005$, $r = -0.45$).

Conclusions: Children with CH should be monitored closely during the first 3 years of life in order to prevent not only hypothyroidism but also any adverse effects of overtreatment that may affect attentional function at school age.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Un cuerpo consistente de resultados indica que, aunque los cocientes de inteligencia de los niños con hipotiroidismo congénito (HC) están dentro del rango normal y pueden cursar la enseñanza elemental tradicional, estos presentan un patrón de déficit cognitivo ligero caracterizado por problemas en el procesamiento visoespacial y auditivo, déficit ligeros de memoria, pobre rendimiento sensorimotor, alteraciones electroencefalográficas subclínicas y especialmente déficit atencionales¹⁻⁵.

En 2004 Álvarez et al.⁶ plantearon la hipótesis del doble efecto. En la misma se formulaba que en el HC aparecerán déficits cognitivos por 2 motivos: a) relacionado con las características intrínsecas de la enfermedad⁷; y b) relacionado con el tratamiento⁸. Dentro de los factores intrínsecos de la enfermedad están la duración y severidad del hipotiroidismo fetal, la severidad bioquímica inicial (niveles de T4 sérica por debajo de 42 nmol/l)⁹, así como su etiología^{10,11} y configuración genética^{12,13}.

En cuanto a los factores relacionados con el tratamiento existe un menor acuerdo. La dosis inicial óptima de levotiroxina es el aspecto más controvertido, existiendo contradicciones respecto a si una dosis inicial alta ($15 \mu\text{g/kg/día}$) es beneficiosa e inocua o si es preferible una

dosis inicial más baja¹⁴⁻²⁴. El problema es que no existe una relación simple y directa entre la dosis inicial y la cognición debido a la diversidad de metodologías con las que se ha estudiado esta influencia.

Como ejemplo de estas contradicciones pueden tomarse 2 estudios realizados mediante potenciales relacionados a eventos. Martí et al.²⁵ encontraron que, aunque la organización estructural y anatómica del sistema auditivo no difiere entre los niños con HC y los controles, la latencia del componente N200 de los potenciales cognitivos fue mayor en el HC. Esta prolongación se correlacionó con el exceso de tratamiento inicial, sugiriendo que la velocidad de procesamiento de información del sistema nervioso central puede estar subclínicamente comprometida con una dosis alta de levotiroxina. Un estudio en 20 niños cubanos con HC encontró que la dosis inicial alta de levotiroxina sódica se asoció a un mejor rendimiento intelectual general, pero con bajos indicadores en la ejecución de pruebas cognitivas asociadas a los procesos de atención y memoria visual²⁶.

En un estudio preliminar colaborativo entre instituciones españolas y cubanas se encontró una pista que podría aclarar la contradicción anterior²⁷. Si los niños tenían una dosis inicial de levotiroxina entre $10\text{-}15 \mu\text{g/kg/día}$ era el número de episodios de sobretratamiento (valores de TSH inferiores a $0,5 \mu\text{IU/ml}$ en los primeros 6 meses de vida) el factor

que estaba asociado a un rendimiento en atención sostenida más bajo cuando el niño alcanzara la edad escolar, y no las variaciones de la dosis inicial en el rango mencionado. Es decir, que no solo era necesario evitar el hipotiroidismo, sino también los episodios de hipertiroidismo en este periodo sensible y temprano del desarrollo cerebral. Sin embargo, quedaba sin dilucidar si esta asociación se extendía durante un tiempo mayor que comprendiera los 3 primeros años de edad, ya que en este periodo se incluye la etapa de mayor sinaptogénesis y comienza el podado de las áreas visomotoras.

Sujetos y métodos

Se estudiaron 49 pacientes, de ellos 14 eran niños ($9,5 \pm 2,8$ años de edad) y 35 niñas ($9,6 \pm 2,6$ años de edad). Los pacientes se diagnosticaron mediante el programa de pesquaje neonatal para HC. La detección de los niveles de TSH se realizó mediante una muestra de sangre seca del talón en las primeras 48 horas de nacidos usando la técnica de inmunofluorescencia en tiempo retardado (DELFI[®])²⁸. El punto de corte para sospechar la condición enferma fue $TSH \geq 10 \mu\text{IU/ml}$ ²⁹ y la confirmación diagnóstica se realizó mediante las determinaciones plasmáticas de tiroxina libre (FT4) y TSH y el diagnóstico etiológico mediante una gammagrafía urgente del tiroides (⁹⁹Tc).

La etiología del HC fue atireosis en 7 niños, tiroides sublingual en 28 niños y con tiroides eutópica 14 niños.

La terapia de reemplazo hormonal comenzó con la dosis oral recomendada de levotiroxina (LT4) $10\text{--}15 \mu\text{g/kg/día}$ ³⁰. El tratamiento comenzó a los $8,2 \pm 7$ días. Los valores normales de TSH y FT4 para este periodo fueron TSH $0,5\text{--}4,5 \mu\text{IU/ml}$ y FT4 $0,8\text{--}2,5 \text{ ng/dl}$ ³¹. Los valores de TSH se monitorizaron durante los primeros 3 años de vida de la siguiente manera: a los 12, 18, 24, 30 y 36 meses de edad cronológica. Se calculó la cantidad de episodios de sobretratamiento contando el número de veces que la TSH estaba inhibida por debajo de $0,5 \mu\text{IU/ml}$ y de infratratamiento contando el número de veces en que estaba por encima de $4,5 \mu\text{IU/ml}$, así como las veces en que estaba en rango normal.

Se cumplieron las normas éticas vigentes según la Declaración de Helsinki para el estudio en humanos y los tutores legales de los niños participantes firmaron el modelo de consentimiento informado.

Variables neurocognitivas

Se diseñó la batería computarizada *Neurohipot 1.0*, que evalúa procesos neurocognitivos potencialmente deficitarios en niños con HC²⁵. A esta batería se le ha calculado la validez contrastante comparando niños sanos, niños con trastornos del aprendizaje y niños con hipotiroidismo congénito. En este estudio se reportan los resultados de la atención sostenida mediante la variable índice de atención, que es un indicador de la proporción de las respuestas correctas, errores y omisiones durante una tarea de ejecución continua visual que dura 12 minutos (aciertos-errores-omisiones/aciertos+omisiones+errores con resultados desde -1 hasta $+1$). Se usó el paradigma *tarea de*

ejecución continua (CPT)³². Se presentaron 700 estímulos, 70 dianas y 630 distractores, con un tiempo de exposición y de ocultamiento de 500 milisegundos para ambos. La prueba fue aplicada en un ambiente controlado (laboratorio de neuropsicología) por personal entrenado, utilizando un ordenador de mesa (pantalla de $21,5 \times 28,5 \text{ cm}$) durante el horario de la mañana. Los casos fueron evaluados de acuerdo al manual de usuario editado por UNICEF para normas de niños sanos entre 7 y 15 años. Los resultados de las evaluaciones se compararon con las normas establecidas para la batería (UNICEF)³³. Dichas normas fueron elaboradas a partir de la evaluación de 220 niños escolares sanos estratificados por sexo y edad. La prueba realizada tiene una sensibilidad del 95%.

Análisis estadístico

Mediante el paquete estadístico Statistica 8.0 para Windows (StatsoftInc, 2010) se utilizó el análisis de varianza de una clasificación para determinar diferencias entre los valores medios de la TSH, así como las diferencias entre la cantidad de episodios de infra, sobre y normotratamiento según la etiología del HC. Se calcularon los modelos lineales generales usando como variable dependiente el índice de atención, como variables predictoras categóricas el género y la etiología y como predictoras continuas los episodios de sobre, infra y normotratamiento. Se trabajó con un nivel de significación estadística $p < 0,05$ y el cálculo del tamaño del efecto se realizó mediante el método de Cohen (grande $d \geq 0,8$, mediano $d = 0,5\text{--}0,7$ y pequeño $d = 0,2\text{--}0,4$).

Resultados

Resultados generales del seguimiento y control endocrino

Los valores iniciales de TSH variaron según la etiología del HC, siendo de $133,3 \pm 81,6 \mu\text{IU/ml}$ en la atireosis, $76,9 \pm 28,6 \mu\text{IU/ml}$ en la tiroides sublingual y de $46,4 \pm 32,2 \mu\text{IU/ml}$ en la tiroides eutópica. Los valores iniciales de FT4 fueron $0,2 \pm 0,1 \text{ ng/dl}$ en la atireosis, $0,8 \pm 0,4 \text{ ng/dl}$ en la tiroides sublingual y de $1,0 \pm 0,7 \text{ ng/dl}$ en la tiroides eutópica. La dosis media inicial de LT4 fue $11,2 \pm 2,3 \mu\text{g/kg/día}$. La [figura 1](#) muestra los valores medios de TSH durante los primeros 3 años de vida.

Un análisis de varianza de una clasificación muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de TSH, encontrándose estos en rangos normales ($F = 0,25$, $p = 0,91$).

La [tabla 1](#) muestra el estimado de los episodios de sobre o infratratamiento. Se realizó el recuento de la cantidad de veces en que los niveles de TSH estaban aumentados, disminuidos y en rango normal y se dividió entre el número de consultas asistidas en los 3 años para tener un índice valorativo de la cantidad de veces que el niño había estado en sobre o infratratamiento. Como puede observarse, la cantidad de veces en que el tratamiento estaba en rangos normales fue superior al infra o sobretratamiento.

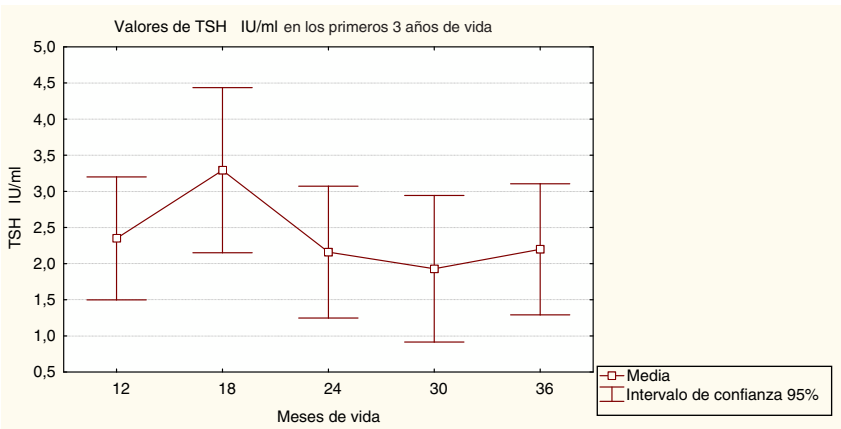


Figura 1 En el eje «x» se muestran las edades analizadas: 12, 18, 24, 30 y 36 meses de edad cronológica, y en el eje «y» los valores medios de TSH.

Tabla 1 Proporción de episodios de infratratamiento, sobret ratamiento y normotratamiento				
	Media	Mínimo	Máximo	DS
N.º episodios infratratamiento/consultas	1,53	0,00	5,00	1,28
N.º episodios sobret ratamiento/consultas	3,84	0,00	10,00	2,48
N.º normal/consultas	4,49	0,00	9,00	2,35

Tabla 2 Media del número de episodios de TSH aumentada, disminuida y normal según la etiología del HC			
Etiología	Media del n.º episodios TSH aumentada ^a	N	DS
Agenesia	2,00	7	1,53
Sublingual	1,57	28	1,07
Eutópico	1,21	14	1,53
Etiología	Media del n.º episodios TSH disminuida ^b	N	DS
Agenesia	5,14	7	2,79
Sublingual	4,14	28	2,45
Eutópico	2,57	14	1,95
Etiología	Media del n.º episodios TSH normal ^c	N	DS
Agenesia	3,29	7	1,79
Sublingual	3,89	28	2,08
Eutópico	6,29	14	2,23
^a Media del n.º episodios con TSH aumentada F = 0,91, p = 0,4 (no significación estadística).			
^b Media del n.º episodios con TSH disminuida F = 3,30, p = 0,04 (estadísticamente significativa) d = 0,92.			
^c Media del n.º episodios con TSH normal F = 7,47, p = 0,002 (estadísticamente significativa) d = 1,34.			

Este análisis se realizó de acuerdo a la etiología del HC, los resultados se muestran en la [tabla 2](#). El análisis de varianza muestra que no existen diferencias en la cantidad de episodios de TSH aumentada según la etiología del HC (F = 0,91, p = 0,4). Sin embargo, los episodios de TSH disminuida (sobret ratamiento) sí tuvieron una relación significativa con la etiología del HC (F = 3,30, p = 0,04). Los casos con agenesia (p = 0,02) y tiroides sublingual (p = 0,04) tuvieron una cifra significativamente superior de estos episodios que los casos con tiroides eutópica. Por otra parte, los casos con tiroides eutópica tuvieron una cifra significativamente

superior de episodios de normalidad que las otras 2 etiologías (F = 7,47, p = 0,002).

Relación entre los episodios de sobre, infra y normotratamiento con las variables neurocognitivas

Los resultados significativos se muestran en las [figuras 2 y 3](#). La [figura 2](#) permite ver que los episodios de TSH disminuida (sobret ratamiento) están asociados significativamente y de

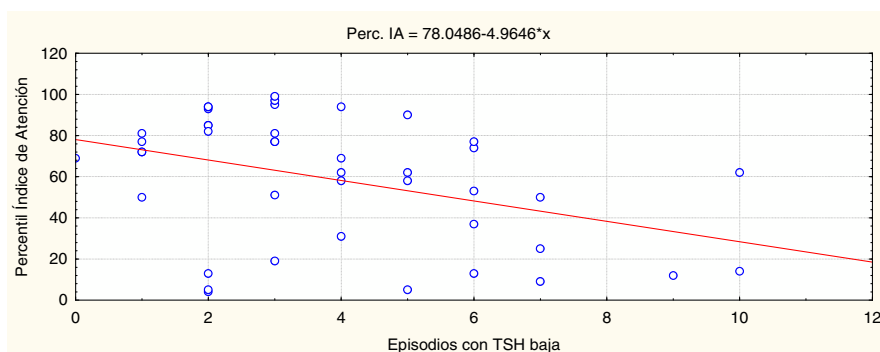


Figura 2 Relación entre el Índice de atención (percentil) y los episodios de sobretratamiento en los primeros 3 años de vida. $p=0,005$, $r=-0,45$ efecto 0,38.

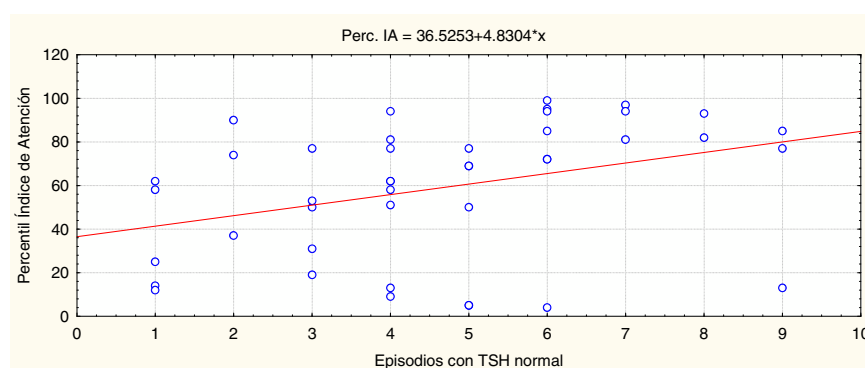


Figura 3 Relación entre el índice de atención (percentil) y los episodios de normotratamiento en los primeros 3 años de vida. $p=0,02$, $r=0,38$ efecto 0,17.

manera inversa ($p=0,005$, $r=-0,45$) al rendimiento en atención.

En la [figura 3](#) observamos que los episodios de TSH normales están asociados de manera significativa y directa ($p=0,02$, $r=0,38$) al rendimiento atencional.

En resumen, mientras más veces la TSH esté en rangos normales en los primeros 3 años de vida el rendimiento de atención en la edad escolar será mejor, y mientras más veces el tratamiento haya sido excesivo habrá un peor rendimiento atencional. Los episodios de TSH elevados no ajustan en la ecuación debido a que durante este periodo de tiempo ha sido la condición que se ha evitado y se mueve en un rango de variabilidad muy reducido. Estos resultados son independientes del género del paciente y la etiología del HC.

Discusión

Los resultados encontrados en este trabajo sugieren que los episodios de exceso de dosis de levotiroxina durante los primeros años de vida influyen en la cognición y obligan a extender en el tiempo la vigilancia sobre los niveles de TSH para mantenerse dentro de los márgenes del eutiroidismo. En la práctica clínica ha sido incorporado como un factor de riesgo para la cognición del niño con HC en el Consenso Internacional sobre HC celebrado en Roma³⁰, y se propone una monitorización estricta de la función tiroidea y una

reevaluación del diagnóstico después de 3 años de tratamiento si la tiroides es eutópica.

El trastorno de atención sostenida sutil que se ha encontrado relacionado con los episodios de sobretratamiento se expresa sin hiperactividad^{11,12}, por lo que puede pasar inadvertido. No implica un daño cognitivo mayor que comprometa severamente el rendimiento académico, sino una potencial limitación a las posibilidades del niño que persiste en la adolescencia y en la adultez.

El valor neurobiológico de este resultado es necesario analizarlo desde el concepto del cerebro como órgano diana de moléculas con efecto modulador sobre procesos cognitivos básicos.

La temporalidad es un concepto clave en neurobiología, y el mismo tiene una clara expresión en la acción de las hormonas tiroideas sobre la cognición y el neurodesarrollo³⁴. El efecto de las hormonas en el neurodesarrollo tiene lugar de acuerdo con la fase del ciclo vital en que se encuentre el organismo y los tipos de plasticidad cerebral predominantes durante la misma. La influencia hormonal es, por tanto, epigenética. Las hormonas, en su condición de factor epigenético, influyen en la conducta mediante los procesos de plasticidad, provocando 2 efectos principales: el organizador y el activador^{35,36} que en ocasiones se solapan.

El efecto organizador se refiere a la capacidad de las hormonas de influir en la citoarquitectura y estructura del cerebro de manera permanente durante su desarrollo. La necesidad de hormonas tiroideas varía según el área cerebral y la etapa del neurodesarrollo. Estas intervienen en

procesos de neurogénesis, migración neuronal, formación axonal y dendrítica, mielinización y sinaptogénesis³⁷ a partir de la regulación de genes específicos y la activación o supresión de receptores específicos para estas hormonas en los núcleos neuronales^{34,38}. Los genes bajo esta regulación tienen especificidad temporal y regional dentro del cerebro en desarrollo, al igual que los receptores nucleares mencionados³⁹. La acción de las hormonas tiroideas en el cerebro tiene una secuencia posteroanterior, siendo la región frontal la última que requiere de estas hormonas en el periodo posnatal. La carencia de hormonas tiroideas durante el inicio de la gestación se ha asociado a problemas en la atención y procesamiento visuales y en las habilidades motrices gruesas, y de presentarse al final del embarazo existe el riesgo de alteraciones en la sensibilidad al contraste y habilidades visoespaciales; en la etapa posnatal las áreas más afectadas son el lenguaje y la memoria. En ambos periodos del desarrollo cerebral la disminución de estas hormonas influye en la corticogénesis y migración neuronal en las regiones visual, auditiva y en zonas parietales, así como en el tamaño, estructura y migración neuronal del hipocampo con los déficits subsecuentes⁴⁰⁻⁴⁴.

El efecto activador se relaciona con la activación de células diana para facilitar conductas en contextos específicos. Son influencias transitorias determinadas por la concentración de las hormonas en cada instante. El cerebro requiere una cantidad precisa de hormonas a lo largo del ciclo vital para la neurotransmisión^{45,46}, y cualquier desviación fuera de estos límites impide la normal actividad cognitiva⁴⁷.

El exceso puntual de hormonas tiroideas en la etapa del ciclo vital estudiada tiene ambos efectos. El efecto organizacional ocurre debido a que la mayor parte del desarrollo cerebral es posnatal y en estos primeros 3 años la citoarquitectura está en proceso de formación crítica; el efecto activador se evidencia en un rendimiento en atención concentrada inferior al de controles sanos pareados como consecuencia directa del exceso de estas hormonas en el sistema nervioso central^{47,48}.

La atención sostenida⁴⁹ es la variable que con más frecuencia aparece reportada como deficitaria^{11,12,27,50} en el HC. Es un sistema complejo con varios circuitos neuronales que presentan su propia anatomía y estructura celular, así como un patrón de desarrollo que puede o no modificarse en dependencia de la edad⁵⁰⁻⁵². No se sabe todavía cuál es la secuencia de maduración hormonas tiroideas dependientes de estas áreas en los primeros 3 años de vida, pero los resultados sugieren que la ventana de ese periodo sensible es más amplia que lo que trabajos previos habían indicado^{11,12,34}. Esta plasticidad del neurodesarrollo, en la medida en que es más extendida en el tiempo, hace más vulnerable el cerebro del niño con HC. Es necesario entonces establecer un control frecuente del niño con HC en los primeros 3 años de vida con el propósito de mantener los niveles de hormonas tiroideas en el estrecho margen que evite tanto la aparición de episodios de hipotiroidismo como de hipertiroidismo por sobretratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Real Patronato sobre discapacidad y a la Asociación Española de Screening Neonatal.

Bibliografía

1. Álvarez MA, Güell R, González J, Seuc A, Pérez H, Robaina R, et al. Neuropsychological development during the first two years in children with congenital hypothyroidism screened at birth: The Cuban experience. *Screening*. 1992;1:167-73.
2. 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;28:701-6.
3. Kooistra L, Vulsma T, van der Meere J. An investigation of impulsivity in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Dev Neuropsychol*. 2004;26:595-610.
4. Rovet J. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: Do they really differ? *Pediatrics*. 2005;115:52-7.
5. Álvarez M, Carvajal F, Renón A, Pérez C, Olivares A, Rodríguez G, et al. Differential neurocognitive pattern of severity of disease and treatment variables in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2004;61:17-20.
6. Álvarez González MA, Carvajal Martínez F, Pérez Gesén C, Olivares Torres A, Fernández Yero JL, Robaina Álvarez R, et al. Prognosis of cognition in congenital hypothyroidism following early treatment: Double effect hypothesis. *Rev Neurol*. 2004;38:513-7.
7. Delvecchio M, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal assessment of levo-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism: Relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features. *Horm Res*. 2007;68:105-12.
8. Ben-Skowronek I, Wisniewiecka M. Replacement therapy of secondary hypothyroidism in children born with low body weight improves mental development. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19:567-71.
9. Ares. A new look at hypothyroidism. Croatia: Springer D, ed: InTech; 2012.
10. Tillotson SL. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: A threshold effect. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1994;13:440-5.
11. Rovet J, Álvarez MA. Attention and thyroid hormone in school age children with congenital hypothyroidism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37:579-85.
12. Rovet J, Álvarez MA. Thyroid hormone and attention in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9:83-8.
13. Van Vliet G, Polak M, editors. Thyroid gland development and function. Suiza: Karger; 2007.
14. Oerbeck B, Reinvang I, Sundet K, Heyerdahl S. Young adults with severe congenital hypothyroidism: cognitive event related potentials (ERPs) and the significance of an early start of thyroxine treatment. *Scand J Psychol*. 2007;48:61-7.
15. 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.
16. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: Comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005;147:775-80.
17. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: Developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid*. 2003;13:1029-38.

18. 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.
19. Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12:45–52.
20. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al. Children with congenital hypothyroidism: Long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*. 2009;65:242–8.
21. Boileau P, Bain P, Rives S, Toubanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: Which is the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res*. 2004;61:228–33.
22. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with highdose levothyroxine. *J Pediatr*. 2004;144:698–700.
23. LaFranchi SH. Should the levothyroxine starting dose be tailored to disease severity in neonates with congenital hypothyroidism? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:658–9.
24. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
25. Marti S, Álvarez M, Simoneau-Roy J, Leroux S, van Vliet G, Robaey P. Effects of early high-dose levothyroxine treatment on auditory brain event-related potentials at school entry in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2006;66:240–8.
26. Olivares A, Pérez G, Carvajal F, Pérez MC, Galán L, Álvarez M. Differential cognitive pattern in patients with congenital hypothyroidism according to etiology: Dysmorphogenesis and dysembryogenesis. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:54.
27. Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, Rodríguez 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.
28. Rodríguez-Arno MD, Rodríguez A, Dulín E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: Diéguez C, Yturriaga R, editores. Actualizaciones en endocrinología: Tiroides. 2.^a ed Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana; 2007. p. 109–16.
29. Peters C, Brooke I, Heales S, Ifederu A, Langham S, Hindmarsh P, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: Impact of ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3445–9.
30. Léger 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:363–84.
31. UK Newborn Screening Programme Centre: Newborn blood spot screening in the UK: Policies and standards. April 2005. Disponible en: <http://newbornscreening-bloodspot.org.uk>.
32. Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome EDJ, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol*. 1956;20:343–50.
33. Álvarez M, Carvajal F, Fernández Yero JL, Carlos N, Mar C, Robaina R, et al. Manual de trabajo de la red nacional para la evaluación neurocognitiva del niño con hipotiroidismo congénito. La Habana: UNICEF; 2006.
34. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism. A review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Pediatr Drugs*. 2003;5:141–9.
35. Wong A, Álvarez M. Hormonas, cerebro y conducta. Notas para la práctica de la psicología en la endocrinología. *Rev Cub Endocr*. 2013;24:57–69.
36. Álvarez M, Trápaga M, Morales C. Principios de neurociencias para psicólogos. 2.^a ed. Buenos Aires: Paidós; 2013.
37. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26:825–6.
38. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5. Disponible en: <http://www.ijrd.com/content/5/1/17>.
39. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:249–59.
40. Rovet J. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. En: Szinnai G, editor. Paediatric thyroidology. Endocrine development. Basel: Karger; 2014. p. 26–43.
41. Clairman H, Skocic J, Lischinsky JE, Rovet J. Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? *Pediatr Res*. 2015;78:286–97.
42. Rivas M, Naranjo JR. Thyroid hormones, learning and memory. *Genes, Brain and Behavior*. 2007;6(Suppl 1):40–4.
43. Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Accuracy of episodic autobiographical memory in children with early thyroid hormone deficiency using a staged event. *Dev Cogn Neurosci*. 2014;9:1–11.
44. Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Effects of maternal hypothyroidism on offspring hippocampus and memory. *Thyroid*. 2014;24:576–84.
45. Lauder JM, Krebs H. Do neurotransmitters, neurohumors and hormones specify critical periods. En: Greenough WT, Juraska JM, editores. Developmental neurophysiology. New York: Academic Press; 1986. p. 120–74.
46. Puymirat J, Luo M, Dussault H. Immunocytochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in cultured hypothalamic dopaminergic neurons. *Neuroscience*. 1989;30:443–9.
47. Álvarez MA, Rovet J. Attentional processing in hyperthyroid children before and after treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9:1–7.
48. Olivares A, Carlos N, Mar C, Pérez C, Carvajal F, Rojas E, et al. Atención sostenida en niños en edad escolar con hipotiroidismo congénito. *Rev Cub Endocr*. 2004;15.
49. Posner MI. Evolution and development of self regulation. Seventy-seventh James Arthur Lecture on the evolution of the human brain; 2008; American Museum of Natural History, New York.
50. Rueda R, Fan J, McCandliss BD, Halparin J, Gruber D, Pappert L, et al. Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychology*. 2004;42:1029–40.
51. Posner MI. Imaging attention networks. *NeuroImage*. 2012;61:450–6.
52. Raz A. Anatomy of attentional networks. The anatomical record. Part B. *New Anat*. 2004;281B:21–36.