

Desarrollo social, cognitivo y psicomotor en niños peruanos con hipotiroidismo congénito

Social, cognitive and psychomotor development in peruvian children with congenital hypothyroidism

Lincy Herrera-Chinchay^{a,b}, Isabel Silva-Ocas^c, Nelly Castro-Silva^d, Carlos Del Águila Villar^d

^aFacultad de Medicina, Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú

^bHospital Diospi Suyana. Apurímac, Perú

^cUnidad de Investigación Clínica, Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute. Trujillo, Perú

^dServicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú

Recibido: 3 de marzo de 2020; Aceptado: 9 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más común de discapacidad intelectual prevenible en la población pediátrica; sin embargo, no existen reportes actualizados sobre su prevalencia, diagnóstico, tratamiento y pronóstico sobre el neurodesarrollo en el Perú.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se evidencia que las repercusiones en el desarrollo social, cognitivo y psicomotor fueron más frecuentes en los pacientes con HC diagnosticados y tratados después de los 21 días; siendo necesario contar con un programa unificado de tamizaje neonatal.

Resumen

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más común de discapacidad intelectual prevenible en la población pediátrica. El diagnóstico y tratamiento temprano durante el primer mes de vida es fundamental para evitar el retraso del desarrollo neuropsicológico de estos pacientes. **Objetivo:** describir el desarrollo social, cognitivo y psicomotor de niños con HC atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) de Lima, Perú. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en 26 pacientes con HC atendidos durante el 2012-2017 en el INSN. Los aspectos del desarrollo neuropsicológico estudiados fueron: desarrollo cognitivo (coeficiente intelectual, CI), desarrollo social (categoría social) y desarrollo psicomotor (inicio de marcha, inicio de lenguaje y control torácico). El CI fue clasificado de acuerdo con el resultado de la escala de Weschler IV. Se realizó un análisis con la prueba de Fisher-Freeman-Halton para verificar si existía diferencia en la frecuencia de las variables de acuerdo con la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento. **Resultados:** La mayoría de los pacientes presentaron

Palabras clave:

Hipotiroidismo
Congénito;
Neurodesarrollo;
Coeficiente Intelectual;
Desarrollo Psicomotor

Correspondencia:
Lincy Herrera-Chinchay
lincyjhch@gmail.com

un CI de nivel limítrofe (38,5%), la categoría social más frecuente fue educable (88,7%) y la mayoría presentó retraso en el inicio del lenguaje (88,5%). Al realizar la prueba de Fisher Freeman-Halton únicamente se encontró un mayor número de casos, estadísticamente significativo, de retraso del inicio de lenguaje en pacientes tratados entre los 22 días y 12 meses de edad ($\chi^2 = 11,246$, $p = 0,002$, V de Cramer = 0,778). **Conclusión:** El retraso en el desarrollo neuropsicológico fue más frecuente en pacientes con HC diagnosticado y tratado después de los 21 días.

Abstract

Congenital hypothyroidism (CH) is the most common cause of preventable intellectual disability in the pediatric population. Early diagnosis and treatment during the first month of life are essential to avoid delaying the neuropsychological development of these patients. **Objective:** to describe the social, cognitive, and psychomotor development of children with CH treated at the National Institute of Child Health (INSN) in Lima, Peru. **Patients and Method:** Retrospective analysis of 26 CH patients seen during 2012-2017 at INSN were reviewed. The aspects of neuropsychological development studied were: cognitive development (IQ), social development (social category), and psychomotor development (gait, speech, and chest control). The IQ was classified according to the result of the Weschler IV scale. An analysis was carried out with the Fisher-Freeman-Halton test to verify if there was a difference in the frequency of the variables according to the age of diagnosis and beginning of treatment. **Results:** Most of the patients presented a borderline IQ (38.5%), the most frequent social category was educable (88.7%), and most of the patients presented delay in developing the speech (88.5%). In the Fisher-Freeman-Halton test, there was only a statistically significant increase in the number of cases of speech delay in patients treated between 22 days and 12 months of age ($\chi^2 = 11.246$, $p = 0.002$, V of Cramer = 0.778). **Conclusion:** Neuropsychological developmental delay was more frequent in patients with CH diagnosed and treated after 21 days of age.

Keywords:

Congenital Hypothyroidism; Neurodevelopment; IQ; Psychomotor Development

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más común de discapacidad intelectual (DI) prevenible en la población pediátrica¹. Esto se debe a que las hormonas tiroideas tienen una función importante, durante la etapa fetal y los dos primeros años de vida, en el desarrollo y maduración del sistema nervioso central^{1,2}. Es así que la ausencia o insuficiencia de estas hormonas alteran la conducción y la transmisión neuronal^{2,3}. La prevalencia del HC ha variado de 1 en 6.500 a 1 en 3.000 recién nacidos después del inicio de los programas de tamizaje^{4,5}. En el Perú, el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) ha reportado que 40 de casi 100 000 recién nacidos tamizados (1:2500) fueron diagnosticados con HC⁶. Así mismo, un estudio con datos del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) hasta el 2005 reportó que la edad promedio de diagnóstico fue de $5,9 \pm 5,3$ meses, habiendo una notable disminución de la edad de diagnóstico con respecto a estudios de años previos⁷.

Las manifestaciones clínicas son dificultad para la succión, estreñimiento, hipotermia, bradicardia, edema, fontanela amplia, macroglosia, ictericia prolongada, hernia umbilical, retraso del crecimiento y del desarrollo⁸. Existen intentos de algoritmos diagnósticos clínicos⁹; sin embargo, estos signos clínicos no siempre

están presentes al momento del nacimiento y se van instaurando lentamente en el paciente^{7,8}, por lo cual el tamizaje universal en los recién nacidos se hace obligatorio^{2,8}.

El momento adecuado para el tamizaje de HC es entre el segundo y cuarto día de vida, durante este periodo los niveles de T4 aún pueden estar elevados pero los valores de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encuentran en niveles cerca a los normales dentro de los cuales se mantendrán durante el primer año de vida^{1,10}. El tratamiento de reemplazo con levotiroxina debe ser iniciado inmediatamente después de la confirmación del diagnóstico; mientras más tempranamente sea tratada esta condición menos son las repercusiones en el desarrollo del paciente^{1,10,11}.

Las repercusiones en el sistema nervioso se manifiestan en diferentes aspectos del desarrollo de los individuos. Se ha evidenciado que el coeficiente intelectual (CI) es menor en pacientes con HC en comparación con niños sanos^{12,13}, sin embargo; esta evidencia se podría deber a pacientes que fueron diagnosticados en épocas donde el diagnóstico precoz y terapia con altas dosis de levotiroxina no era ampliamente utilizado¹⁴. Las alteraciones más frecuentes corresponden al procesamiento visoespacial, a la memoria selectiva y al sistema sensorio motor^{2,13}. La capacidad de adaptación del comportamiento también puede verse comprome-

tida¹⁵. Los principales factores asociados a las deficiencias en el desarrollo neurológico incluyen la gravedad del hipotiroidismo según el diagnóstico etiológico^{8,10,15}, el retraso en el inicio de la terapia de reemplazo (superior a 15-21 días)^{8,10,15,16} y el control inadecuado a largo plazo^{8,10}. Del mismo modo, se han identificado factores sociales como el nivel sociocultural de la familia¹⁵⁻¹⁷, el nivel de educación de los cuidadores^{16,17} y proceder de una zona rural¹⁶.

En el Perú, recientemente se ha aprobado la norma técnica nacional para tamizaje de enfermedades congénitas¹⁸, sin embargo; no existe un programa de tamizaje unificado nacional debido a que el sistema de salud es fraccionado¹⁹. No existen estudios que evalúen los resultados del tratamiento en los pacientes con HC. Aproximadamente el 2,15% de los niños que acuden al Servicio de Endocrinología del INSN, el cual es un centro de referencia nacional, son diagnosticados con HC. El objetivo de este estudio fue describir el desarrollo social, cognitivo y psicomotor de niños con HC atendidos en el INSN durante el periodo 2012-2017.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de HC atendidos durante el periodo 2012-2017 en el INSN, Lima, Perú. Se incluyeron a pacientes menores de 17 años que hayan tenido un seguimiento completo por el consultorio de endocrinología y evaluación psicológica. Inicialmente se identificaron 36 historias clínicas, de las cuales 4 no tuvieron evaluación psicológica y 6 eran de pacientes con datos insuficientes, obteniendo una muestra final de 26 pacientes.

Los datos que se obtuvieron fueron sexo, edad de diagnóstico e inicio de tratamiento (≤ 21 días, entre 22 días y 1 año, y ≥ 1 año)^{10,11}, niveles de TSH y T4 libre¹⁰, tipo de familia (nuclear cuando estaba conformada por ambos padres e hijos, y no nuclear), CI, categoría social y desarrollo psicomotor. Ninguno de los niños evaluados presentaba antecedente de prematuridad.

El CI fue clasificado de acuerdo al resultado de la escala de Weschler IV: WPPSI (Wechsler preschool and primary scale of intelligence) para niños de 2 años y 6 meses hasta los 7 años y 7 meses, o WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) para niños entre 6 años hasta los 16 años y 11 meses. Se consideraron las siguientes categorías para el CI de acuerdo al puntaje obtenido: muy superior (> 130), superior (120-129), normal superior (110-119), normal promedio (90-109), normal inferior (80-89), límite (70-79), DI leve (60-69) y DI moderada a severa (< 60).

La categoría social fue evaluada según la escala de madurez social de Vineland como: educable (alcan-

zan habilidades sociales que necesitan para cuidarse de sí mismos y adaptarse a la sociedad), entrenable (aprenden a comunicarse y a encargarse de las necesidades elementales de la salud y seguridad) o custodiable (pueden entrenarse en rutinas diarias que contribuyen a su cuidado, necesitan dirección y supervisión cercana).

El desarrollo psicomotor fue evaluado según el Esquema de desarrollo del Consejo Nacional para la Integración del Impedido (ED-CONAII) considerando las variables de: control torácico (normal: 7-9 meses, retraso: > 10 meses), inicio de marcha (normal: 10-12 meses, retraso > 12 meses) e inicio de lenguaje (normal: 10-12 meses, retraso: > 12 meses)²⁰. El ED-CONAII es un instrumento utilizado en instituciones de salud públicas del Perú debido a que ha sido validado para nuestra población²⁰.

La información fue organizada en una base de datos en Excel y luego procesados en el programa estadístico SPSS 22. Para el resumen de medidas se utilizó frecuencia y porcentajes para las variables categóricas, y medias con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico según la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas. Se realizó un análisis con la prueba de Fisher-Freeman-Halton para verificar la diferencia de niveles de CI, retraso en desarrollo psicomotor y puntajes de la escala Vinneland (según la edad de inicio de tratamiento).

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Oficina Ejecutiva de Investigación y Docencia del INSN, se cuidó la confidencialidad en el manejo de los datos de los pacientes.

Resultados

La mediana de la edad de diagnóstico fue de 5,5 meses (0,66-24) y el rango de edad de diagnóstico más frecuente fue entre los 22 días a los 12 meses de vida. Para la evaluación del CI se utilizó la escala WPPSI en 16 niños con edad promedio de evaluación de $4,44 \pm 1,32$ años, y WISC en 10 niños con edad promedio de evaluación de $9,4 \pm 1,84$. El resumen de características clínico-epidemiológicas se presenta en la tabla 1.

La evaluación de los parámetros de desarrollo neuropsicológico (tabla 2) indicaron que la mayoría de los pacientes presentaron un CI de nivel límite 70-79 (38,5%), la categoría social más frecuente fue educable (80,8%) y la mayoría presentó retraso en el inicio del lenguaje (84,6%).

En relación a la edad de diagnóstico (inicio de tratamiento) y el nivel de CI (figura 1): el 50% de los pacientes que fueron diagnosticados hasta los 21 días de nacimiento presentaron un CI normal promedio (90-109) y ninguno presentó algún tipo de deficiencia.

Todos los pacientes diagnosticados después del primer año de vida presentaron CI iguales o menores al nivel normal inferior (80-89).

Sobre la relación de edad de diagnóstico y la categoría social, todos los pacientes diagnosticados hasta los 21 días fueron calificados como educables, el 71,4% de los diagnosticados después de los 21 días fueron calificados como educables, el único paciente que fue calificado como custodiable fue diagnosticado después del año de edad (figura 2).

Respecto a la relación entre la edad de diagnóstico y el desarrollo psicomotor, ninguno de los pacientes que fueron diagnosticado hasta los 21 días presentó retraso de control torácico (figura 3). Todos los pacientes diagnosticados después del año presentaron retraso en el inicio de la marcha.

Al realizar la prueba de Fisher Freeman Halton, únicamente se encontró un mayor número de casos, estadísticamente significativo, de retraso del inicio de lenguaje en pacientes tratados entre los 22 días y 12 meses de edad ($\chi^2 = 11,246$, $p = 0,002$, V de Cramer = 0,778). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CI ($\chi^2 = 13,914$, $p = 0,065$), categoría social ($\chi^2 = 4,217$, $p = 0,356$), retraso de la marcha ($\chi^2 = 1,657$, $p = 0,559$) ni control torácico ($\chi^2 = 5,894$, $p = 0,060$), entre los niños de acuerdo con la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento.

Tabla 1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con hipotiroidismo congénito

Característica	n = 26
Sexo, n (%)	
Femenino	21 (81)
Masculino	5 (19)
Edad de evaluación (años), mediana (RIQ)	6 (3-11)
Edad de diagnóstico (meses), mediana (RIQ)	5,5 (0,66-24)
Edad de diagnóstico, n (%)	
≤ 21 días	6 (23)
22 días - 1 año	13 (50)
> 1 año	7 (27)
TSH al diagnóstico, n (%)	
< 20 mU/L	1 (4)
20 - 100 mU/L	16 (61)
> 100 mU/L	9 (35)
T4 libre al diagnóstico, n (%)	
< 10 ug/dl	23 (88)
Tipo de familia	
Nuclear	10 (38)
No nuclear	16 (62)

RIQ: rango intercuartílico. TSH: Hormona Tiroestimulante.

Tabla 2. Evaluación de desarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito de acuerdo al momento del inicio de tratamiento

Indicador de desarrollo	n (%)	Hasta los 21 días n (%)	Después de los 21 días n (%)
Coefficiente intelectual			
Normal superior	1 (3,9)	01 (100)	-
Normal promedio	3 (11,5)	03 (100)	-
Normal inferior	5 (19,2)	1 (20)	04 (80)
Limítrofe	10 (38,5)	01 (10)	09 (90)
DI leve	5 (19,2)	-	05 (100)
DI moderada	2 (07,7)	-	02 (100)
Categoría Social			
Eduable	21 (80,8)	06 (28,6)	15 (71,4)
Entrenable	4 (15,4)	-	04 (100)
Custodiable	1 (3,9)	-	01 (100)
Retraso de desarrollo psicomotor			
Control torácico	11 (42,31)	-	11 (100)
Inicio de marcha	20 (76,9)	04 (20)	16 (80)
Inicio de lenguaje	22 (84,6)	02 (9,1)	20 (90,9)

DI: discapacidad intelectual.

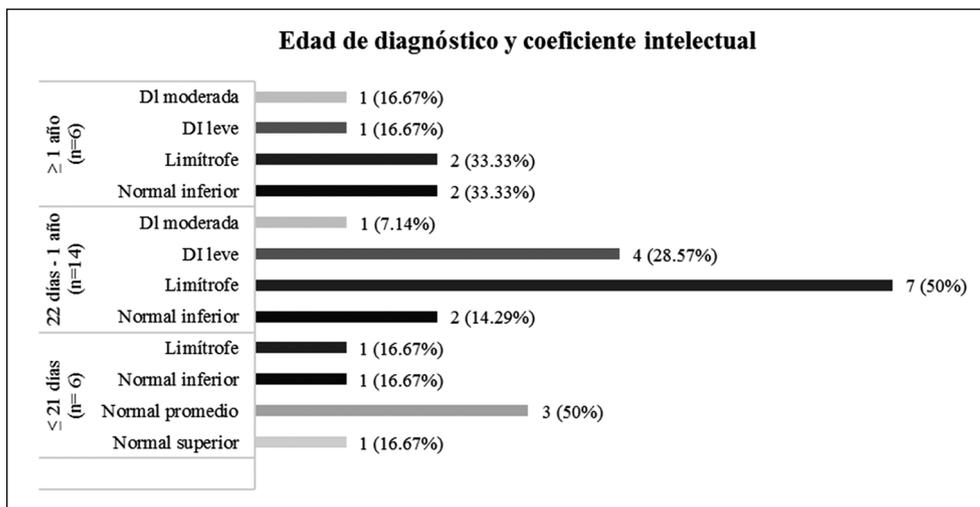


Figura 1. Relación entre la edad de diagnóstico y nivel de coeficiente intelectual. DI: Discapacidad intelectual.

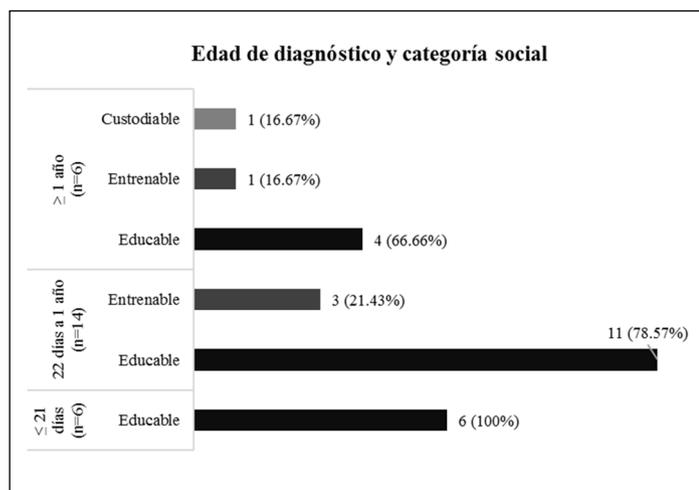


Figura 2. Relación entre la edad de diagnóstico y la categoría social.

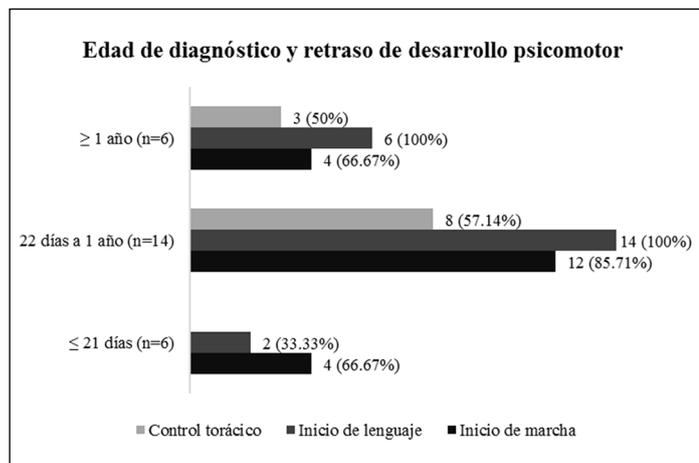


Figura 3. Relación entre la edad de diagnóstico y el retraso del desarrollo psicomotor.

Discusión

El HC es una enfermedad que debe ser diagnosticada y tratada en los primeros 15 a 21 días de vida. Los rangos de edad de diagnóstico identificados en este estudio son mayores a lo reportado en distintos estudios^{15-17,21}. Los datos recolectados corresponden a los de un centro de referencia pediátrico en el cual no se atienden partos, probablemente eso explique que la mayoría de los diagnósticos hayan sido hechos después de los 21 días. Por otro lado, en algunos casos los recién nacidos son dados de alta al cumplir 24 h de vida debido a que no existe un programa nacional estandarizado para el tamizaje neonatal que indique en qué momento se deben realizar las pruebas, por lo cual el tamizaje es realizado dentro de este tiempo en el que los niveles de hormonas tiroideas se pueden encontrar en rangos normales debido a una elevación transitoria en las primeras horas de vida¹. El protocolo diagnóstico del INSN considera una valoración inicial de TSH y T4. Con la confirmación del diagnóstico se inicia un tratamiento con levotiroxina de 10-15 ug/kg/día en menores de un mes y luego la dosis se adecua según la edad de diagnóstico²². Esto hace notoria la necesidad de contar con un programa nacional estandarizado de tamizaje neonatal de HC en el Perú.

En nuestro estudio ninguno de los pacientes diagnosticados antes de los 21 días presentó algún tipo de DI y el 50% presentó un CI de nivel normal promedio. La prevalencia de niveles de DI de acuerdo a la medición del CI varía entre los diferentes estudios^{12,16,21,23}. Se ha reportado que el pronóstico cognitivo se relaciona con los niveles de T4 libre al diagnóstico^{16,23}, la dosis de tratamiento^{11,24}, edad temprana de inicio de tratamiento (15 a 30 días de nacimiento)^{16,21}, etiología y gravedad

del HC²³. Seo et al. 2017²¹ y Boileau et al. 2004¹¹ no hallaron diferencias significativas en el CI de pacientes con HC cuyo tratamiento inició en el primer mes de vida con el CI de niños sanos. La muestra de ambos estudios proviene de países con programas de tamizaje neonatal bien establecidos.

Todos los pacientes tratados antes de los 21 días, al ser evaluados con la escala de Vineland, correspondieron a la categoría social educable. Esto podría dar a entender que el inicio de tratamiento temprano se asociaría al alcance de una mejor categoría social, sin embargo; Gottschalk et al. 2008²⁵ reportaron que el puntaje por dominios y el global de la escala de Vineland se encontraron en los mismos niveles entre pacientes con y sin HC. Huo et al. 2011¹⁵ no hallaron diferencia entre la capacidad de adaptación de los pacientes con HC que iniciaron tratamiento después de 20 días con los que iniciaron tratamiento antes, no obstante, encontraron asociación con la gravedad del HC, con la dosis de inicio de tratamiento y con el tiempo de normalización de TSH. Estas diferencias podrían explicarse por la notable influencia del entorno sobre el modelamiento de la conducta, siendo el nivel sociocultural de la familia un factor asociado a este^{15,17}.

Con respecto al desarrollo psicomotor, ninguno de los niños que iniciaron tratamiento antes de los 21 días presentaron retraso en el control torácico. Todos los pacientes que iniciaron tratamiento después de los 12 meses presentaron retraso en la marcha. Bulus et al. 2017¹³ reportaron afectación de la motricidad gruesa (control motor, sentarse, caminar, saltar y otros movimientos) en los pacientes con HC y un mayor número de pacientes con Test de Denver anormales en pacientes que iniciaron tratamiento después de los 15 días. Kempers et al.²³ y Baysal et al. 2017²⁶ reportaron que la severidad del HC fue más determinante a largo plazo en las funciones cognitivas y motoras, que el tiempo de inicio del tratamiento. En lo que respecta al desarrollo del lenguaje se observó que el 90,9% de los pacientes tratados después de los 21 días presentaron retraso en esta área. Esto coincide con lo reportado en otros estudios que reportan que los pacientes con HC presentan un retraso frecuente en el área del lenguaje y que aquellos tratados tempranamente esta frecuencia disminuye^{15,17}.

Limitantes importantes del estudio fueron el pequeño tamaño de la muestra y que todos los pacientes provienen de una sola institución de salud. A su vez,

variables asociadas al neurodesarrollo de pacientes con HC tales como el nivel educacional de los padres, el grado de estimulación que han recibido los niños no pudieron ser identificadas en las historias clínicas que fueron revisadas. Otra de las limitaciones fue que para la extrapolación y comparación de los resultados de este estudio existe la ausencia de estudios que comparen el ED-CONAII (test peruano) con otros test estandarizados como Bayley o Battelle.

Se recomienda realizar estudios con cohortes más grandes de pacientes con HC y de diferentes ciudades del Perú para evaluar el impacto de la implementación de la norma técnica de tamizaje neonatal. Del mismo modo, se sugiere la utilización de herramientas de evaluación del desarrollo psicomotor estandarizadas para poder extrapolar y comparar datos con la bibliografía internacional.

En conclusión, de acuerdo con lo observado en este estudio, la mayor cantidad de repercusiones en el desarrollo social, cognitivo y psicomotor de los pacientes con HC se observaron en los pacientes diagnosticados y tratados después de los 21 días. Por lo cual es importante la implementación de un programa unificado de tamizaje neonatal de HC en el Perú, para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Kaplowitz PB. Neonatal Thyroid Disease: Testing and Management. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(2):343-52.
- Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob LF. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Rev Med Chile* 2017;145(12):1579-87.
- Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr* 2018;90(2):73-81.
- Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011;96(4):374-9.
- Toublanc J. Comparison of Epidemiological Data on Congenital Hypothyroidism in Europe with Those of Other Parts in the World. *Horm Res* 1992;38(5-6):230-5.
- Instituto Nacional Materno Perinatal [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.inmp.gob.pe/servicios/presentacion/1427208528>
- Tovar N, Rojas A, Torres F, Susaya R, Del Aguila C, Falen J. Edad de diagnóstico clínico del hipotiroidismo congénito: veinte años después. *Rev peru pediatr* 2014;67(1):17-21.
- Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Pediatr Drugs* 2017;19(4):291-301.
- Mayayo Dehesa DE, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún JI FLAHC. En: Pombo M et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.a ed. Madrid: McGraw-HillInteramericana; 2009. p. 367-385.
- Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatría* 2019;90(4):250.e1-250.e8.
- Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc J-E. Earlier Onset of Treatment or Increment in LT4 Dose in Screened Congenital Hypothyroidism: Which Was the More Important Factor for IQ at 7 Years? *Horm Res Paediatr* 2004;61(5):228-33.
- Najmi SB, Hashemipour M, Maracy MR, Hovsepian S, Ghasemi M. Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism: The effect of diagnostic and treatment variables. *J Res Med Sci* 2013;18(5):395-9.
- Buluş AD, Tiftik E. Evaluation of neurodevelopment of children with congenital hypothyroidism by the Denver Developmental Screening Test. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(10):1061-6.
- Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoeckl A-M, et al. Mean High-Dose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(4):1459-69.
- Huo K, Zhang Z, Zhao D, et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocr J* 2011;58(5):355-61.
- Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(2):250-5.
- Komur M, Ozen S, Okuyaz C, Makhharobldze K. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III q. *Brain Dev* 2013;35(5):392-7.
- MINSAs. NTS N° 154 - MINSAs/2019/DGIESP. Norma técnica de salud para el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, fibrosis quística, hipoacusia congénita y catarata congénita. Lima; 2019. p. 1-37.
- Huerta-Sáenz L, Del Águila C, Espinoza O, Falen-Boggio J, Mitre N. Tamizaje nacional unificado de hipotiroidismo congénito en el Perú: un programa inexistente. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2015;32(3):579.
- Instituto Nacional de Rehabilitación. Esquema del desarrollo del niño CONAII-INR [Internet]. Lima-Perú: MINSAs; 1995. p. 41-111. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSAs/489_MINSAs14-1.pdf
- Seo MK, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):102.
- Instituto Nacional de Salud del Niño. Resolución directoral N° 194-2015-INSN-DG. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito. 2015. p. 17.
- Kempers MJE, Van Der Sluijs Veer L, Nijhuis-van Der Sanden MWG, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):418-24.
- Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, de Rijke YB, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Individualized treatment to optimize eventual cognitive outcome in congenital hypothyroidism. *Pediatr Res* 2016;80(6):816-23.
- Gottschalk B, Richman RA, Lewandowski L. Subtle Speech And Motor Deficits Of Children With Congenital Hypothyroid Treated Early. *Dev Med Child Neurol* 2008;36(3):216-20.
- Baysal BT, Baysal B, Genel F, et al. Neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism diagnosed in a national screening program in Turkey. *Indian Pediatr* 2017;54(5):381-4.