

# Cribado, diagnóstico definitivo y seguimiento del hipotiroidismo congénito

E. VICENS-CALVET y M. BARGADÁ

Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

En los pacientes con hipotiroidismo congénito (HC), el inicio temprano del tratamiento previene del desarrollo de alteraciones mentales. Antes de la introducción del cribado neonatal, los niños con HC eran diagnosticados de forma tardía, cuando la sintomatología era ya muy evidente. Dado que los signos y síntomas son poco específicos y aparecen de forma gradual, en los niños el diagnóstico se realizaba cuando ya no se podían prevenir las graves alteraciones.

En este artículo se comenta la historia natural del diagnóstico del hipotiroidismo congénito en España y los resultados obtenidos. Entre los principales factores que intervienen en el éxito del programa se encuentran: a) función tiroidea materna normal con transferencia de hormonas tiroideas al feto a través de la placenta; b) confirmación temprana del diagnóstico después del cribado positivo; c) inicio del tratamiento con una dosis adecuada de tiroxina (10 µg/kg/día), y d) control regular del tratamiento mediante la determinación de T4 y TSH en plasma.

El seguimiento a largo plazo precisa un control endocrino estricto durante los primeros años, con evaluación psicológica y neurológica ocasional por otros especialistas.

Estos pacientes deben recibir tratamiento en centros hospitalarios que cuenten con las especialidades mencionadas.

La mayoría de los niños diagnosticados de HC, tratados de forma temprana, tienen la función cognitiva y un desarrollo psicomotor normales.

## SCREENING, DEFINITIVE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF CONGENITAL HYPOTYROIDISM

**In patients with congenital hypothyroidism (CH) the benefit of early treatment in mental development has been recognised. Before the introduction of the neonatal screening, children with CH were diagnosed on the bases of overt symptoms. However, because signs and symptoms are non-specific and appear gradually, children were diagnosed too late to prevent serious handicap.**

**The article comments on the natural history of the diagnosis of CH in Spain and establishes the present guidelines to achieve best results.**

**The main factors affecting the initial success of the programme include: a) normal maternal thyroid function with thyroxine placental transfer to the foetus, b) early confirmation of the diagnosis after a positive screening, c) initial adequate doses of lthyroxine (10 µg/kg/day) monitored since than by regular measurements of plasma T4 and TSH.**

**For adequate long-term outcome a multidisciplinary team is required. This comprises strict endocrine control particularly during the first years, psychological and neurological regular evaluation, and occasionally other specialists.**

**These patients should always to be followed is specialised children's hospitals that provide all the needs above mentioned.**

**Studies on cognitive function of early-treated children with CH shown that normal development can be achieved in most patients.**

*Key words:* Congenital hypothyroidism. Thyroid hormones. L-thyroxine. Screening.

En ocasión del 25.º aniversario del *screening* del hipotiroidismo congénito (HC), Dussault<sup>1</sup>, comentaba en el último número del año 2000 del *J Clin Endocrinol Metab* las dificultades que tuvo que vencer para que la determinación de tiroxina (T<sub>4</sub>) en papel de filtro, que él mismo había desarrollado, se incorporase al cribado de otras dos metabolopatías que ya entonces se detectaban en Quebec (Canadá): la fenilcetonuria y la tirosinemia. Fracásó en varios intentos en 1973 para que una comunicación sobre este objetivo interesase a los "papás de la endocrinología" de entonces. Finalmente fue aceptada como última presentación del último día en la American Thyroid Association en otoño de 1974.

Prevalecía entonces la opinión de que prácticamente no existía paso transplacentario de tiroxina al feto y que, si éste presentaba una atiroseis o un tiroides ectópico insuficiente, el daño cerebral producido por la hipotiroxinemia durante el embarazo era irreversible.

No debería haber pasado desapercibido a los clínicos que los niños afectados de HC eran prácticamente normales al nacer, excepto algunos rasgos faciales sugestivos e ictericia prolongada frecuentemente. Por tanto, parecía que el recién nacido (RN) había sufrido muy poco daño en el claustro materno, pero en cambio el proceso evolucionaba rápidamente cuando no se establecía el diagnóstico correcto. ¿Era una impronta irre-

versible que se acrecentaba posteriormente o un proceso con mínimo impacto hasta el nacimiento y una rápida progresión al desconectar al niño del posible paso transplacentario de tiroxina? En este último caso una intervención temprana aplicable a toda la población podría resolver una de las causas más frecuentes de deficiencia somática y mental.

Raiti y Newns en 1972<sup>2</sup> y Klein et al en 1973<sup>3</sup> ya habían demostrado que estos niños se desarrollaban casi normalmente cuando se trataban durante los tres primeros meses y Klein et al en 1974<sup>3</sup> demostró también que se podía detectar el hipotiroidismo congénito con determinaciones de TSH en sangre del cordón umbilical. Posteriormente quedó bien establecido el paso de tiroxina al feto tanto durante la primera mitad del embarazo en la que paulatinamente se pone en marcha el tiroides fetal, así como más tarde cuando el feto debe poseer ya una glándula tiroidea funcionante, existiendo además un complicado mecanismo compensatorio cuando se presenta esta deficiencia fetal<sup>4,5</sup>. Nuestra misma experiencia nos ha confirmado que los valores de  $T_4$  son mucho más bajos en el momento del diagnóstico definitivo que en la muestra del *screening* debido al cese del flujo materno de  $T_4$ , incrementándose paralelamente los valores de TSH, que en ocasiones superan las 900-1.000 mU/l.

### EVOLUCIÓN HISTÓRICA EN ESPAÑA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

En el transcurso de los últimos 50 años se han sucedido en España tres fases bien definidas en el diagnóstico y pronóstico del HC.

Antes de los años cincuenta la práctica totalidad de los casos de HC se diagnosticaban muy tardíamente. El diagnóstico de HC en niñas/os hasta entonces considerado únicamente como afectados de hernia umbilical, enfermedad de Perthes bilateral (en realidad disgenesia epifisaria de Wilkins del HC), retraso de crecimiento con anemia o raquitismo, etc., son situaciones vividas por nosotros. Obviamente el niño presentaba casi siempre un retraso psicomotor grave e irreversible.

En la época de los setenta el panorama comenzó a cambiar. Se crearon complejos hospitalarios bien dotados y con un importante grado de especialización gracias a un importante grupo de pediatras forjados principalmente en otros países, o en la misma España pese a la precariedad de recursos. La primera consulta programada de endocrinología pediátrica fue creada por nosotros a mediados de 1966. Todo ello dio lugar a un diagnóstico mucho más temprano del HC, hacia los 8-12 meses aproximadamente. La mayoría de estos niños se han desarrollado de forma correcta morfológicamente, presentando sólo dislexias y déficit psicomotor discreto, lo que les ha permitido un encaje bastante aceptable en la familia aunque mucho menos en la sociedad.

Con la instauración del cribado sistemático de HC en Cataluña en 1982 y con mayor o menor precocidad, eficacia y cobertura inicial en toda España, según las comunidades autónomas, el panorama cambió radicalmente. Los casos de HC fueron diagnosticados de forma temprana y, a pesar de posibles deficiencias –considerar un hipotiroidismo transitorio como definitivo–, la subnormalidad por hipotiroidismo prácticamente desapareció.

### EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO EN LA ACTUALIDAD

El HC es un proceso que reúne todas las condiciones para estar incluido en un programa de cribado: frecuencia elevada (1/2.500 RN vivos), medicación poco costosa, seguimiento relativamente fácil en hospitales de tercer nivel y resultados excelentes. Sin embargo, para optimizar los re-

sultados se requieren unidades especializadas con una estricta coordinación entre diversos especialistas. En 1986, se creó en Cataluña la Comisión para el Diagnóstico Definitivo y Seguimiento del HC ubicada en el Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, que se reúne preceptivamente al menos anualmente con los investigadores del Institut de Bioquímica Clínica y representantes del Servei Català de la Salut. Esta comisión, formada por diversos especialistas, es responsable del seguimiento de todos los niños de esta comunidad.

La experiencia y rapidez de actuación son factores clave para obtener los mejores resultados. Por esta razón el centro de cribado debe abarcar una población relativamente importante para diagnosticar varios casos anualmente y a la vez con buen grado de comunicación, para que el envío de las muestras no retarde el inicio del tratamiento, teniendo en cuenta, además, que en España existe la medicina pública y privada.

Por otra parte, un centro de diagnóstico definitivo y seguimiento debe tener en cada momento los especialistas precisos para un rápido diagnóstico, y personal con amplia experiencia en el seguimiento de los enfermos.

### FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ÉXITO INICIAL DEL PROGRAMA

Dos tipos de factores influyen decisivamente en los buenos resultados del cribado. Unos son inherentes a las características en cada caso del funcionalismo del complejo madre-unidad fetoplacentaria durante el embarazo, y otros dependen de nuestra actuación posterior en el RN.

#### Normalidad de la función tiroidea materna y paso transplacentario de tiroxina

Es indiscutible que sin el paso placentario de tiroxina durante el embarazo el programa no conseguiría una completa normalidad de la evolución psicomotriz del niño. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo neuronal del feto como se demostró<sup>4</sup>, y existe además un incremento tanto del paso transplacentario de tiroxina como de la actividad de las desiodasas cerebrales para transformar masivamente el  $T_4$  en triyodotironina ( $T_3$ )<sup>6,7</sup> en caso de hipotiroidismo fetal. Además, se requiere, sin embargo, una normalidad de la función tiroidea materna tanto por recibir un aporte adecuado de yodo como porque su capacidad intrínseca de formación de hormonas tiroideas no esté afectada por ningún proceso (en general autoinmune) que lo disminuya. En la actualidad, se insiste mucho en que se debe hacer también un control sistemático de su función tiroidea mucho más extenso a toda embarazada<sup>8,9</sup>. De todas formas, estas enfermedades, en general mínimas, no pueden ser causa de graves defectos posnatales.

#### Precocidad del diagnóstico definitivo

En algunas comunidades donde la mayoría de los partos se concentran en uno o dos hospitales de la sanidad pública, el centro de cribado se halla localizado en alguno de estos complejos hospitalarios, lo que puede favorecer que se acorte el tiempo que discurre desde la extracción hasta el procesamiento de la muestra. Nunca se insistirá lo suficiente para que el envío de las muestras tenga prioridad en el correo y que, si es posible, existan correos especiales para su rápida llegada a los centros de cribado.

En Cataluña, donde existe una amplia dispersión de hospitales y clínicas con servicios de toxicología el centro de cribado se halla localizado en el Institut de Bioquímica Clínica

ca, ajeno a cualquier hospital. Un cribado positivo debe ser seguido inmediatamente de la puesta en marcha de un diagnóstico definitivo. La conexión se realiza inmediatamente vía telefónica y fax cuando un valor de TSH es superior a 12,5 mU/l en sangre total (anteriormente el corte se situaba en 25 mU/l en suero, considerando el valor del hematocrito del RN de 50%) y posteriormente el mismo instituto ha verificado un valor bajo de  $T_4$ . La extracción de sangre debe realizarse pasadas las primeras 48 h del parto para eliminar la hipertirotrópinemia posnatal, que sería una importante fuente de falsos positivos.

En la actualidad, es posible realizar el diagnóstico definitivo en 4 h como realizamos de forma sistemática, si existe una buena coordinación. El proceso transcurre de la siguiente forma: *a)* primer contacto con los padres, anamnesis y examen clínico del RN anotados en protocolos específicos; *b)* extracción de sangre para valorar TSH,  $T_4$ ,  $T_4$  libre ( $T_3$  y tiroglobulina son optativos), manteniendo la vía epicraneal para la posterior gammagrafía; *c)* traslado a radiología para determinación EO al nacer (núcleo inferior del fémur, superior de la tibia y cuboides), y *d)* traslado a medicina nuclear para gammagrafía.

Nunca debe procederse al inicio del tratamiento únicamente por valores elevados de TSH del centro de cribado. Se corre el riesgo de considerar como hipotiroidismos definitivos los que son transitorios e interpretar como agencias las dishormonegénesis con grave defecto enzimático –de carácter autosómico recesivo– ya que la captación del isótopo puede estar afectada por la administración de tiroxina.

Durante este tiempo (3-4 h) se conocen ya los valores hormonales de hormonas tiroideas (Sistema Immulite DPC), se han evaluado las radiografías y se ha obtenido la representación gammagrafía. Se valora todo el material y se tiene una segunda entrevista con los padres comentando los resultados al mismo tiempo que se les entrega un opúsculo que explica en qué consiste el HC y las razones de la rapidez del diagnóstico. Es muy importante que este segundo contacto sea fructífero para calmar la ansiedad de los padres. En caso de diagnóstico positivo los padres reciben un frasco de l-tiroxina gotas, que regularmente importa la farmacia hospitalaria, con la dosificación adecuada. Con este sistema los padres que han acudido con gran ansiedad al hospital conocen ya los resultados aquella misma mañana y se percatan de que, aun existiendo enfermedad, con un seguimiento adecuado, su hijo se desarrollará normalmente.

### Dosis correcta de tiroxina

Mucho se ha escrito sobre cuál es tiempo límite para iniciar el tratamiento sin que el HC deje secuelas<sup>10,11</sup>. Creemos que existe una franja hasta los 18-20 días en los que gracias al paso transplacentario de tiroxina e inicio del tratamiento con levotiroxina a dosis altas de 10 g/kg/día el desarrollo del niño será normal, habida cuenta de que la adherencia de los padres al tratamiento está garantizada según nuestra experiencia. La reducción del intervalo de tiempo promedio que transcurre hasta el inicio del tratamiento es realmente importante, pero puede ser más difícil de conseguir en unas autonomías que en otras. En Cataluña donde coexisten los servicios de ginecología de muchas clínicas privadas con los de medicina pública, hay que considerar actualmente la dificultad añadida del número ya importante de partos en familias de inmigrantes difíciles de localizar. La buena marcha del programa es mucho más compleja que en otras áreas de nuestra geografía donde los partos fuera de la sanidad pública son excepción y existe menos inmigración.

### FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ÉXITO A LARGO PLAZO

Para un pleno éxito a largo plazo, el seguimiento de un niño afectado de HC debe realizarse en una unidad de endocrinología pediátrica que disponga de un equipo multidisciplinario y que al controlar un número importante de pacientes posea una amplia experiencia (una, como máximo dos en las áreas muy amplias de España). Aun con tratamiento no optimizado la mayoría de los niños mejorarán mucho, pero se trata de conseguir el mejor desarrollo somático y psicomotor.

Dentro del equipo multidisciplinario unas especialidades deben hacer un seguimiento continuado: endocrinología y paidopsiquiatría mientras que otras deben intervenir sólo ocasionalmente: neurología y ORL<sup>12</sup>.

### Endocrinología

Ya se ha comentado que la dosis inicial de tiroxina debe ser de 10 g/kg/día. En la actualidad es posible ajustar la dosificación mediante la importación de levotiroxina en gotas (una gota = 5 g) por las farmacias hospitalarias. No aconsejamos dosis mas elevadas, ya que en nuestra experiencia pueden provocar nerviosismo y diarreas en el lactante. La elevación de los valores de  $T_4$  se consigue rápidamente situándose en la segunda visita a los 15-20 días por encima de 10 g/dl, al mismo tiempo que se produce un notable descenso de los valores de TSH que se normalizan hacia el mes de vida.

El control periódico debe realizarse cada 2 meses inicialmente y cada 3 meses posteriormente el primer año de vida, oscilando las dosis de tiroxina entre 7 y 8 g/kg/día. Posteriormente, las dosis van descendiendo, siempre de acuerdo con los parámetros bioquímicos, hasta situarse entre 6 y 4 g/kg/día los primeros años. En nuestra experiencia las ectopias grandes hipofuncionantes precisan dosis menores. Los casos poco frecuentes de tiroides normotópico bilobulado hipofuncionante precisan también dosis menores y un seguimiento muy estricto para diferenciarlos de los hipotiroidismos transitorios. Los valores de  $T_4$  total durante los primeros años de vida deben oscilar entre 10 y 11 g/dl, los de  $T_4$  libre entre 1,5 y 2,0 ng/dl y los de TSH < 5 mU/l, aunque en ocasiones se observan valores mas elevados de TSH con cifras normales de  $T_4$  y  $T_4$  libre. Las determinaciones de  $T_3$  tienen menos valor, pero también pueden servir de parámetro.

Junto con los parámetros bioquímicos debe hacerse un estricto seguimiento somatométrico con estándares adecuados para los primeros años de vida especialmente, para peso, talla y perímetro craneal (PC) (posibilidad de un aumento exagerado del PC los primeros meses). Posteriormente, hacia los 2 años, se incorpora el estudio periódico de la edad ósea como índice de maduración<sup>12,13</sup>.

### Paidopsiquiatría

Si no se observan alteraciones en el desarrollo psicomotriz del lactante por parte del endocrinólogo –que no olvidemos, también es pediatra– la primera evaluación paidopsiquiátrica se realiza a los 2 años de edad<sup>14,15</sup>.

En primer lugar, se efectúa la historia clínica de paidopsiquiatría, que recoge datos acerca de las alteraciones alimentarias, relacionales, situaciones emocionales, trastornos del sueño, del lenguaje, conductas de tiranización, oposición, aislamiento y adaptación extrafamiliar. Se acompaña de una entrevista libre.

Entre los 2 y los 4 años se explora a los niños por medio del test de Denver, que permite establecer el nivel de su de-

sarrollo, a partir de la exploración del lenguaje, personal-social, motor fino, motor grueso, y el test de McCarthy, que mide el nivel cognitivo y motor. Esta misma prueba sirve para los niños de 4 a 6 años, a los que se les pasa al mismo tiempo la figura de Rey, apropiada a su edad, que analiza la percepción visuoespacial, memoria y atención y el test de Bender, que les corresponde por edad, que mide la percepción y motricidad, así como las pruebas proyectivas que señalan los problemas emocionales.

Al grupo de niños de 6 a 12 años se les pasa el WISC-R, la figura de Rey, y los tests de Bender, de Caras, el STAIC y pruebas proyectivas, que sirven para medir la inteligencia, la percepción, la motricidad, la atención, la memoria, la ansiedad y los trastornos emocionales, respectivamente.

Por otra parte, el nivel de ansiedad de los padres se mide con el STAI, y se usa el cuestionario de Achenbach para medir las conductas internalizadas y externalizadas que los padres creen que sus hijos manifiestan en mayor grado.

Cabe resaltar que estos niños, gracias al inicio temprano del tratamiento no presentan diferencias con la población general en cuanto a la inteligencia. Si bien es cierto que entre los niños de 4 a 8 años se han hallado algunas alteraciones motrices (en los más pequeños el más afectado es el motor fino) y existe una cierta relación de estas alteraciones con los valores de  $T_4$ <sup>15,19</sup>.

En la publicación de Ravet et al en 2000<sup>20</sup> los autores describen en los casos de HC tratados de forma temprana, sólo un retraso en ciertas áreas de lectura, comprensión y matemáticas a los 8 años, que se recuperaban a los 11 años; en cambio, aparecían deficiencias en áreas más complejas como las disciplinas de arte del lenguaje, ciencias sociales, etc. En el último estudio de Kooistra et al en 2001<sup>21</sup>, de los múltiples parámetros estudiados comparativamente con una población de referencia, sólo dos áreas (la torpeza motora para ciertas habilidades y la introversión) eran significativamente diferentes. Existen por tanto estadísticamente ciertas diferencias para estos autores respecto a sus coetáneos, aun en los casos tratados de forma temprana, pero ello puede ser debido entre otras causas a la falta de seguimiento en centros especializados como propugnamos.

Además, son muy importantes los problemas emocionales que presentan estos niños, debidos, en parte, a los elevados niveles de ansiedad que se observan en algunos padres por el diagnóstico de hipotiroidismo y a las actitudes sobreprotectoras que adoptan. Esto puede desencadenar, a su vez, los problemas de atención y memoria que reflejan algunos de estos pacientes. La ansiedad y las actitudes de los padres también pueden favorecer la aparición de trastornos de conducta, trastorno de oposición, provocación, negativismo, dependencia, angustia de separación, miedos o trastornos del sueño<sup>15</sup>. En los niños mayores se observa que tienen escasas habilidades sociales y autoconcepto negativo descritos por Bargadá et al<sup>16</sup>. Es importante señalar que todos estos trastornos mejoran y pueden desaparecer con una apropiada intervención terapéutica desde el punto de vista psiquiátrico/psicológico, por lo que muchos de ellos son seguidos y tratados durante toda su infancia hasta la adolescencia.

La subnormalidad por HC se ha convertido en España y toda la Europa occidental en un hecho casi anecdótico, pero nuestro objetivo debe ser el mejor desarrollo psicomotor y somático de estos niños. Para ello, se requiere la coordinación de una serie de profesionales que trabajan diariamente para que el programa de cribado no decaiga. Conviene, además, añadir que con los movimientos migratorios y el au-

mento que se ha experimentado en algunos países de los partos domiciliarios, algunos RN pueden escapar del cribado y observarse nuevamente casos con un cuadro más o menos intenso de hipotiroidismo en el momento del diagnóstico, que pueden acarrear, como antaño, notables secuelas.

Comisión para el diagnóstico definitivo y seguimiento del hipotiroidismo congénito: *Endocrinología*: E. Vicens-Calvet, MA Albisu; *Laboratorio Hormonal*: N. Potau; *Paidopsiquiatría*: M. Bargadá; *Neurología*: J. Roig; *ORL*: F. Pumarola; *Medicina Nuclear*: I. Roca, F. Porta, S. Aguadé.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4332-4.
- Raiti S, Newns GH. Cretinism: early diagnosis and its relation to mental prognosis. *Arch Dis Child* 1971;46:692-4.
- Klein AH, Agustin AV, Foley TP. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet* 1974;2:77-9.
- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Horme R, Escobar del Rey F. Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats: role of the maternal transfer of thyroxine. *Am J Clin Nutr Suppl* 1993;57:2805-55.
- Vulsma T, Gons MH, De Vijlder J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid dysgenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-6.
- Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC, Ekins RP, Rodeck CH. Maturation of thyroid function in normal fetuses. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1989; 31:565-71.
- Thorpe-Beeston JG, Nicholaides KH, Felton CV, Butler J, McGergor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991;324:532-6.
- Klein RZ, Mitchell ML. Maternal hypothyroidism and child development. *Horm Res* 1999;52:55-9.
- Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: Evidence and implications. *Horm Res* 2001;55:109-14.
- Bogers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersman D, Ververk PH, De Munch Keizer-Schrama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.
- Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism [editorial]. *J Pediatr* 2000;136:273-4.
- Albisu MA, Vicens-Calvet E, Potau N, Gallofré, P, Gussinyer M, Carrascosa A. Diagnòstic i tractament dels pacients diagnosticats d'hipotiroidisme congènit mitjançant el programe de detecció precoç. *Anys* 1983-1993. *But Soc Cat Pediatr* 1995;55:196-200.
- Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 1999;52:49-52.
- Vicens-Calvet E, Albisu MA, Bargadá M, Rocabayera M, Tomás J, Gilbernau JJ, et al. Estudi evolutiu dels pacients diagnosticats d'hipotiroidisme congènit mitjançant el programa de diagnòstic precoç. *Anys* 1983-1993. *But Soc Cat Pediatr* 1995;55:201-4.
- Bargadá M, Rocabayera L, Teixidó ML, Bielsa A, Gastaminza X, Tomás J. Estudio psicológico evolutivo de niños con hipotiroidismo congénito. *Rev Psiquiatría Inf* 1996;2:113-21.
- Bargadá M, Carrillo L. Efectos cognitivos y emocionales en el niño con hipotiroidismo congénito. En: *Psicosomática, bulimia y otros trastornos de la conducta en la infancia y la adolescencia*. Laerte, 2001.
- Kooistra L, Van der Meere JJ, Vulma T, Kalverboer AF. Sustained attention problems in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1996;85:425-9.
- Mayayo E, Oyarzabal M, Puga B, Labarta JL, Fernández A, y Grupo de Trabajo de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Evaluación del coeficiente de desarrollo (CD)/coeficiente intelectual (CI) y de los factores implicados en niños con hipotiroidismo congénito detectados por el screening neonatal. *An Esp Pediatr* 1995;43:128-34.
- Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Milepiedi S, et al. Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: a problem-orientated approach. *Thyroid* 2000;10:243-9.
- Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000;105:515-22.
- Kooistra L, Stemerink N, Van der Meere J, Vulsma T, Kalverboer AF. Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2001;90:1141-6.