

¹Juana B. Romero,
²Gerardo C. Palacios,
³Noemí Gómez,
⁴Amalia Silva,
⁵José H. Fabela

Coeficiente intelectual y etiología del hipotiroidismo congénito

¹Departamento de Endocrinología Pediátrica

²División de Investigación,

³Residente de cuarto año de pediatría

⁴Departamento de Psicología

⁵Coordinación de Prevención y Atención a la Salud, Delegación Regional

Comunicación con: Juana B. Romero.

Tel: (81) 8371 4100, extensión 41365.

Correo electrónico: romerovillarreal@gmail.com

Autores 1 a 4, Hospital de Especialidades 25,

Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Introducción: el hipotiroidismo congénito es la principal causa endocrina que produce retraso mental. El objetivo de esta investigación fue evaluar el coeficiente intelectual de los pacientes con hipotiroidismo congénito mediante la escala de Wechsler y correlacionar el grado de afectación con la etiología.

Métodos: se incluyeron pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados mediante tamizaje neonatal, a quienes se les realizó la prueba de Wechsler. Se registraron niveles hormonales basales, edad de inicio de tratamiento y tipo y severidad del hipotiroidismo. Se utilizaron medidas de frecuencias simples y porcentajes.

Resultados: se incluyeron 69 pacientes, 15 masculinos (21.7 %) y 54 femeninos (78.3 %). El hipotiroidismo fue secundario a disgenesia en 51 pacientes (89.9 %). La edad al diagnóstico fue de 12.4 días. La dosis sustitutiva inicial fue de 10 a 15 µg/kg/día. La edad a la evaluación psicométrica fue de 6.4 años. La severidad del hipotiroidismo fue leve en 29, moderada en 26 y severa en 14. El coeficiente intelectual fue de 99.47. No hubo relación entre el coeficiente intelectual y la severidad del hipotiroidismo, la edad de inicio del tratamiento ni la etiología.

Conclusiones: la mayoría de los pacientes presentó un coeficiente intelectual normal. No se relacionó la etiología ni la severidad del hipotiroidismo congénito con el coeficiente intelectual.

Palabras clave

hipotiroidismo congénito
escalas de Wechsler
tamizaje neonatal

Summary

Background: in Mexico, the congenital hypothyroidism (CH) is a public health problem that has a national incidence ranging from 1:1951 to 1:2458 live births. It is the main endocrine cause of mental retardation. The objective was to evaluate the intelligence coefficient (IQ) of patients with CH using the Wechsler Scale (WS) and to correlate the degree of involvement with its etiology.

Methods: we included patients with CH diagnosed by neonatal screening who underwent the Wechsler test. Data were obtained from the clinical records. Statistical descriptive were used.

Results: we included 15 male (21.7 %) and 54 females (78.3 %) patients. The etiology of CH was dysgenesis in 51 patients (89.9 %) and different from dysgenesis in 18 (26.1 %). The age at diagnosis was 12.4 days. The initial replacement dose was 10-15 µg/kg/day. The mean age at time of psychometric assessment was 6.4 years. The severity of hypothyroidism was 29 mild, 26 moderate and 14 severe. The mean IQ was 99.47. There was no relationship between IQ and the severity of hypothyroidism ($p = 0.31$), age of initiation of treatment ($p = 0.271$) and etiology ($p = 0.127$).

Conclusions: No relationship was found between the etiology nor the severity of CH with IQ.

Key words

congenital hypothyroidism
Wechsler scales
neonatal screening

Introducción

El hipotiroidismo congénito es el resultado de la ausencia o falta de desarrollo de la glándula tiroides, la destrucción de esta glándula, la falta de estimulación de la tiroides por la pituitaria o la síntesis defectuosa o alteración en la acción de las hormonas tiroideas; como consecuencia se produce una

disminución de la actividad biológica de éstas a nivel tisular desde el nacimiento.¹⁻³

El hipotiroidismo primario por desarrollo incompleto de la tiroides o disgenesia tiroidea es el defecto más común y tiene una incidencia de uno entre 3000 y 4000 recién nacidos en los países desarrollados, más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (2:1), lo que se acentúa entre hispa-

nos residentes en Estados Unidos (3:1), con una incidencia mayor de uno entre 2000 recién nacidos vivos.²

El diagnóstico de hipotiroidismo es confirmado en el recién nacido por la determinación de los niveles de TSH, T4 y T3.² En México es un problema de salud pública que tiene una incidencia que va de uno entre 1951 y 2458 nacidos vivos.^{1,4,5}

El hipotiroidismo congénito es la principal causa endocrina que puede producir retraso mental, pero que en la actualidad es prevenible gracias a la detección neonatal, la cual inició como un programa piloto en el Instituto Nacional de Perinatología en 1986. Sin embargo, es a partir de 1990 que se lleva a cabo como un programa regular, lo que ha permitido incrementar la cobertura entre los años de 1999 y 2001, de 73 a 98.8 %.^{1,4,6}

La ausencia o insuficiencia de hormonas tiroideas en cualquier periodo de la gestación y durante el primer año de vida ocasiona la aparición de alteraciones en la conducción y en la transmisión neuronal.

El hipotiroidismo congénito es considerado una de las alteraciones mayores de mielinización en la infancia. El objetivo final de los programas de tamizaje es la búsqueda de la excelencia en el desarrollo neurológico de los recién nacidos. Gracias a estos programas, los estudios actuales coinciden en que el retraso mental ha sido virtualmente eliminado y que ha mejorado significativamente el funcionamiento intelectual de los infantes.^{1,4,7,8}

Algunos autores informan que en niños de cinco años de edad no se han encontrado diferencias en el coeficiente intelectual ni en el aprovechamiento escolar de los que iniciaron el tratamiento temprano respecto a la población general.

La mayoría de los autores coincide en que el desarrollo psicomotor en personas con hipotiroidismo leve o moderado tiene un estado equivalente al que se encuentra en niños sanos normales hasta la edad de 10 a 12 años, en estudios controlados por edad, sexo y escolaridad.⁹⁻¹¹

Sin embargo, otros autores en investigaciones exhaustivas en la evaluación del infante hipotiroideo y que han aplicado pruebas computarizadas para valorar la atención en forma sostenida, han logrado identificar problemas subclínicos.¹²⁻¹⁴

De acuerdo con la literatura se refiere que los infantes con mayor riesgo de disfunción subclínica o evidente son aquellos con agenesia de la tiroides, retraso en la maduración ósea al

momento del diagnóstico, o bien con concentración de tiroxina (antes de iniciar el tratamiento) menor de 43 nmol/L.¹⁵

También se encuentran en riesgo los infantes que reciben una dosis inicial de levotiroxina menor de 8 µg/kg/día o con un mal control endocrinológico durante el primer año de vida.^{4,15}

Los principales factores postulados como responsables de la persistencia de deficiencias en el neurodesarrollo incluyen la severidad del hipotiroidismo, el retraso en el inicio de la terapia de reemplazo y el mal control a largo plazo.^{4,12,13,15}

En los pacientes en quienes se inició la terapia de reemplazo después del día 28 de vida persistieron las deficiencias cognitivas y motoras hasta la edad adulta, así como en los pacientes con hipotiroidismo severo, con peor pronóstico.^{16,17}

Selva y colaboradores evaluaron a un grupo de pacientes con hipotiroidismo congénito y lo compararon con una población normal; quienes se tardaban en normalizar la función tiroidea después de dos semanas de iniciado el tratamiento tenían más bajo coeficiente intelectual que aquellos con niveles séricos de TSH y T4 que se normalizaban antes de dos semanas de iniciado el tratamiento.¹¹

La prueba de inteligencia en niños más utilizada es la Escala de Wechsler,^{18,19} sin duda una de las más comunes en el ámbito internacional del diagnóstico psicológico y particularmente importante dentro del marco de la evaluación neuropsicológica, la cual mide funciones verbales y no verbales incluyendo habilidades de organización perceptual, comprensión verbal, memoria a corto plazo y habilidad de atención, así como velocidad de procesamiento. La oportuna detección mediante el programa de tamizaje neonatal previene la alteración en el desarrollo psicomotor de los pacientes con hipotiroidismo congénito. El objetivo de este estudio es determinar si la severidad del hipotiroidismo congénito y su etiología se relacionan con la mayor afectación psicomotora de los pacientes.

Métodos

Estudio observacional, prospectivo, descriptivo, longitudinal y comparativo en el cual se incluyeron todos los pacientes mayores de cuatro años de edad con diagnóstico de hipotiroidismo congénito detectados por el programa de tamiz neonatal.

Cuadro I | Coeficiente intelectual y grado de severidad del hipotiroidismo congénito en 69 niños

Severidad hipotiroidismo	Coeficiente Intelectual						Deficiencia mental	Total
	Muy superior	Superior	Normal superior	Normal	Normal inferior	Limitrofe		
Leve	1 (3.4 %)	3 (10.3 %)	2 (6.9 %)	17 (58.6 %)	3 (10.3 %)	2 (6.9 %)	1 (3.4 %)	29 (42 %)
Moderado	0	1 (3.8 %)	0	18 (69.2 %)	3 (11.5 %)	3 (11.5 %)	1 (3.8 %)	26 (37.7 %)
Severo	0	0	2 (14.3 %)	9 (64.3 %)	0	1 (7.1 %)	2 (14.3 %)	14 (20.3 %)

tal, en terapia de reemplazo hormonal en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, Nuevo León, a los cuales se les realizó una evaluación psicométrica con Escala de Wechsler, cuyos resultados se compararon con la etiología y el grado de severidad del hipotiroidismo congénito.

Para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito se realizó la determinación de TSH (tirotropina) y T4 libre por radioinmunoanálisis, con un contador gamma modelo Genesys®, (Laboratory Technologies, Inc., Schaumburg) con límites normales de TSH de 0.3-4.6 mUI/mL y de T4 libre de 0.89-2.3 ng/mL. En pacientes con TSH mayor de 10 mUI/L o T4 libre normal o baja se confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo.

La etiología se determinó de acuerdo con el gammagrama o el ultrasonido de tiroides, niveles de tiroglobulina y en algunos pacientes con anticuerpos con antiperoxidasa.

La severidad se definió conforme el nivel de T4 libre:

- a) Leve, con niveles normales.
- b) Moderada, con niveles bajos pero detectables.
- c) Severa, con T4 no detectable.

Las dosis iniciales de terapia de sustitución que recibieron los pacientes osciló entre 10 y 15 µg/ kg /día en todos los pacientes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con hipotiroidismo congénito detectados por programa de tamiz neonatal, mayores de cuatro años, con diagnóstico establecido antes del mes de edad y seguimiento en el Hospital de Especialidades 25, con el expediente clínico escrito o electrónico, con el consentimiento de padres para la realización de la prueba de inteligencia en el Servicio de Psicología.

Se excluyeron pacientes con enfermedades neurológicas o degenerativas-crónicas, o que pudieran alterar los resultados tanto de la pruebas de función tiroidea como de la prueba de inteligencia.

Todas las evaluaciones psicométricas fueron evaluadas por el mismo psicólogo, quien no tenía información sobre la edad en que comenzó el tratamiento ni la severidad o etiología del hipotiroidismo.

La evaluación de Whechsler consta de dos escalas principales, verbal y de ejecución, con seis y cinco subescalas,

respectivamente; el tiempo aproximado de la prueba es de tres horas, lo que produjo que se terminara en una segunda sesión.

La técnica muestral fue no probabilística por conveniencia. Para el análisis estadístico descriptivo se utilizaron frecuencias simples y porcentajes, y para el inferencial se emplearon el análisis de varianza (Anova) de Kruskal-Wallis y el análisis de correlación de Pearson. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 71 pacientes que cumplieran con los criterios de selección, enviados de la consulta de endocrinología pediátrica o que fueron llevados al ser convocados telefónicamente para la realización de la evaluación psicométrica mediante la prueba de Whechsler. De este total se eliminó un paciente porque nació en un medio particular y se realizó el tamizaje hasta los 40 días de vida, otro paciente fue eliminado ya que fue prematuro y tardíamente se obtuvo la muestra, reportándose el resultado a los 56 días de vida.

La distribución por sexos fue de la siguiente manera: 15 pacientes del sexo masculino (21.7 %) y 54 del femenino (78.3 %).

El total de pacientes se distribuyeron en varios grupos de acuerdo con la etiología del hipotiroidismo: hipoplasia cinco (7.2 %), agenesia 18 (26.1 %), glándula ectópica 28 (40.6) y etiología diferente a disgenesia 18 (26.1 %).

La edad media de los pacientes cuando se les diagnosticó el hipotiroidismo congénito fue de 12.3 ± 6.8 días, con un rango de cinco a 30 días, la mediana de 10 días y la moda de ocho (cuadro I).

La media de la edad al momento de la evaluación psicométrica fue de 6.4 ± 1.5 años, con rango de cuatro a 10 años, mediana de 6.2 y moda de 5.

En relación con los valores de TSH iniciales se dividieron en dos grupos: 14 pacientes presentaron valores menores a 50 mUI/L, con una media de 29.15 mUI/L, y 55 pacientes con ≥ 50 mUI/L (dado que el laboratorio no consigna valores específicos cuando se encuentran por arriba de este parámetro). La media de los valores de T4 libre de acuerdo con el grado de severidad en el grupo catalogado como leve fue de 1.5 ng/mL, y en el grupo moderado fue de 0.67 ng/mL.

Cuadro II | Coeficiente intelectual, escala de ejecución y escala verbal y grado de severidad del hipotiroidismo congénito en 69 niños

Severidad	Coeficiente intelectual	Escala de ejecución	Escala verbal
Leve	104 $\pm$ 16.34 (68-139)	94.72 $\pm$ 25.41 (15-96)	104 $\pm$ 19.05 (40-137)
Moderado	97.15 $\pm$ 18.84 (68-144)	93.85 $\pm$ 23.76 (14-147)	94 $\pm$ 20.38 (41-94)
Severo	93.47 $\pm$ 17.41 (51-110)	91.07 $\pm$ 14.89 (56-108)	98 $\pm$ 19.02 (65-137)
Total	99.47 $\pm$ 17.41 (52-144)	93.65 $\pm$ 22.63 (14-155)	99 $\pm$ 19.83 (40-137)

Se pudo conocer parcialmente la etiología del hipotiroidismo congénito mediante gammagrafía y ultrasonido, realizándose el estudio de gammagrafía a 66 pacientes, ultrasonido a 14 y en siete se realizaron ambos estudios.

De acuerdo con la severidad del hipotiroidismo respecto a los valores iniciales de T4, la muestra se clasificó en tres grupos: 29 (42 %) con una media de T4 de 1.5 ng/mL se reportaron como leves, 26 (37.7 %) como moderados con una media de T4 de 0.67 ng/mL y 13 (20.3 %) como severos.

El coeficiente intelectual se encontró entre los valores de 52 a 144 con una media de 99.47, una mediana de 99 y una moda de 100. La clasificación de los coeficientes intelectuales acorde con los resultados de inteligencia fue de un paciente (1.4 %) con más de 130 puntos, cuatro (5.8 %) con 120-129, cuatro (5.8 %) con 110-119, 44 (63.8 %) con 90-109, seis (8.7 %) con 80-89, seis (8.7 %) con 70-79 y cuatro (5.8 %) con menos de 69 (cuadro II).

Se analizó la relación entre el grado de severidad del hipotiroidismo y el coeficiente intelectual, con valor de $p = 0.31$ no significativo estadísticamente. La correlación entre los grupos de severidad con los resultados de escala de ejecución ($p = 0.886$) y ejecución verbal ($p = 0.149$), sin evidencias significativas.

De acuerdo con la edad de inicio del tratamiento tampoco se encontró una relación significativa que se asociara con déficit en el coeficiente intelectual, con valor de $p = 0.271$. Se realizó una correlación para evaluar la relación estadística entre la etiología y el resultado de coeficiente intelectual, con la que se obtuvo $p = 0.127$.

En cuanto al sexo y el resultado de coeficiente intelectual se obtuvo un valor de $p = 0.297$, que tampoco resultó estadísticamente significativo.

Discusión

Desde que inició el programa de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito, se estima que se han analizado más de 150 millones de recién nacidos y se han identificado más de 42 mil afectados;¹ la búsqueda intencionada de esta enfermedad ha mejorado tanto bioquímica como operativamente, lo cual ha permitido el hallazgo de un mayor número de casos y, por lo tanto, el tratamiento oportuno de estos pacientes, lo que asegura una disminución en las repercusiones neurológicas de los mismos.

El resultado respecto al predominio del sexo femenino concuerda con la epidemiología, sin embargo, la muestra no es proporcionada ya que este trabajo no es un estudio de prevalencia al cual acudieron más pacientes de sexo femenino al llamado de realización de la prueba.

Respecto a la etiología, nuestros resultados concuerdan con los datos relativos a la estadística mundial, con una mayor incidencia de hipotiroidismo secundario a disgenesia en

85 % de los casos, comparado con 73.9 % del presente estudio.^{2,3}

La edad media de 12 días al diagnóstico estuvo acorde con lo señalado en la literatura, iniciando con el tratamiento antes de los primeros 15 días, motivo por el cual se considera que esto influyó para que no existiera una disminución significativa del coeficiente intelectual en los casos severos.

En cuanto al diagnóstico etiológico se realizó gammagrama a la mayoría de los pacientes, con un menor número de ultrasonidos, aunque en los últimos tres años se inició el empleo de ultrasonido en la determinación de la etiología del hipotiroidismo congénito y el gammagrama solo en casos seleccionados, ya que el ultrasonido demostró ser un estudio muy útil y que puede ser utilizado en forma inicial en la ruta diagnóstica para el hipotiroidismo; asociado con la tiroglobulina⁵ permite un diagnóstico más temprano eliminando los tiempos de demora que conlleva el gammagrama.⁵

En el presente estudio la media de coeficiente intelectual fue de 99.47, lo cual se considera normal de acuerdo con lo informado en la literatura, que corresponde con el coeficiente intelectual de 100 para la población aparentemente normal.¹⁸

Se presentaron cuatro casos con deficiencia mental (5.8 %), de los cuales uno tenía hipotiroidismo congénito leve, uno moderado y dos severo, sin embargo, la asociación entre estas variables no fue estadísticamente significativa y corresponde con lo encontrado en la población aparentemente normal cuando se validó esta prueba.^{18,20}

Respecto a nuestras variables de correlación no se observaron asociaciones significativas para las variables entre la edad de inicio de tratamiento de sustitución hormonal y el coeficiente intelectual, lo que concuerda con lo señalado por Selva y colaboradores.¹¹

Respecto a la asociación entre el grado de severidad del hipotiroidismo congénito y el nivel de coeficiente intelectual tampoco se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

En cuanto a la etiología del hipotiroidismo congénito existen antecedentes que asocian la agenesia tiroidea como factor predisponente de déficit motor,¹² sin embargo, no se apreciaron valores estadísticamente significativos que se relacionen con alteraciones motoras en este grupo de pacientes. Tampoco se demostró correlación de los resultados respecto al sexo. Por lo que podemos concluir en esta primera etapa de evaluación (preescolar y escolar) que independientemente del grado de severidad y la etiología del hipotiroidismo, si el tratamiento sustitutivo se inicia a una edad menor a los 21 días (idealmente antes de los 15 días), a una dosis sustitutiva de levotiroxina adecuada (10 a 15 µg/kg/día) y llevando un apropiado seguimiento, la evolución es satisfactoria respecto al coeficiente intelectual. Es necesario realizar el seguimiento de estos pacientes y efectuar evaluación psicométrica, como ha sido referido por otros autores.¹¹⁻¹³

Conclusiones

1. No se encontró una relación significativa entre la severidad del hipotiroidismo y su etiología, dado que en estos resultados influyó la edad media de 12.3 días al iniciar el tratamiento y la dosis de levotiroxina inicial de 10 a 15 µg/kg/día, ya informadas en otras investigaciones.
2. Solo en cuatro pacientes (5.8 %) se documentó un coeficiente intelectual bajo que corroboró deficiencia mental, lo cual no difiere considerablemente de lo esperado para la población general.
3. La media de coeficiente intelectual determinada por la escala de Wechsler fue de 99.4 en los 69 pacientes estudiados, con rango de 52 a 144.

Referencias

1. Velázquez-Arellano A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998;55(6):311-312.
2. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999;9(7):735-740.
3. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3209-3214.
4. Arreola-Ramírez G, Barrera-Reyes RH, Jiménez-Quiroz R, Ramírez-Torres MA, Segura-Cervantes E, Granados-Cepeda ML, et al. Neurodesarrollo en infantes con antecedente de hipotiroidismo congénito. *Perinatol Reprod Hum* 2005;19(3-4):141-151.
5. Marrero-González N, Rodríguez-Fernández C. Hipotiroidismo congénito: historia e impacto del tamizaje *Rev Biomed* 2000;11(4):283-292.
6. Camargo-Muñiz MD. Evaluación del empleo conjunto del ultrasonido, gammagrama, tiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa en la determinación de la etiología del hipotiroidismo congénito. [Tesis]. México: UDEM; 2006.
7. Sánchez-Pérez C, Calzada R, Ruiz L, Altamirano N, Méndez, Vela A, M, et al. Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Rev Mex Pediatr* 2006;73(6):272-279.
8. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid* 1999;9(7):741-748.
9. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, et al. Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach. *Thyroid* 2000;10(3):243-249.
10. Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Tijn DA, Bakker E, Wiedijk BM, Endert E. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypotiroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4094-4100.
11. 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(6):775-780.
12. Toublanc JE, Rives S, Acosta A, Chicaud J. [Psychomotor and intellectual development in 52 children with congenital hypothyroidism screened at birth. Factors likely to have an effect on prognosis]. *Arch Fr Pediatr* 1990;47(3):191-195.
13. Ilicki A, Larsson A. Psychomotor development of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(1):142-147.
14. Salerno M, Di Maio S, Militeri R, Argenziano A, Valerio G, Tenore A. Prognostic factors in the intellectual development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1995;18(10):774-779.
15. 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(6952):440-445.
16. Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S, Brook CG. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(5):485-491.
17. McDonald EK. Principles of behavioral assessment and management. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(4):801-816.
18. Kempers MJE, van der Sluijs VL, Nijhuis van der Sanden MWG, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:418-424.
19. Cortés-Sotres JF, Salvador CJ, Galindo y Villa-Molina G. La escala de inteligencia para adultos de Wechsler como conjunto de paradigmas neuropsicológicos que evalúan la capacidad para resolver problemas. *Salud Ment* 1999; 22(6):22-28.
20. Baron IS. Test review: Wechsler intelligence scale for children-fourth edition (Wisc-Iv). *Child Neuropsychol* 2005; 11(5):471-475.