

Universidad de Granada

**Facultad de Medicina**

Departamento de Radiología y Medicina Física

**Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública**



**EVALUACIÓN DEL DESARROLLO COGNITIVO Y CONDUCTUAL  
EN NIÑOS DE LA COHORTE INMA-GRANADA**

Rocío Pérez Lobato

TESIS DOCTORAL

Granada, 2014

Editor: Universidad de Granada.Tesis Doctorales  
Autor: Rocío Pérez Lobato  
ISBN: 978-81-9125-068-5  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/39990>



**TESIS DOCTORAL**

**“Evaluación del desarrollo cognitivo y conductual  
en niños de la cohorte de INMA-Granada”**

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**Dr. Nicolás Olea Serrano**, Catedrático de Radiología, Director del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada y Director Científico de Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA).

**Dra. Mariana F. Fernández Cabrera**, Profesora Titular del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada e investigadora del Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA).

**Dr. Francisco Cruz Quintana**, Profesor Titular del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Granada e investigador del Centro de Investigación Mente Cerebro y Comportamiento (CIMCYC).

**CERTIFICA:**

Que la Lda. Dña. **ROCIO PEREZ LOBATO** ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada: **“Evaluación del desarrollo cognitivo y conductual en niños de la cohorte de INMA-Granada”** que presenta para aspirar al Grado de Doctora en Psicología. Revisada la misma, la encuentran conforme para ser juzgada por el tribunal designado por la Universidad de Granada. Y para que conste y surta efectos donde proceda, firmo el presente certificado en:

**Fdo. Dr. Dña. Mariana F. Fernández**

**Fdo. Dr. D. Francisco Cruz Quintana**

**Fdo. Dr. D. Nicolás Olea Serrano**



**UNIVERSIDAD DE GRANADA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**  
**GRANADA**

**Dr. Nicolás Olea Serrano**, Catedrático de Radiología y Director del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo de Tesis Doctoral ha sido realizado por la Licenciada en Psicología Dña. **ROCIO PEREZ LOBATO** en el Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada. Y para que conste y surta efectos donde proceda, firmo el presente certificado en:

Granada a 7 de Enero de 2015

**Fdo. Prof. Dr. D. Nicolás Olea Serrano**

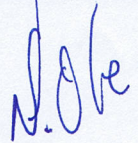
El doctorando Rocío Pérez Lobato y los directores de la tesis Mariana Fátima Fernández Cabrera, Nicolás Olea Serrano y Francisco Cruz Quintana, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 7 de Enero de 2015

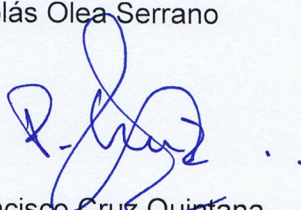
Directores de la Tesis



Fdo.: Mariana Fátima Fernández Cabrera

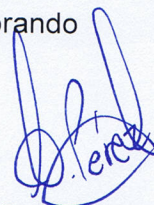


Fdo.: Nicolás Olea Serrano



Fdo.: Francisco Cruz Quintana

Doctorando



Fdo.: Rocío Pérez Lobato

El trabajo experimental de esta tesis Doctoral ha sido realizado en parte gracias a los proyectos de investigación **“Infancia y Medioambiente-INMA. Exposiciones pre- y postnatales a contaminantes ambientales, dieta, crecimiento fetal y desarrollo neuro-immuno-endocrino”** (Proyectos nº G03/176 y 05/1911), financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Investigación Carlos III, y a los proyectos de investigación **“Evaluación de la exposición infantil a contaminantes atmosféricos en la provincia de Granada y posibles efectos en desarrollo postnatal”** (Proyecto nº 0183/2007) y **“Exposición infantil a Bisfenol A -constituyente mayoritario del plástico policarbonato y las resinas epoxi- y su relación con obesidad, desarrollo y salud reproductiva”** (Proyecto nº 0675-2010), financiados por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

ÍNDICE

	Página
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1. Desarrollo infantil.....	5
1.1. Desarrollo cerebral.....	5
1.2. Neurodesarrollo.....	8
1.3. Desarrollo Neuropsicológico.....	9
2. Neurodesarrollo y funciones ejecutivas.....	11
2.1. Perspectiva evolutiva de las Funciones Ejecutivas.....	13
2.2. ¿Qué ocurre cuando se alteran las funciones ejecutivas? .....	13
2.3. Funciones ejecutivas.....	15
3. Factores de riesgo o modificadores del neurodesarrollo.....	17
3.1. Factores sociales, ambientales y/o biológicos.....	17
3.1.1. Exposición infantil a factores ambientales:	
yodo y hormonas tiroideas.....	18
3.2. Sinergias, exposición a bajas dosis y patrones de dosis-respuesta	
no lineales.....	21
4. ¿Cómo evaluar las alteraciones neuropsicológicas?.....	22
4.1. Evaluación neuropsicológica.....	22
5. Trastornos del neurodesarrollo: Trastorno de déficit de atención	
e Hiperactividad (TDAH).....	25
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
1. Justificación e Hipótesis.....	29
2. Objetivos.....	30
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
1. Diseño y población de estudio.....	33
2. Ámbito del estudio.....	34
3. Seguimiento Clínico: Protocolo 9-11 años.....	37
3.1 Antropometría.....	37
3.2 Evaluación neuropsicológica y de comportamiento.....	38

## ÍNDICE

---

3.3 Cuestionarios.....	44
3.4 Muestras biológicas.....	46
3.4.1 Determinación de los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH) y de tiroxina libre (FT4) en sangre.....	46
3.4.2 Determinación de los niveles de yodo en orina.....	47
4. Análisis Estadístico.....	48
4.1 Análisis descriptivo.....	48
4.2 Análisis crudo.....	49
4.3 Análisis ajustado.....	50
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
1. <i>Iodine level and its association with cognitive and behavioural functioning     in healthy 10-year-old boys.....</i>	53
2. <i>Thyroid status and its association with cognitive functioning     in healthy boys at 10 years of age .....</i>	84
3. <i>Relationship between executive functioning and behavioral problems     in pre- adolescent children.....</i>	115
4. <i>Influence of neuropsychological functions in the development     of ADHD symptoms in a prospective birth cohort.....</i>	180
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>210</b>
Yoduria y neurodesarrollo.....	213
Hormonas tiroideas y desarrollo cognitivo.....	220
Funciones ejecutivas y problemas de comportamiento.....	225
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.....	231
Dimensionalidad de los trastornos del neurodesarrollo.....	235
Consideraciones finales e implicaciones clínicas de nuestros resultados.....	237
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>241</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>245</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>274</b>



**LISTA DE ABREVIATURAS**

HT: hormonas tiroideas

TSH: tirotropina

FT4: tiroxina libre

T3: triiodotironina

HC: hipotiroidismo congénito

SNC: Sistema Nervioso Central

INMA: *Infancia y Medio Ambiente* (Childhood and Environment)

OMS: Organización Mundial de la Salud

UNICEF: Fondo de Naciones Unidas para la Infancia

ICCIDD: Consejo Internacional para el control de los trastornos de deficiencia de yodo

HUSC: Hospital Universitario San Cecilio

IMC: Índice de Masa Corporal

APA: Asociación Americana de Psicología

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para niños- cuarta edición

WAIS-IV: Escala de Inteligencia de Weschler para adultos- cuarta edición

CI: Cociente Intelectual

TMT: Trail Making Test

K-BIT: Test Breve de Inteligencia de Kaufman

CPT: Continuous Performance Test

TAVECI: Test de Aprendizaje verbal España-Complutense Infantil

FAS: Test de fluidez verbal (categórica)

## ABREVIATURAS

---

STROOP: Test de colores y palabras STROOP

TDAH: Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

CBCL: Lista de comportamientos infantiles de 6-18 años

FE: Funciones ejecutivas

MT: Memoria de Trabajo

GM: Grupo de Mejora

GE: Grupo Estable

GEM: Grupo de Empeoramiento

P20: percentil 20

P80: percentil 80

BPA: Bisfenol-A

DEs: Disruptores Endocrinos

CFA: Cuestionario de la frecuencia alimentaria

# **I. INTRODUCCIÓN**

### INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

#### **1. Desarrollo infantil**

Desde una perspectiva funcional, el desarrollo humano se caracteriza por cuatro propiedades básicas: i) *multidimensional*, ya que incluye el mejoramiento de un conjunto interrelacionado de dimensiones; ii) *potencialidad*, lo que implica llegar a ser más siempre; iii) *continuidad*, ya que es un *proceso* que comienza antes del nacimiento y se prolonga a lo largo de toda la vida; se trata de un *proceso integral*, pues los diferentes elementos del desarrollo humano están interrelacionados y deben ser considerados como un todo; y iv) *adaptativo*, porque aunque implica preservar el sentido histórico del individuo, al mismo tiempo que se potencia su capacidad de cambio. Por todo ello, el estudio del desarrollo del individuo se debe centrar en conocer cómo cambian y cómo permanecen algunos de estos aspectos en el transcurso del tiempo, en su dimensión física, socioemocional, y cognoscitiva (Amar *et al.*, 2004).

Aunque el crecimiento y el desarrollo infantil se inician desde la gestación, tanto la infancia como la adolescencia son las etapas determinantes para que se establezca un adecuado desarrollo físico, psicológico y social y se produzca un buen desarrollo del cerebro; además, durante los primeros años de la vida el cerebro está mejor dispuesto al cambio y orientado a procesos más complejos.

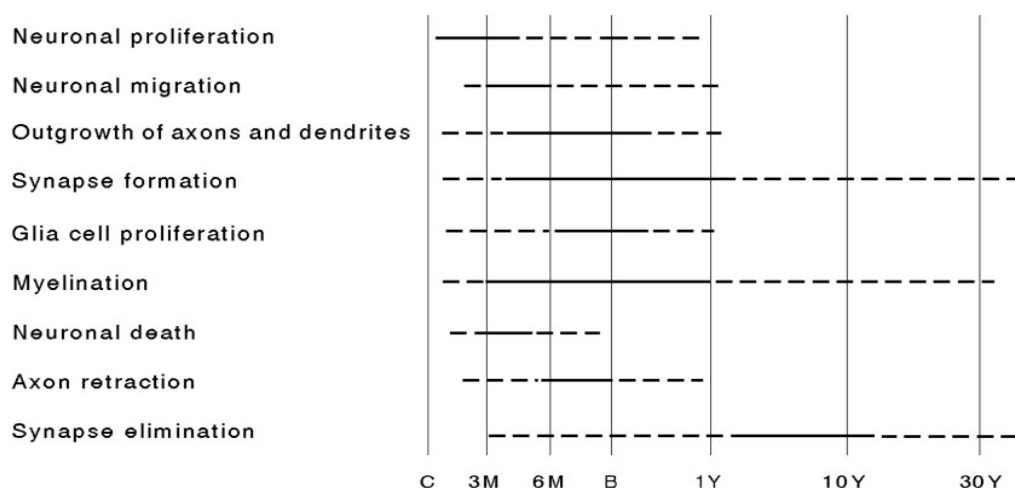
El crecimiento y desarrollo infantil pueden verse afectados por factores genéticos y ambientales, por lo que es importante conocer si estos procesos transcurren dentro de los límites de la normalidad. El cerebro humano y los órganos sensoriales, se encuentran entre los sistemas más sensibles a los factores genéticos y ambientales, por lo que es crucial conocer si durante los primeros años de la vida, y especialmente durante la vida intrauterina- cuando estos órganos se forman e inician la adquisición de sus funciones- han estado expuestos a factores ambientales capaces de producir algún daño, visible en etapas posteriores de la vida (Flores 2013).

#### **1.1. Desarrollo cerebral**

El entendimiento de cómo ocurre el proceso de la maduración normal del cerebro es esencial para el conocimiento de los trastornos del neurodesarrollo (Stiles 2000; Schalaggar *et al.*,

2002). El desarrollo del cerebro es un proceso de transformación gradual que tiene lugar a lo largo de las primeras décadas de la vida, e implica tanto cambios microscópicos como macroscópicos (Dennis *et al.*, 2013). El desarrollo del sistema nervioso comienza con la proliferación de neuronas en las capas germinales, cerca de los ventrículos, y una vez que las neuronas se han generado, éstas pasan por distintas fases, migrando primero desde su lugar de origen hasta su destino final, donde comienzan a diferenciarse. Este proceso incluye la formación de dendritas y axones y la producción de sinapsis. El proceso de diferenciación es particularmente activo en los últimos meses antes del nacimiento y continúa durante los primeros meses de vida postnatal. Además de las neuronas, también se generan las células gliales o glía. Especialmente relevante es la formación de la mielina por los oligodendrocitos, proceso que ocurre especialmente entre el segundo trimestre de gestación y al final del primer año de vida, aunque se completa definitivamente sobre los 30 años de edad (Hadders-Algra 2004; Graaf-Peters y Hadders-Algra, 2006).

Al tiempo que se inicia el proceso de mielinización tiene lugar la fase de poda neuronal. Aproximadamente la mitad de las neuronas que se han creado mueren por apoptosis durante la mitad de la gestación. De igual forma, los axones y la sinapsis son eliminadas, especialmente entre el inicio de la pubertad y el inicio de la edad adulta (Hadders-Algra 2004; Graaf-Peters y Hadders-Algra, 2006). De modo gráfico, estos procesos del desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) se pueden ver en la Figura 1.

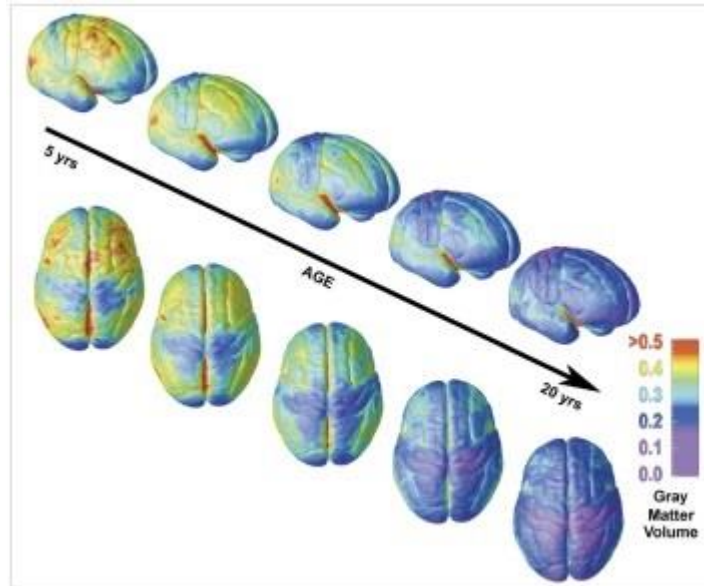


**Figura 1.** Representación esquemática de la edad de aparición de varios procesos del desarrollo del SNC (Hadders-Algra 2004). Nota: C= concepción; B= nacimiento; M= mes; Y= año

Aunque los mayores cambios ocurren durante la etapa prenatal, es importante indicar que muchos de ellos tienen lugar durante una etapa mucho más larga, desde el nacimiento hasta

## INTRODUCCIÓN

los 20 años, aproximadamente. Además, el desarrollo cerebral es un proceso heterocrónico, es decir, las diferentes regiones maduran en distintos momentos, y estructuralmente y funcionalmente no ocurre de manera lineal (Thatcher 1992; Johnson 2001). Recientemente, se han realizado dos grandes estudios que han monitorizado este período (Giedd *et al.*, 2009) (Figura 2).



La región frontal del cerebro es una de las que más tarda en madurar (Gogtay *et al.*, 2004), siendo los lóbulos prefrontales, estructuras para las funciones ejecutivas, las que se mielinizan al final de la adolescencia y primeros años de edad adulta. El volumen total del cerebro se incrementa con la edad, y algunos estudios han encontrado que las tasas de crecimiento varían según las áreas cerebrales y en función del tiempo (Schmithorst *et al.*, 2002; Thompson *et al.*, 2005). Estudios longitudinales de resonancia magnética (RM) ponen de manifiesto que el desarrollo típico del niño y del adolescente conlleva un incremento en el volumen de la sustancia blanca (Lenroot *et al.*, 2007); sin embargo, los volúmenes de la sustancia gris siguen una trayectoria en forma de U invertida, con picos máximos y cambios de pendiente que ocurren en diferentes momentos y en diferentes regiones cerebrales (Giedd *et al.*, 2010). Uno de estos picos tiene lugar en la adolescencia, momento en el que se detiene y comienza a declinar (Schmithorst *et al.*, 2002; Thompson *et al.*, 2005). Por lo tanto, el desarrollo del cerebro humano es estructuralmente y funcionalmente un proceso no lineal (Thatcher 1992; Johnson 2001) y la comprensión de su maduración normal es esencial para el entendimiento de los trastornos del neurodesarrollo (Stiles 2000; Schalaggar *et al.*, 2002).

Algunos trastornos neuropsicológicos emergen en la infancia o en la adolescencia y alteran el desarrollo de la secuencia de acontecimientos típicos del cerebro, así como el de las estructuras orgánicas y su funcionamiento. Para estudiar los patrones de características de normalidad y anormalidad en estos trastornos, se deben tener en cuenta los mecanismos biológicos que contribuyen a un rango de enfermedades psiquiátricas y trastornos del neurodesarrollo. Un mayor entendimiento de los mecanismos subyacentes de cada trastorno es crucial, para una mayor efectividad del diagnóstico, un mejor diseño en la intervención y un mejor entendimiento de los efectos del tratamiento (Dennis *et al.*, 2013), y en definitiva para actuar en prevención.

Se ha descrito que el cerebro infantil dispone de un exceso de neuronas que actúan como reserva ante una posible lesión con potencial impacto disruptivo en el neurodesarrollo, tan variadas como una alteración genética, una infección intrauterina, un efecto tóxico sobre el feto o un trauma perinatal (Sarnat *et al.*, 1996). Por otra parte, existe la posible compensación de la pérdida por la adaptación funcional de regiones intactas (Farel *et al.*, 1995). Sin embargo, la compensación, sólo es posible de forma óptima durante los periodos críticos del desarrollo cerebral, y únicamente dentro de unos límites biológicos. Por el contrario, existe evidencia de que la estimulación promueve nuevas conexiones neuronales; se puede modificar la dominancia cerebral; y que distintas áreas del cerebro pueden ser usadas para la misma tarea. Desafortunadamente, no se sabe aún cómo capitalizar totalmente la plasticidad cerebral del cerebro y su potencial recuperación. Por ello, las técnicas de intervención de estimulación más obvias son las que facilitan el camino de la naturaleza orientado a desarrollar la función correcta desde el principio, y tratan, si hay una lesión, de mitigar sus efectos. No se requieren para ello programas de entrenamientos complejos o costosos, sino simplemente suprimir las barreras al desarrollo normal del cerebro. Se trata, por tanto, de facilitar los procesos normales de desarrollo a partir de intervenciones con el niño, la familia y el entorno (Artigas-Pallarés 2007).

### **1.2. Neurodesarrollo**

El neurodesarrollo, es producto de un proceso multifactorial que surge y se expresa en las interacciones de los seres humanos con el medio ambiente natural y cultural, siendo la vida intrauterina, la niñez y la pubertad los ciclos vitales de mayor importancia para este proceso. Definido como los cambios que ocurren en el cerebro y los sistemas sensoriales y motores

por efecto de la maduración, el neurodesarrollo se expresa en un grupo de procesos cognitivos y psicológicos estrechamente relacionados.

Se entiende por desarrollo psicológico el proceso que determina la relación del niño con su propio cuerpo, con el entorno y con los otros. *Con su propio cuerpo*: maduración neuromotora, construcción de la imagen corporal, psicomotricidad, desarrollo cognitivo y desarrollo psicosexual. *Con el entorno*: percepción sensorial y capacidad de utilizar los objetos y de desplazarse entre ellos. *Con los otros*: lugar que ocupa en la historia familiar, actitud de los padres en relación al niño y conflictos procedentes o subsecuentes a la aparición del mismo y que van a influir en él, así como formas de relación con otros miembros de la familia o de la comunidad (Ruiz y Robles, 1997).

El desarrollo cognitivo hace referencia a la capacidad humana de elaboración de estructuras mentales superiores -análisis, síntesis, deducción, inducción, conceptos lógicos y abstractos-, que le permiten adaptarse al medio que le rodea (Ruiz y Robles, 1997). El desarrollo psicológico se concibe como el resultado de un determinado número de tareas relevantes para cada edad y estadio; de modo que puede establecerse una imagen jerárquica de la adaptación, en donde la resolución satisfactoria de una cuestión relevante en un estadio temprano aumenta la probabilidad de una adaptación posterior (Lemos, 2003). Las capacidades consideradas en el desarrollo psicológico se clasifican en tres grupos: i) **mentales**, que valoran funciones como el lenguaje, percepción, memoria, flexibilidad, razonamiento, atención, entre otras; ii) **motoras**, que evalúan las funciones motora gruesa y fina; y iii) **de conducta**, para valorar el comportamiento, competencias y el nivel de actividad. La evaluación de estas capacidades se lleva a cabo a través de tests neuropsicológicos y de comportamiento, apropiados a la edad del niño (Manga y Fournier, 1997).

### 1.3. Desarrollo neuropsicológico

Existen muy pocos trabajos que hayan monitorizado el desarrollo neuropsicológico normativo de los niños y niñas utilizando pruebas neuropsicológicas que evalúen todos los dominios neuropsicológicos. En este sentido, un estudio del National Institute of Health (NIH) sobre el desarrollo cerebral normal ha sido acompañado con estudios de desarrollo neuropsicológico entre los 4 y los 18 años (Waber *et al.*, 2007), mostrando que el desarrollo de la mayoría de las funciones ocurren entre los 10 y los 12 años de edad, aunque otras



## INTRODUCCIÓN

funciones siguen madurando hasta los 16 años a distintas velocidades. De modo gráfico se puede apreciar en las figuras 3 y 4 la relación entre la edad y distintas funciones cognitivas (Waber *et al.*, 2007):

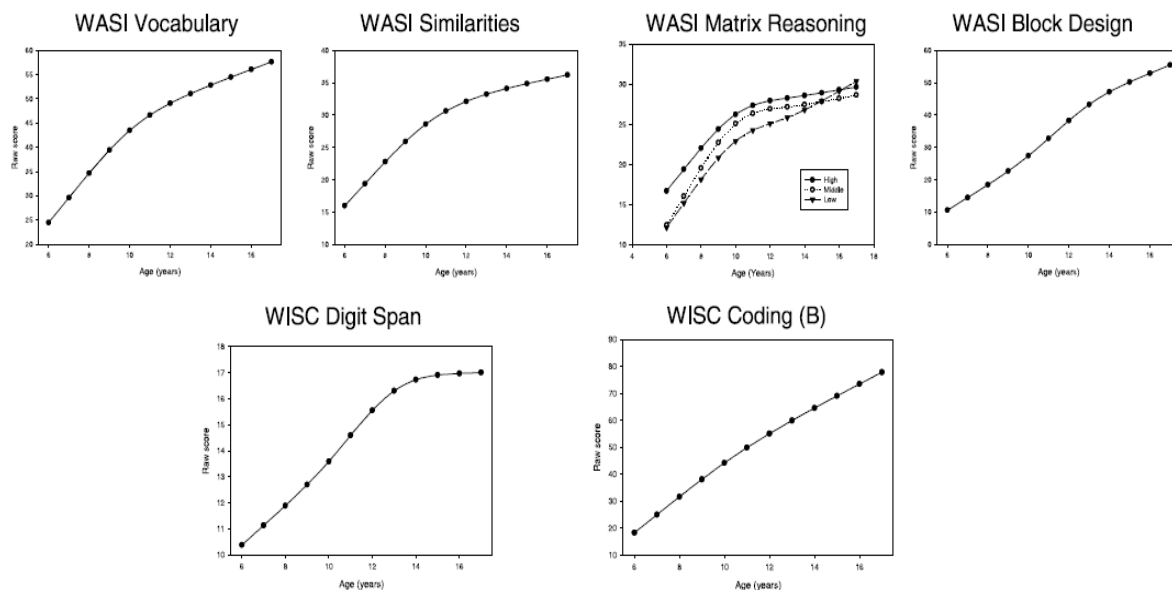


Figura 3. Relación estimada entre la edad y las puntuaciones crudas para la Escala de Inteligencia abreviada de Wechsler (WASI), ajustados por género y nivel de ingresos.

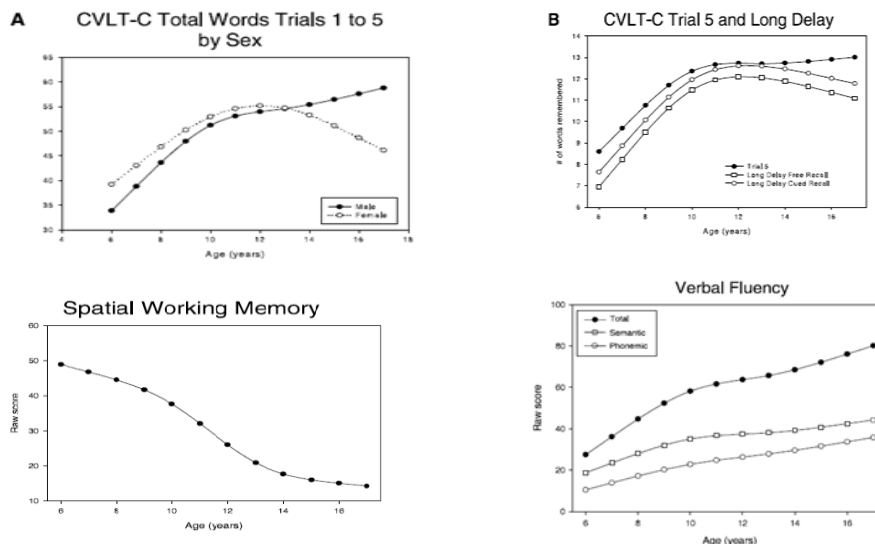


Figura 4. (A) Relación estimada entre la edad y las puntuaciones crudas para el Test California de aprendizaje verbal para niños (CVLT-C) presentado para niños y niñas (ajustado por nivel de ingresos), y (B) relación estimada entre la edad y las puntuaciones crudas para el quinto ensayo, recuerdo libre a largo plazo, y recuerdo con claves a largo plazo. Relación estimada entre la edad y los errores totales de la memoria de trabajo espacial (ajustado por sexo y nivel de ingresos). Relación estimada entre la edad y el número de respuestas correctas ajustado por sexo y nivel de ingresos para el test de Fluidez Verbal (Fonético, Semántico y Total).

### **2. Neurodesarrollo y funciones ejecutivas**

Las funciones ejecutivas (FE) son un conjunto de habilidades implicadas en la generación, la supervisión, la regulación, la ejecución y el reajuste de conductas adecuadas para alcanzar objetivos complejos, especialmente aquellos que requieren un abordaje novedoso y creativo (Gilbert y Burgess, 2008; Lezak 2004). Los mecanismos ejecutivos se ponen en marcha en una amplísima variedad de situaciones y estadios vitales y su competencia es crucial para un funcionamiento óptimo y socialmente adaptado (Lezak 2004). El objetivo principal de las funciones ejecutivas es facilitar la adaptación del individuo a situaciones nuevas y complejas.

Los objetivos abordados por las funciones ejecutivas pueden ser tanto de naturaleza cognitiva como de índole socio-emocional y requieren tener en cuenta tanto las consecuencias inmediatas como los resultados a medio y largo plazo de las conductas seleccionadas (Barkley 2001; Bechara *et al.*, 2000). Una de las principales características de las funciones ejecutivas es que los mecanismos ejecutivos coordinan información procedente de distintos sistemas de entrada (percepciones de distintas modalidades sensoriales), procesamiento (atención, memoria o emociones) y salida (programas motores).

En este sentido, las funciones ejecutivas son responsables tanto de la regulación de la conducta manifiesta como de la regulación de los pensamientos, recuerdos y afectos que promueven un funcionamiento adaptativo. Por otro lado, con el propósito de alcanzar los objetivos planteados, los mecanismos ejecutivos se coordinan tanto para recuperar información almacenada en el pasado (por ejemplo, mecanismos de acceso y recuperación de información), como para estimar y anticipar los posibles resultados de distintas opciones de respuesta en el futuro (por ejemplo, mecanismos de planificación, intención demorada y toma de decisiones) (Verdejo y Bechara, 2010). El objetivo principal de las funciones ejecutivas es, por tanto, facilitar la adaptación del individuo a situaciones nuevas y complejas (más allá de conductas habituales y automáticas) (Fuster 2000; 2004; Quintana y Fuster, 1999) (Véase Figura 5).

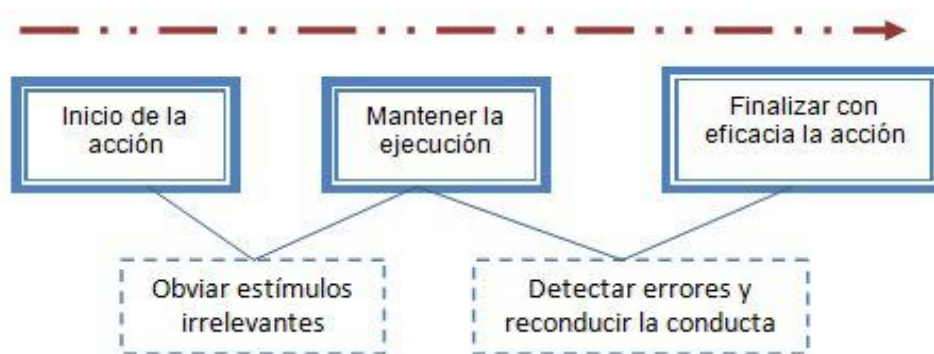


Figura 5. Proceso de resolución de situaciones

El ámbito de las funciones ejecutivas (FE) suele definirse, en términos globales, sobre un amplio abanico de operaciones cognitivas que pueden guardar entre sí una relación lejana (Ozonoff 2000; Soprano 2003). En general, dentro de este concepto se incluyen habilidades vinculadas a la capacidad de organizar y planificar una tarea, seleccionar apropiadamente los objetivos, iniciar un plan y sostenerlo en la mente mientras se ejecuta, inhibir las distracciones, cambiar de estrategias de modo flexible, si el caso lo requiere, autorregular y controlar el curso de la acción para asegurarse que la meta propuesta esté en vías de lograrse, entre otras. En síntesis, organización, anticipación, planificación, inhibición, memoria de trabajo, flexibilidad, autorregulación y control de la conducta constituyen requisitos importantes para resolver problemas de manera eficaz y eficiente, habilidades, por otro lado, que resultan cruciales para lograr un buen desempeño en el trabajo, los estudios y los demás ámbitos del vivir diario.

Tal como afirma Fuster (2008), la principal capacidad de las funciones ejecutivas es la habilidad temporal de organizar el comportamiento, el lenguaje y el razonamiento. Estas capacidades cognitivas permiten resolver problemas tanto internos como externos. Los internos se relacionan con aquellas representaciones mentales que hace el sujeto, en donde lo afectivo, cognitivo y emotivo desempeñan un papel fundamental. Por otro lado, los problemas externos son el resultado de la interacción del individuo con su ambiente, en donde lo social y cultural son piezas clave que se deben tener en cuenta para poder llegar a una adecuada y sistemática solución de los problemas encontrados. Ya sea para la resolución de problemas internos como externos, las funciones ejecutivas inhiben información irrelevante y ponen en funcionamiento tanto el sistema de atención sostenida, selectiva, como

también la memoria de trabajo verbal y no verbal; antes, durante y después de la toma de una decisión. La importancia de los sistemas mnésicos radica en evocar y poner al servicio de la conducta la información de las consecuencias pasadas ante problemas similares (Delgado-Mejía y Etchepareborda, 2013).

### **2.1. Perspectiva evolutiva de las Funciones Ejecutivas**

Desde una perspectiva evolutiva (Tirapu-Ustárrroz y Luna-Lario, 2008) se afirma que: i) las funciones ejecutivas comienzan a emerger el primer año de vida; ii) se desarrollan en un amplio rango de edades, con un importante pico entre los 2 y los 5 años, y entre los 12 y los 18 años, momento en el cuál se equipara al de un adulto; iii) las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo pueden ocurrir en distintas situaciones y etapas, y parecen hallarse en consonancia con las exigencias de las tareas; iv) pueden ser abordadas desde una perspectiva meramente cognitiva relacionada con la corteza frontal dorsolateral, y desde otra perspectiva emocional dependiente de la corteza orbitofrontal; v) las dificultades en las funciones ejecutivas puede ser una alteración común a diferentes perturbaciones; y vi) diferentes alteraciones del desarrollo cognitivo pueden explicarse por la afectación de estas funciones.

Entre los dos picos de máximo desarrollo de las funciones ejecutivas, es decir en el período comprendido entre los 6 y los 8 años, los/as niños/as adquieren la capacidad de autorregular sus comportamientos y conductas, pueden fijarse metas y anticiparse a los eventos, sin depender de las instrucciones externas, aunque aún está presente cierto grado de descontrol e impulsividad (García-Molina *et al.*, 2009).

La adquisición de estos procesos cognitivos con la edad se debe al desarrollo del lóbulo frontal, en especial de la región prefrontal, que está relativamente inmadura en el niño o niña recién nacido, y continúa su evolución durante la niñez y hasta entrada la adolescencia (Anderson *et al.*, 2001; Fuster 1993).

### **2.2. ¿Qué ocurre cuando se alteran las funciones ejecutivas?**

La literatura científica actual coincide en destacar que son numerosos los trastornos para los que se han descrito alteraciones en las funciones ejecutivas (Tirapu-Ustárrroz *et al.*, 2006). Por

## INTRODUCCIÓN

---

ejemplo, Pineda (2000) resume una clasificación de los trastornos en los que se ha estudiado la afectación de las funciones ejecutivas. Esta afectación está asociada a síntomas también encontrados en personas con lesiones en los lóbulos frontales, como déficit en el sistema de alerta, atención sostenida y selectiva, impulsividad, hiperactividad, déficit en memoria de trabajo, déficit en alguno de los tres mecanismos de control inhibitorio (control de espera, de impulsos o de interferencia), déficit en la autorregulación comportamental, perseveración y rigidez cognitiva y dificultades en la planificación, entre otros.

De forma resumida (véase Tabla 1), los principales trastornos del neurodesarrollo en donde se ven afectadas las funciones ejecutivas son: trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, trastornos del aprendizaje, síndrome de déficit de atención, del control motor y de la percepción, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, trastorno autista, síndrome desintegrativo infantil, depresión infantil, trastorno obsesivo compulsivo infantil, trastornos de la conducta y trastorno explosivo intermitente (Ciesielski y Harris, 1997; Martos-Pérez y Paula-Pérez, 2011; Papazian *et al.*, 2006; Pineda 2000).

Tabla 1. Elementos del funcionamiento ejecutivo y alteraciones observadas en la clínica

Función ejecutiva	Alteraciones observadas
Atención sostenida	Disminución del rendimiento
	Impersistencia
Inhibición de interferencias	Distracción
	Fragmentación
	Desorganización de la conducta
	Conducta de utilización
Planificación	Impulsividad
	Comportamiento errático
Supervisión y control de la conducta	Desinhibición
	Escasa corrección de errores
Flexibilidad conceptual	Perseveración
	Rigidez
	Fracaso ante tareas novedosas

### 2.3. Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son destrezas cognitivas fundamentales para el éxito escolar y para la vida. La literatura científica al respecto informa que la perturbación de las funciones cognitivas supone una gran dificultad tanto en el manejo de las situaciones cotidianas como en la capacidad de adquisición de nuevos repertorios conductuales (Alderman *et al.*, 1991; Rose y Rose, 2007).

Hay acuerdo general en que son tres las FE básicas (Diamond y Lee, 2011; Lehto *et al.*, 2003; Miyake *et al.*, 2000):

1) *Control inhibitor (autocontrol)*. Es la habilidad para resistir una fuerte inclinación a hacer algo con el fin de hacer lo más apropiado o necesario. Por ejemplo, la habilidad para inhibir la atención que se presta a estímulos *distractores* hace posible la atención sostenida, focalizada y selectiva. La habilidad para inhibir una fuerte inclinación comportamental ayuda a hacer posibles la disciplina y el cambio (Duckworth y Seligman, 2005).

2) *Memoria de trabajo*: capacidad para mantener información en la mente con el objeto de completar una tarea, registrar y almacenar información o generar objetivos. La memoria de trabajo es esencial para llevar a cabo actividades múltiples o simultáneas, como puede ser el caso de cálculos aritméticos, o seguir instrucciones complejas. Por lo tanto, la memoria de trabajo es crítica para la habilidad de ver conexiones entre elementos aparentemente inconexos y, por ende, para la creatividad, ya que la esencia de la creatividad es ser capaz de separar y re-combinar elementos de formas distintas.

3) *Flexibilidad cognitiva*. Es la habilidad para ajustarse ágilmente a las demandas o prioridades cambiantes. Considerar algo desde una perspectiva fresca o diferente, cambiar entre perspectivas, ajustarse al cambio y “pensar saliéndose de un marco” son la esencia de la flexibilidad cognitiva. Se basa en la inhibición y la memoria de trabajo pero otorga un elemento adicional.

Diamond y colaboradores (2013), plantean que a pesar de que las funciones ejecutivas tienen un importante desarrollo en la adolescencia, con la maduración y el desarrollo de las zonas

más frontales del cerebro, existen ya desde la infancia unas funciones ejecutivas básicas aunque si bien es cierto aún no diferenciadas (Ver Figura 6).

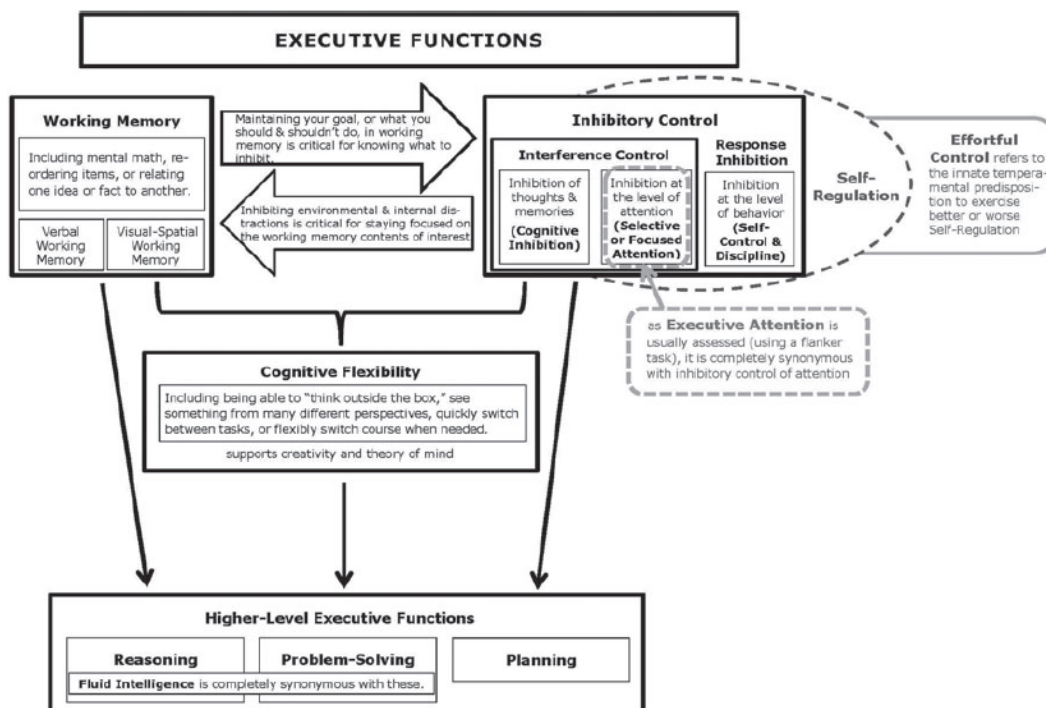


Figura 6. Funciones ejecutivas y términos relacionados

Además, Diamond y colaboradores (2013), explican que hay gran parte de superposición entre las funciones ejecutivas (FE) -especialmente en su componente inhibitorio- y la auto-regulación, aunque también hay diferencias sutiles. La auto-regulación hace referencia al proceso que permite mantener los niveles emocionales, motivacionales y cognitivos activados de una forma óptima. Sin embargo, las investigaciones sobre las FE se han centrado mayormente en la cognición en situaciones no cargadas emocionalmente, valiéndose de medidas comportamentales objetivas. Por el contrario, los investigadores que estudian la auto-regulación generalmente la han estudiado más en situaciones sociales, que con frecuencia tienen fuertes componentes *motivacionales*. Además, la auto-regulación también supone promover emociones saludables o de ayuda, así como implica controlar las emociones inadecuadas. El concepto de funciones ejecutivas, en cambio, ha hecho énfasis sólo en el control cognitivo.

### **3. Factores de riesgo o modificadores del neurodesarrollo**

#### **3. 1. Factores sociales, ambientales y/o biológicos**

Un ambiente de estabilidad, estimulante y con relaciones de protección constituye la base sólida para una vida de aprendizaje efectivo. Por el contrario, cuando los niños y las niñas pequeños están agobiados por un alto grado adversidad, se sobreactiva el sistema de respuesta al estrés. En esta situación, algún sistema de circuitos cerebrales puede verse afectado, al igual que sistemas de regulación metabólica, la interrupción del proceso normal de algunos órganos en desarrollo, lo que trae como consecuencia el aumento de la probabilidad de los problemas a largo plazo en general, en el aprendizaje, en el comportamiento y en la salud física y mental (Shonkoff 2011).

La naturaleza de los factores de riesgo es muy variada, pudiéndose clasificar como biológicos (sexo, raza, características genéticas, etc.), ambientales (exposición a contaminantes, dieta, etc.), socioeconómicos (nivel de educación, renta, etc.), hábitos de vida (alimentación, consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo, estrés, etc.) y factores de orden sanitario (accesibilidad a la atención médica, calidad de la atención, etc.) (Extremera *et al.*, 1991). Cuando los niños y niñas, que experimentan alguna de estas tensiones entran en la etapa preescolar presentan una mayor tasa de problemas emocionales relacionadas con el miedo y la ansiedad, conductas disruptivas, alteraciones en la función ejecutiva, la autorregulación, y una serie de dificultades clasificadas como problemas de conducta, problemas de aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y problemas de salud mental (Shonkoff y Phillips, 2000).

Los estudios de evaluación del neurodesarrollo infantil requieren, por tanto, de la valoración de un gran número de factores modificadores (confusores) que pueden influir en el resultado final obtenido. Factores personales, ambientales y sociales, sometidos entre sí a interacciones complejas, determinarán la magnitud y el efecto sobre el desarrollo cognitivo y conductual resultante (Julvez *et al.*, 2009, Sagiv *et al.*, 2010). El desarrollo de los niños tiene que ser, por tanto, estudiado en el sentido más holístico de la palabra, considerando no sólo el crecimiento y la salud de los mismos, sino también su comportamiento y funcionamiento cognitivo (Hubbs-Tait *et al.*, 2007).



### 3.1.1. Exposición infantil a factores ambientales: yodo y hormonas tiroideas

La dieta materna, la lactancia y la nutrición infantil juegan un papel relevante no sólo como fuente de exposición a contaminantes, sino como fuente de elementos protectores para la salud del niño (Hadders-Algra *et al.*, 2007; Koletzko *et al.*, 2008). Así, es necesario el establecimiento de unos buenos hábitos alimentarios con una correcta ingesta de nutrientes para un adecuado desarrollo, tanto físico como intelectual del niño.

Las hormonas tiroideas (HTs) son fisiológicamente esenciales para el desarrollo y función adecuados de múltiples sistemas corporales. Así son importantes para el crecimiento, desarrollo, reproducción, respuesta al estrés, reparación de tejidos, metabolismo y termorregulación (Zoeller *et al.*, 2007). Las HTs son además, imprescindibles durante el período prenatal, neonatal e infancia, en individuos que potencialmente pueden mostrar alteraciones o déficits cognitivos y conductuales de diferente magnitud (Bernal 2005). Durante el embarazo, las HTs maternas y fetales son necesarias para un normal desarrollo del cerebro fetal. De hecho, las HTs de la madre constituyen la principal fuente durante el primer y segundo trimestre de gestación, mientras que la contribución de las HTs fetales cobran protagonismo al final del tercer trimestre del embarazo (de Escobar *et al.*, 1987; Vulsma *et al.*, 1989). Así, si la alteración del sistema de HTs ocurre durante momentos particulares de especial vulnerabilidad (ventanas de susceptibilidad), durante el desarrollo pre y postnatal acarrear consecuencias perjudiciales en etapas posteriores de la vida (Zoeller *et al.*, 2002). En resumen, la dimensión del daño neurológico y cognitivo-conductual ocasionado por la insuficiencia de las HTs depende de la magnitud, la duración, así como el periodo del desarrollo en el cual se produce la carencia (Morreale de Escobar *et al.*, 2000; Zoeller y Rovet, 2004).

La tiroxina, 3.3', 5.5'- tetraiodotironina (T4) es la forma principal de producción y secreción de HTs, por parte del tiroides. La T4 es desyodada a su forma activa en 3.3',5-triodotironina (T3), en los tejidos periféricos (Zoeller *et al.*, 2007). Excepto para un porcentaje muy pequeño (<0,01%) existente como HT libre, tanto T4 como T3, circulan unidas a proteínas, a la globulina transportadora de tiroxina (TBG), a la transtirretina (TTR) o bien a la albúmina (Hulbert 2000). T3 ejerce su efecto a través de cualquiera de las dos isoformas de receptores

## INTRODUCCIÓN

nucleares (TR  $\alpha$  y TR  $\beta$ ) o bien mediante mecanismos de respuesta no genómica. En general, las HTs están reguladas por un sistema de feedback negativo subyacente al control neural, que implica el control de la hormona hipofisiaria tirotropina (TSH), la cuál está regulada por el factor de liberación de la hormona TSH (TRH) de procedencia hipotalámica (Zoeller *et al.*, 2007). En la figura siguiente (Figura 7) se representan los sistemas de regulación de la glándula tiroidea.

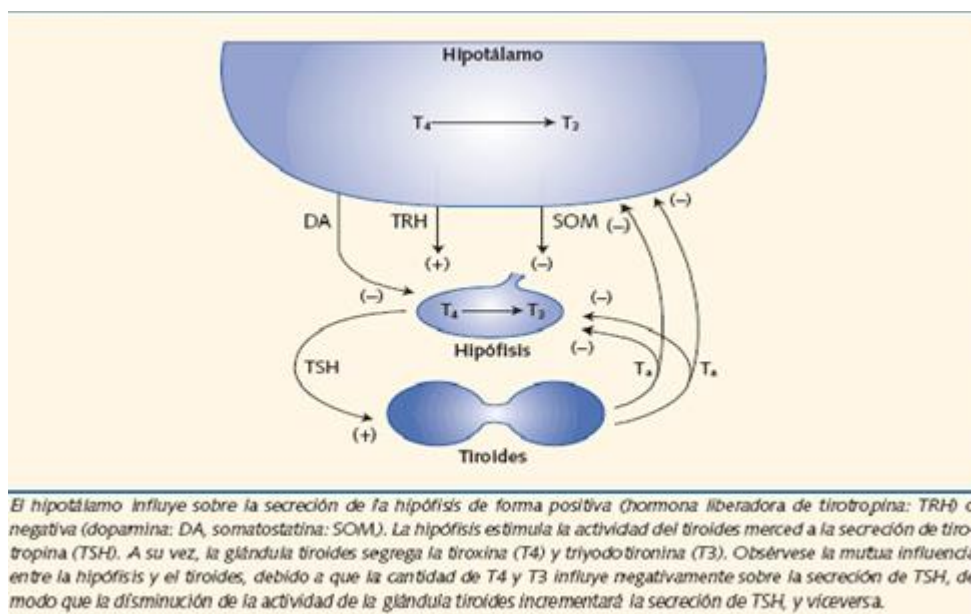


Figura 7. Sistemas de regulación de la secreción de la glándula tiroidea

La activación o inactivación de HTs a través de la desyodación específica de posición está regulada por las desyodasas tipo 1 (D1), tipo 2 (D2) y tipo 3 (D3) (Bianco *et al.*, 2002). Estas enzimas son esenciales para la regulación de los niveles de HTs a nivel plasmático e intracelular. La D1, unida a la membrana celular, es el principal generador de T3 plasmática mediante la conversión de T4 a T3 a través de la desyodación del anillo exterior (5) (ORD). La enzima está altamente expresada en el hígado, riñón y tiroides, y la conversión de T4 a T3 se incrementa en la condición de hipertiroidismo (niveles excesivos de T3 y T4) (Köhrle 1999). La enzima D2, está ligada al retículo endoplasmático, y de manera similar a D1, media en la conversión de T4 a T3 a través de la desyodación del anillo exterior de ORD. La proximidad del ER al núcleo significa que D2 está altamente implicada en el suministro de T3 al núcleo para los requisitos locales, a diferencia con D1 que suministra, principalmente, T3 al plasma (Gereben *et al.*, 2008). Al contrario que D1, la conversión de T4 a T3, mediada por D2, está disminuida en situaciones de hipertiroidismo e incrementada en el

hipotiroidismo (niveles bajos de T3 o T4) (Köhrle 1999). D2 está presente en el cerebro, músculo esquelético, corazón y tejido adiposo marrón (BAT) (Bianco *et al.*, 2002). Por último, la enzima D3 inactiva T3 y T4 por desyodación del anillo (5) interior (IRD) y está presente en el cerebro, piel, placenta y tejidos fetales (Bianco *et al.*, 2002).

Determinados compuestos contaminantes ambientales tienen la potencialidad de actuar sobre la homeostasis de las hormonas tiroideas (Gabor *et al.*, 2003). Por esta razón se ha sugerido que el incremento de la exposición a determinadas sustancias químicas, observado en las últimas décadas, esté en alguna medida relacionado con el aparente aumento de los trastornos neuroconductuales en población infantil. Tales alteraciones se aprecian desde dificultades de aprendizaje, a los trastornos de déficit de atención e hiperactividad, o autismo y problemas de conducta, entre otros (Grandjean y Landrigan, 2006). Ya sea por una acción directa de la contaminación sobre el SNC o por mecanismos de disrupción endocrina, lo cierto es que esta hipótesis está adquiriendo relevancia los últimos años.

Por otra parte, según la OMS, la deficiencia de yodo es la causa prevenible más importante de daño cerebral (OMS, 2007). Las consecuencias de una deficiencia crónica de yodo incluyen un amplio rango de alteraciones neuro-intelectuales, desde las formas más severas, como es el cretinismo, hacia formas más leves de deterioro intelectual. Éstas incluyen déficits en áreas tales como el control motor (Benton 2008), las habilidades motoras finas (Zimmermann *et al.*, 2006), la percepción visual y el funcionamiento ejecutivo (Benton 2008), el cociente intelectual (Bougma *et al.*, 2013; Martínez *et al.*, 2008; Black 2003), los trastornos de déficit de atención (Vermiglio *et al.*, 2004; Rovet *et al.*, 2001), la hiperactividad (Vermiglio *et al.*, 2004), las características relacionadas con motivación y personalidad (Martínez *et al.*, 2008), la irritabilidad, inquietud o estado de ánimo deprimido (Hermann *et al.*, 2004); muchas de ellas resultando en un bajo rendimiento escolar (Santiago 2004).

Aunque los efectos más graves de la deficiencia de yodo ocurren durante la gestación, también es importante considerar las alteraciones que ocurren en otras etapas de la infancia y adolescencia, aun cuando los déficit sean leves o moderados (OMS 2007). La OMS (2007) considera que una población ha erradicado la deficiencia de yodo cuando se cumplen los siguientes criterios: i) la mediana de los niveles de yodo urinario en la población estudiada tiene una concentración mayor de 100 µg /l; ii) menos del 20% de los valores de yodo urinario están por debajo de 50 µg /l, en esa población; iii) la prevalencia de bocio en la

población escolar es menor del 5%; y cuando iv) más del 90% de los hogares estudiados consumen de manera regular sal yodada (OMS, 2007).

### 3.2. Sinergias, exposición a bajas dosis y patrones de dosis-respuesta no lineales

Tanto el uso de sustancias químicas como otros factores ambientales, sociales, culturales y/o genéticos, interaccionarán con nuestro organismo, ocasionando efectos en nuestra salud. Esos efectos se manifestarán en algún momento de la vida, pero no podemos predecir si de una forma inmediata. La exposición humana (y específicamente la infantil) a contaminantes ambientales tiene algunas características que dificultan su medición e incrementan la complejidad de la comprensión del efecto. Además, excepto en situaciones agudas, accidentales, los seres humanos no se ven expuestos a un único contaminante a altas concentraciones, sino a mezclas complejas y heterogéneas de sustancias en muy bajas dosis, que pueden interactuar entre sí produciendo diferentes efectos. Por otro lado, debido a su ubicuidad y multicausalidad, es muy difícil encontrar grupos de personas no expuestas a contaminantes ambientales en los estudios epidemiológicos planteados que sirvan de control (Fernandez *et al.*, 2014).

Tradicionalmente, la toxicología con interés regulador se ha basado en la presunción de curvas dosis-respuesta monótonicas para la mayoría de los compuestos químicos. Este modelo permite a los expertos predecir el efecto desencadenado por dosis bajas extrapolando el observado a altas concentraciones (Welshons *et al.*, 2003).

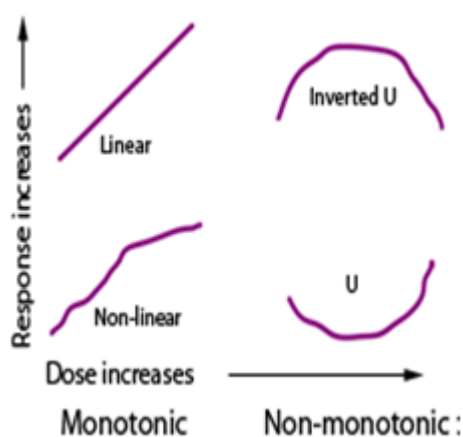


Figura 8: Diferentes curvas dosis-respuesta (Environmental Health Sciences, <http://www.environmentalhealthnews.org/sciencebackground/2007/2007-0415nmdrc.html>, 2014).

Sin embargo, múltiples estudios cuestionan su adecuación, fundamentalmente porque algunos contaminantes, como los mencionados disruptores endocrinos (EDCs), son capaces de generar curvas dosis respuesta no monotónicas para muchos efectos y a distintos niveles de organización, de manera similar a como lo hacen las hormonas endógenas. Además, las interacciones entre estos contaminantes ambientales son complejas, pudiendo resultar sinergias, aditividad o incluso antagonismo, complicando el hecho de predecir asociaciones con la salud para cada variable de forma independiente. Por esto, caracterizar la exposición humana a contaminantes ambientales con rigor debería suponer un esfuerzo holístico de integración de diferentes áreas de investigación (Amaya 2013).

#### **4. ¿Cómo evaluar las alteraciones neuropsicológicas?**

Puesto que el neurodesarrollo sigue un curso lento y progresivo, no ha de sorprender que su espectro de vulnerabilidad sea excepcionalmente amplio. El desarrollo cognitivo normal es crucial no sólo para el funcionamiento *per se*, sino para evitar que se originen una cascada de consecuencias emocionales y/o sociales a corto, medio y largo plazo (García-Molina *et al.*, 2009). Actualmente, la forma de acercarse a saber de qué manera se ve afectado el neurodesarrollo del niño por efecto de los factores de riesgo tóxicos es a través de la evaluación neuropsicológica, es decir, saber de qué manera se ven afectadas determinadas funciones neuropsicológicas, conductuales o emocionales que pueden ser resultado de diferentes procesos que afecten el normal funcionamiento cerebral. Siempre se emplearán grupos normativos de comparación para comprobar si el neurodesarrollo se está produciendo de una forma típica o atípica.

##### **4.1. Evaluación neuropsicológica**

El fin principal de la evaluación neuropsicológica con niños consiste en constatar el cambio que el funcionamiento alterado del SNC produce en la conducta y en el desarrollo (Manga y Fournier, 1997). La evaluación neuropsicológica practicada en niños se enfrenta a las peculiaridades de la alteración de los sistemas funcionales del cerebro cuando se está formando, es decir, se realiza en algún momento de un desarrollo no concluido (Manga y Fournier, 1997; Reed y Warner-Rogers, 2008). Una desviación alterada del crecimiento y la diferenciación que normalmente sigue el cerebro humano, se asocia a estados patológicos

muy diversos, dependiendo del desarrollo concreto del cerebro en el momento de la lesión, se podrá conocer la naturaleza de los cambios comportamentales producidos (Baron 2004).

El principal objetivo de una evaluación neuropsicológica es la de descartar la alteración neurológica como la causa de trastornos cognitivos o comportamentales que impiden el normal progreso del niño, ya que existen disfunciones cerebrales no comprobadas en exámenes neurológicos habituales, que pueden inferirse razonablemente desde el análisis de procesos superiores. Por ejemplo, hay trastornos que afectan directamente al rendimiento escolar, como la dislexia o el trastorno por déficit de atención o hiperactividad (TDAH). La disfunción cerebral puede dar origen, directa o indirectamente, a manifestaciones psicopatológicas del niño. Una acusada impulsividad junto con desinhibición social en los casos de daño en el lóbulo frontal, o episodios de agresividad en casos de epilepsia del lóbulo temporal, son algunas de las consecuencias directas de la disfunción cerebral. En otros casos, la disfunción cerebral puede dar lugar a dificultades de aprendizaje que, a su vez, hacen que el niño se sienta frustrado y se niegue a ir al colegio; esta situación puede llevar a trastornos de conducta por inatención y actitud apática, o incluso de negativismo desafiante, siendo las manifestaciones psicopatológicas únicamente resultado indirecto de la disfunción cerebral (Manga y Fournier, 1997).

Desde una perspectiva investigadora, la neuropsicología nos puede servir como herramienta para detectar qué capacidades intelectuales están siendo alteradas y poder así trazar perfiles neuropsicológicos asociados a distintas patologías o conjuntos de síntomas. El interés de la neuropsicología, por tanto, no tiene por qué plantearse únicamente con fines clínicos, sino con el de conocer la existencia de alteraciones a nivel de funcionamiento cognitivo que se producen en población sin patología y comprobar si esas alteraciones van a repercutir negativamente a nivel comportamental, social, o educativo. Este tipo de alteraciones, aunque no sean consideradas clínicas por no concordar con los criterios diagnósticos, pueden tener un impacto negativo en el funcionamiento del niño, y suelen ser referidas como trastornos subclínicos (Balázs 2014).

Las áreas más importantes a la hora de evaluar el neurodesarrollo en niños son aquéllas en las que un déficit resulta significativo e interpretable, lo que ocurre cuando la alteración es muy selectiva o bien cuando hay otros trastornos relacionados. Se trata de saber qué capacidades se hallan afectadas de forma más específica en cada área o qué síntomas pueden darse por

alteración de algún factor común subyacente. Las funciones que se consideran indispensables en la evaluación neuropsicológica infantil son las siguientes:

1. **Motricidad:** Destreza manual, lateralidad (orientación derecha-izquierda), praxias buco-faciales, control verbal de la motricidad, entre otras.
2. **Percepción:** Visual, auditiva y táctil.
3. **Lenguaje:** Capacidades receptivas y expresivas para el habla. Aspectos psicoeducativos o capacidad académica en lectura, escritura y aritmética.
4. **Memoria:** Verbal y no verbal, a corto y largo plazo.
5. **Cognición general:** Capacidad intelectual general, particularmente para tener en cuenta diferencias entre las habilidades de razonamiento verbal y no verbal (Frampton 2008).
6. **Atención:** Manteneda, selectiva y dividida.
7. **Velocidad de procesamiento**
7. **Funcionamiento ejecutivo.**
  - 7.1. **Monitorización/actualización**
  - 7.2. **Inhibición/impulsividad**
  - 7.3. **Flexibilidad**
  - 7.4. **Toma de decisiones**

Teniendo en cuenta estas funciones, las áreas que se deben evaluar en toda exploración neuropsicológica son las siguientes (Pérez y Ramón, 2001):

1. **Retraso psicomotor:** Retraso en las adquisiciones motoras y/o una incapacidad para utilizar el cuerpo en las interacciones con el ambiente. Se incluyen los siguientes conceptos: retraso psicomotor simple, retraso psicomotor grave, alteraciones en la motricidad (sincinesias, tics, distonías, descoordinación, etc.), alteraciones en la integración mental (esquema corporal, lateralización y orientación espacio-temporal).
2. **Alteraciones perceptivas y sensoriales:** Trastornos de los sentidos y visuales y auditivos.
3. **Alteraciones cognitivas y de procesos de pensamiento:** Incapacidad de elaboración cognitiva superior, entre los que se incluyen varios factores, como son los perceptivos, verbales, espaciales, numéricos, de memoria y de resolución de problemas.
4. **Trastornos del lenguaje y la comunicación:** Comprendidos en tres bloques: comunicación del lenguaje (audio-mudeces y mutismo), lenguaje de comprensión (afasias), lenguaje expresivo (trastornos de la articulación, retraso simple y tartamudeo).

**5. Alteraciones de los modos de relación y del comportamiento:** Alteración en la relación interpersonal determinada por el desarrollo neuromotor, físico y cognitivo y por las relaciones objetales.

**6. Alteraciones de las funciones básicas (del sueño, alimentación, y/o control de esfínteres).**

**7. Alteraciones profundas del desarrollo psíquico:** Neurosis, psicosis, autismo, y casos límites.

Una valoración neuropsicológica que abarque todas las funciones cognitivas junto con otras pruebas pertinentes como pueden ser la entrevista, registros médicos, observaciones clínicas, entre otras, es un requisito imprescindible para obtener una completa evaluación del sujeto. Por ello, hay que realizar una precisa selección de los métodos de valoración a utilizar según el caso (edad, déficits...). Nos referimos por métodos de valoración a todas aquellas escalas, test y pruebas estandarizadas que ofrecen al niño evaluado una puntuación y otros métodos no baremados que exploran los procesos psicológicos inconscientes y que aunque no ofrecen una puntuación, ayudan a conocer los contenidos, conflictos y motivaciones subyacentes.

### **5. Trastornos del neurodesarrollo: trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).**

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno de neurodesarrollo más común en la infancia, afectando al 2-12 % de la población, con un mayor porcentaje en edad preescolar [12-15%] (Lavigne 2009; Suvarna 2009). Este trastorno es más común entre los varones, con una relación que oscila desde 4:1 a 9:1 en poblaciones diagnosticadas clínicas y desde 4:1 a 1:1 en poblaciones no clínicas (American Psychological Association – APA- 2000). Estudios longitudinales llevados a cabo con niños ponen de manifiesto que el área que alcanza la mayor diferencia conforme a la edad es el córtex prefrontal medio (Giedd *et al.*, 2010).

Debido a la falta de un diagnóstico biológico, la frecuencia de síntomas (inatención, hiperactividad e impulsividad) en la población general, la remisión de los síntomas a largo plazo para aproximadamente la mitad de los casos y el posible sobre abuso de tratamientos estimulantes mediante fármacos, conllevan a una gran controversia en relación a este trastorno. El principal interés en la realización de estudios sobre prevalencia y factores asociados al TDAH se debe a las consecuencias derivadas de esta patología que afectan al



funcionamiento cognitivo y comportamental en distintos contextos: académico, social y familiar (APA 2000).

El TDAH se caracteriza por tres síntomas principales: inatención, hiperactividad e impulsividad, que conducen a una dificultad para aplazar las respuestas del individuo, a actuar irreflexivamente, a comportarse en ocasiones de forma temeraria e impetuosa y a dejarse invadir por otras actividades que interfieren en las tareas que están llevando a cabo. En etapas preescolares el niño tiene dificultades para ejercer el autocontrol, puede actuar de manera agresiva porque le es difícil compartir y jugar de forma colectiva; además, la falta de inmadurez y de regulación interna, pueden impedir un control eficaz de la conducta. En etapas escolares, las dificultades adquieren otro matiz, como dificultad para iniciar y terminar deberes, problemas para seguir los pasos de resolución de problemas, o el cansarse con facilidad y ver las tareas como algo muy aburrido. La frustración académica, el fracaso repetido, el rechazo social en ocasiones, y las críticas de maestros y/o padres pueden hacer que el niño termine desarrollando otro tipo de problemas, relacionados con la autoestima, y otros síntomas psicopatológicos como ansiedad y depresión.

Este trastorno puede ser considerado de una forma dimensional, situándose en el extremo de una distribución continua de síntomas y subyacentes daños cognitivos (Giedd *et al.*, 2010). Un tema de gran interés es estudiar si los niños que tienen síntomas de TDAH, aun estando en el extremo de la distribución y sin cumplir los criterios diagnósticos establecidos, tienen estructuras anatómicas y funcionales cerebrales similares a aquéllos que sí han sido diagnosticados como niños con TDAH. Estos niños que no cumplen los criterios diagnósticos, pero sí tienen síntomas de hiperactividad/inatención, pueden clasificarse dentro de un grupo denominado subclínico (Balázs 2014). Es bien conocida la alta comorbilidad del TDAH subclínico con otros trastornos y también el impacto negativo que este grupo puede tener en varias áreas de funcionamiento.

Varios autores han propuesto el déficit en FE como la principal causa del trastorno (Brassett-Harknett 2007; Willcutt 2005; Castellanos *et al.*, 2006), pero esta no es la única causa del trastorno (Willcutt *et al.*, 2005). Algunos niños con TDAH han manifestado también problemas comórbidos del neurodesarrollo como déficits en coordinación motora, lenguaje, comportamiento, problemas de sueño, y alteraciones en el estado de ánimo (Gillberg *et al.*, 2003, Kalf *et al.*, 2003).

## INTRODUCCIÓN

---

Para la evaluación de cómo distintos factores: lesiones en el SNC, genéticos, neuroanatómicos/neuroquímicos, o factores ambientales pueden afectar a este trastorno, se hacen necesarios estudios longitudinales en los que el seguimiento del curso de los síntomas a lo largo de los años y el estudio de posibles factores modificadores sean el principal objetivo.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### **1. Justificación e Hipótesis**

El estudio científico de la mente y el comportamiento humano deberían contribuir a las mejoras curriculares en la educación y a las intervenciones neuropsicológicas llevadas a cabo en la infancia temprana, pero también, deberían contemplar el estudio de los efectos adversos provenientes del ambiente físico, social, económico y psicológico. Antes de estimular las capacidades intelectuales, éstas se deben proteger de los distintos factores que se sabe pueden influir directa o indirectamente en el desarrollo, actuando desde una perspectiva preventiva. Una regulación emocional, una adaptación al comportamiento y un funcionamiento ejecutivo vulneradas por una alteración temprana ocasionada por ambientes estresantes, pueden estar sustentados por la misma neuroplasticidad que permite su desarrollo con éxito a través de intervenciones focalizadas durante períodos sensibles en su maduración. La necesidad de un mayor balance de integración entre el enriquecimiento y la protección del desarrollo del cerebro es necesaria.

Nuestra hipótesis de trabajo es que el neurodesarrollo es un proceso continuo de adquisición de habilidades que no se consolida hasta los 18 años, y que cada período de la infancia está asociado con el desarrollo de habilidades específicas. Por ello, es de especial relevancia la evaluación neuropsicológica en dos etapas madurativas importantes del desarrollo: una temprana, la infancia (4-5 años) y otra más tardía, la pre-adolescencia (9-11 años). A pesar de no tratarse de períodos de máxima vulnerabilidad cerebral (vida intrauterina y los tres primeros años de vida), son del mayor interés desde el punto de vista de la plasticidad cerebral y del aprendizaje.

El seguimiento es el modo de comprobar si el neurodesarrollo se está produciendo dentro de unas pautas de normalidad o si hay sospecha de que puedan estar ocurriendo desviaciones. Los niños sanos siguen un patrón claro de desarrollo o de adquisición de habilidades con hitos básicos bien definidos. Dichos hitos nos permiten saber si un niño va progresando adecuadamente. Si se conoce el proceso de desarrollo normal de un niño es más fácil detectar cualquier desviación de la normalidad. Para que esta importante labor de seguimiento se realice de una forma adecuada y fiable es de máxima importancia el poder contar con

estudios actualizados sobre desarrollo normal infantil en general y el desarrollo cognitivo y comportamental en particular.

En segundo lugar, no hay un consenso establecido sobre la metodología más adecuada para valorar una serie de funciones cognitivas dependientes de la edad, por lo que se hace necesario la implementación de nuevas baterías de tests, así como el análisis pormenorizado de los resultados obtenidos tras la aplicación de las mismas, que sean de utilidad para su empleo en nuevos estudios de niños de edad y cultura similares.

En tercer lugar, el establecimiento de una relación de causalidad entre exposición y efecto en salud se ha visto dificultado, por el hecho de que se han explorado, casi de manera exclusiva, patologías complejas de causa multifactorial y con prolongados tiempos de latencia, en las que la exposición a factores ambientales, biológicos o nutricionales son un factor más, no exclusivo ni excluyente, en la etiología de la enfermedad, dificultando el establecer tales asociaciones.

El estudio que se presenta en esta memoria de Tesis Doctoral se enmarca dentro de los objetivos planteados en el proyecto de investigación Infancia y Medio Ambiente (INMA): “Exposiciones pre- y postnatales a contaminantes ambientales, dieta, crecimiento fetal y desarrollo neuro-inmuno-endocrino”, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Proyectos nº G03/176 y 05/1911). El estudio se ha llevado a cabo por un grupo multidisciplinar de clínicos, investigadores básicos y epidemiólogos de distintas instituciones. La consecución de los objetivos del proyecto pretende contribuir al conocimiento del desarrollo neuroconductual en niños sanos y a la determinación del grado de exposición de población infantil a una serie de factores biológicos/ambientales y al esclarecimiento de algunos de los efectos en salud a los que estas exposiciones podrían dar lugar.

### **2. Objetivos**

El objetivo de este trabajo es evaluar el desarrollo cognitivo, conductual y emocional en un grupo de niños sanos de 4 a 11 años, pertenecientes a la cohorte de INMA-Granada, considerando el efecto de distintos factores ambientales.

Para lograr este objetivo general se proponen los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar los resultados de la evaluación neuropsicológica y conductual/emocional a la edad de 9-11 años, en relación a la ingesta de yodo.
2. Analizar los resultados de la evaluación neuropsicológica a la edad de 9-11 años, en función de los niveles séricos de hormonas tiroideas (incluida la tiroxina libre –FT4- y la hormona estimulante del tiroides –TSH-) y las características clínicas del niño y de su madre.
3. Investigar los resultados de la evaluación conductual/emocional a la edad de 9-11 años, en función de las puntuaciones en los test de función ejecutiva (FE).
4. Evaluar la influencia de los resultados de la evaluación neuropsicológica a los 10 años, en el curso de desarrollo de los síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) de los 4 a los 10 años de edad.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **1. Diseño y población de estudio**

Con la finalidad de alcanzar los objetivos propuestos, se ha realizado un estudio epidemiológico observacional de cohorte poblacional, desde el nacimiento de los niños hasta los 10 años de edad.

Los datos poblacionales incluidos en esta tesis forman parte de la Red de Investigación Colaborativa Infancia y Medio Ambiente (proyecto INMA), que se constituyó en 2003 para estudiar los efectos del medio ambiente y la dieta en el desarrollo fetal e infantil en diversas zonas geográficas de España (Ribas-Fitó *et al.*, 2006; Guxens *et al.*, 2012), participando tres cohortes preestablecidas (Menorca, Ribera d'Ebre y Granada) y cuatro cohortes *de novo* (Valencia, Sabadell, Asturias y País Vasco).

Los objetivos generales del proyecto INMA son (i) describir las fuentes y vías de exposición a contaminantes ambientales, (ii) describir la dosis interna de éstos durante el embarazo, nacimiento e infancia; (iii) evaluar la interacción entre contaminantes, nutrientes y variables genéticas en el crecimiento, desarrollo y salud del niño; (iv) evaluar los efectos de la exposición en el crecimiento, desarrollo y salud infantil. Para ello se han realizado exámenes físicos y recogido muestras biológicas de la madre durante el embarazo, del recién nacido y del niño en diversas etapas de la infancia, y se ha obtenido información mediante cuestionarios y entrevista personal con los participantes del estudio. Los datos utilizados para esta tesis corresponden a la cohorte preestablecida INMA-Granada.

Entre octubre del año 2000 y agosto del 2002 se constituyó, en el Hospital Universitario San Cecilio (HUSC), la cohorte poblacional INMA-Granada con el objetivo principal de estudiar la exposición intrauterina a xenobióticos con efecto estrogénico y su relación con la prevalencia de malformaciones del tracto genito-urinario al nacimiento (Fernández *et al.*, 2007). Las madres fueron reclutadas en el momento en el que acudían al hospital a dar a luz, quedando la cohorte finalmente formada por un total de 668 parejas de madres y sus hijos varones recién nacidos.

Los criterios de inclusión de las madres en esta cohorte fueron: (i) residir en el área de referencia del HUSC, (ii) tener al menos 16 años, (iii) no haber seguido programas de reproducción asistida, (iv) ausencia de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión o



enfermedad tiroidea, y no haber tenido complicaciones en el embarazo que pudiesen afectar al crecimiento y/o desarrollo fetal. Los padres de los niños fueron informados de los objetivos y procedimientos del estudio al solicitar su participación. La colaboración en el estudio significaba responder al cuestionario epidemiológico, consentir la utilización de la información necesaria de la historia clínica y acceder a la toma de muestras biológicas (placenta, sangre de cordón umbilical, leche materna, etc.), obteniéndose el consentimiento informado de todas las familias participantes (véase Anexo 1.1). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del HUSC, y toda la información fue codificada para mantener la confidencialidad. La intervención del Servicio de Obstetricia y Ginecología y de la Unidad de Partorio del HUSC fue decisiva en el éxito del reclutamiento.

Con objeto de llevar a cabo el seguimiento clínico de la cohorte, 4 años después del nacimiento, se seleccionó al azar de la población inicialmente incluida, uno de cada tres sujetos participantes, según lo establecido en el protocolo del estudio INMA (Ramón *et al.*, 2005) (véase Tabla 2). Este seguimiento tuvo lugar en el periodo comprendido entre septiembre de 2005 y septiembre de 2006. Cuatro años después, entre septiembre de 2010 y septiembre de 2012, se realizó un segundo seguimiento, cuando los niños tenían una edad comprendida entre los 9-11 años.

### **2. Ámbito geográfico del estudio**

El área de estudio definida se ubica en la provincia de Granada (sureste peninsular) e incluye 54 municipios, con una población total aproximada de 500.000 habitantes y una extensión de 4.000 km<sup>2</sup> (Figura 9). La zona de estudio corresponde al ámbito geográfico del área de atención primaria del Distrito Metropolitano de Granada y parte del área sanitaria del Distrito Granada (zona sur de la capital), cuyo hospital de referencia es el HUSC.

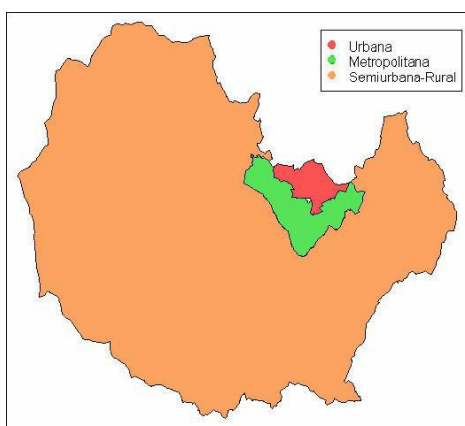


## MATERIAL Y MÉTODOS

---

**Figura 9.** Ámbito geográfico de estudio

En el área de estudio se incluyen poblaciones de diferentes características sociodemográficas, que van desde la ciudad de Granada hasta pequeños núcleos rurales alejados de la capital. Así, para el análisis de los datos se establecieron, generalmente, tres zonas con características sociodemográficas, ambientales y de usos del suelo bien diferenciadas (Figura 3.2).



**Figura 10.** Clasificación de zonas dentro del área de estudio

Estas zonas son las siguientes:

- a. **Urbana:** ciudad de Granada, con 236.000 habitantes.
- b. **Metropolitana:** incluye municipios con más de 20.000 habitantes situados en el “cinturón” que rodea a la capital. Las zonas urbana y metropolitana están dedicadas básicamente a actividades del sector servicios y en ellas se concentra una mayor densidad de población y de tráfico.
- c. **Semiurbana-rural:** incluye municipios con menos de 20.000 habitantes (algunos de ellos con menos de 1.000 habitantes), dedicados básicamente a la actividad agrícola y forestal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tabla 2. Seguimiento de la cohorte INMA-Granada**

	(2000/2002) Nacimiento (n=668)	(2005/2006) 4-5 años n=220	(2010/2012) 9-11 años (n=300)
<b>Muestras biológicas y biomarcadores</b>	Placenta (DE <sup>a</sup> , metales)	Orina: 1-OHP <sup>e</sup>	Orina (yoduria, BPA)
	Sangre cordón (DE <sup>b</sup> , TSH)	Pelo: mercurio	Sangre (hormonas tiroideas <sup>c</sup> , sexuales, lípidos)
<b>Cuestionarios</b>	Leche materna (DE <sup>b</sup> )		
	Datos sociodemográficos	Datos sociodemográficos	Datos sociodemográficos
	Historia/Salud reproductiva	Salud general familiar	Salud general familiar
	Datos de exposiciones ambientales	Frecuencia alimentaria del niño (CFA) <sup>f</sup>	Frecuencia alimentaria del niño (CFA) <sup>f</sup>
		<b>Datos ambientales:</b> Contaminación atmosférica Uso y consumo de agua	
		<b>Psicológicos niño:</b> Criterios diagnósticos TDAH [padres y profesores] <sup>g</sup> Competencia social (profesores) <sup>h</sup>	<b>Psicológicos niño:</b> Criterios diagnósticos TDAH [padres y profesores] <sup>g</sup> Comportamiento (CBCL/6-18) [padres]
		<b>Psicológicos padres:</b> Salud mental (GHQ) <sup>i</sup> Vínculo afectivo <sup>j</sup>	<b>Psicológicos padres:</b> Capacidad intelectual (WAIS-IV)
<b>Exploraciones y tests</b>	Antropometría	Antropometría	Antropometría
	Desarrollo sexual	Desarrollo sexual	Desarrollo sexual
<b>Mediciones ambientales</b>		Neurodesarrollo (Escala McCarthy-MSCA) <sup>k</sup>	Batería de test neuropsicológica
		Contaminación atmosférica: Campañas captadores NO <sub>2</sub> y COV <sub>5</sub>	Radiación no ionizante: Medidas exteriores e interiores.
		Agua de consumo:	
		Campañas de muestreo: THM	

DE: Disruptores endocrinos; TSH: tiotropina u hormona estimulante del tiroides; 1-OHP: 1-hidroxipireno; BPA: bisfenol A; CFA: Cuestionario de Frecuencia Alimentaria; TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad; MSCA: Test McCarthy de aptitudes y psicomotricidad en niños (McCarthy, 1972); CBCL/ 6-18: Child behaviour checklist para niños de 6 a 18 años (Achenbach y Rescorla, 2001); GHQ: Salud mental de los padres, *General Mental Health Questionnaire* (GHQ) (Goldberg y Williams, 1998). WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale; NO<sub>2</sub>: dióxido de nitrógeno; COV<sub>5</sub>: compuestos orgánicos volátiles. THM: niveles de trihalometanos (subproductos de la cloración).

<sup>a</sup>Pesticidas organoclorados, BPA, parabenos, benzofenonas y oxicinamatos.

<sup>b</sup> **Pesticidas organoclorados.**

<sup>c</sup> T4 libre y TSH

<sup>d</sup> Testosterona, foliculo estimulante (FSH) basal, hormona luteinizante (LH).

<sup>e</sup> Principal metabolito de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs).

<sup>f</sup> CFA, versión adaptada a población infantil del cuestionario *Harvard* (Willet, 1985, validado en población española por Vioque, 2006).

<sup>g</sup> Cuestionario de Criterios diagnósticos para Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (DSM-IV) (APA, 2002).

<sup>h</sup> Escala California sobre competencia social del niño en edad preescolar.

<sup>i</sup> Salud mental de los padres, *General Mental Health Questionnaire* (GHQ) (Goldberg y Williams, 1998).

<sup>j</sup> Vínculo afectivo, *Parent-to-infant Attachment* (Condon y Corkindale, 1998).

<sup>k</sup> Mediante el MSCA se obtiene un Índice General Cognitivo (IGC) que se correlaciona con el coeficiente intelectual de la Escala Wechsler para niños en edad preescolar y primaria (WPPSI) y con el test de inteligencia Stanford-Binet para niños (Jacobson *et al.*, 1990).

### **3. Seguimiento clínico: Protocolo 9-11 años**

En el período comprendido entre septiembre de 2010 a septiembre de 2012 se trató de contactar telefónicamente con todas las familias participantes, enviando además una carta a los domicilios mediante correo postal (Anexo 2). De las 668 familias incluidas se logró contactar con un total de 460 familias, una submuestra (43%), a las que se les invitó a acudir al HUSC para realizar el seguimiento de sus hijos. Los padres fueron citados con sus hijos en la Unidad de Atención Temprana y Estimulación Precoz del Servicio de Pediatría del HUSC, en días laborables, y generalmente por la tarde. La visita se planificó para que no tuviera una duración superior a los 90 minutos y en ella participó personal debidamente entrenado (psicólogos, pediatras, encuestadores) para llevar a cabo la recogida de información mediante cuestionarios, exploración física, evaluación neuropsicológica y recogida de muestras biológicas (Tabla 2). Finalmente 300 familias acudieron a la cita. Cabe recordar que el seguimiento voluntario de una cohorte poblacional no es tarea fácil y más cuando el área de estudio cubre varias comarcas de una provincia, con algunos municipios distantes del HUSC más de 100 kilómetros.

Tanto en la llamada telefónica como al comienzo de la visita, los padres fueron informados de los objetivos específicos del seguimiento y del examen que se iba a realizar a sus hijos, firmando una nueva hoja de consentimiento informado (Anexo 1). Los criterios de inclusión de los niños en el seguimiento de los 9-10 años de edad se incluyen en la sección de Resultados, en función de los objetivos concretos planteados en cada uno de ellos.

#### **3.1. Antropometría**

Para evaluar el crecimiento de los niños, se realizó un examen pediátrico que incluía la somatometría completa de los mismos, recogándose todos los datos antropométricos en una plantilla diseñada *ad hoc* (Anexo 3). La antropometría permite conocer el patrón de crecimiento propio de cada individuo, evaluar su estado de salud y nutrición, detectar alteraciones, predecir su desempeño, y posibilidades de supervivencia. Las variables antropométricas recogidas en este trabajo son:

**Talla** (cm): refleja el crecimiento longitudinal. Esta variable se midió en bipedestación, sin calzado, en una báscula con estadímetro, en posición de pie, desde el borde inferior de los talones hasta el borde superior de la cabeza.

**Peso** (kg): representa nutrición, aunque existen otras medidas con las que se valora nutrición de una manera más precisa, como el Índice de Masa Corporal (IMC). Esta variable se tomó en una báscula calibrada, en bipedestación sin calzado, con ropa interior y bata hospitalaria.

**Porcentaje graso**, evaluado a través del uso de un impedanciómetro bipolar (Tanita SC-330S). Se mide a través de sensores metálicos que actúan como electrodos enviando una pequeña e imperceptible señal eléctrica de bajo amperaje por el cuerpo. El aparato calcula de forma automática la resistencia y reactancia de la señal, dando un resultado el porcentaje graso en unidades de medida Ohm.

**Exploración tiroidea**, valorado a través de la observación y por palpación directa del cuello (técnica clásica). La palpación de la glándula tiroidea se realizó desde atrás del niño, con los pulgares afirmados debajo de la nuca y los dedos restantes sobre la región tiroidea en la cara anterior del cuello. En esta posición se indica al niño que degluta mientras se intenta delimitar los lóbulos tiroideos. La glándula asciende con los movimientos deglutorios.

**Perímetro craneal, de cintura, cadera, braquial, y torácico**: con el interés de obtener información valiosa sobre el desarrollo del cerebro (craneal), distribución de la grasa (cintura), o como indicador para detectar malnutrición (braquial), entre otros.

**Pliegues cutáneos**, con el objeto de medir la depleción o el exceso de los depósitos de grasa. Un pliegue subcutáneo mide indirectamente el grosor del tejido adiposo subcutáneo. En este estudio se midieron el pliegue tricípital, bicípital, subescapular y suprailíaco.

**Desarrollo sexual**, teniendo en cuenta los siguientes parámetros: localización y tamaño testicular, distancia anogenital y anoescrotal y estadíos de Tanner.

### 3.2. Evaluación neuropsicológica y de comportamiento

En la visita programada para el seguimiento se llevó a cabo la evaluación de las habilidades cognitivas y comportamentales de los niños, así como síntomas psicopatológicos, mediante una batería diseñada *ad hoc* integrada por 8 tests neuropsicológicos (12 subtest), los cuáles permiten evaluar siete dominios funcionales, junto con dos cuestionarios para evaluar fenotipos clínicos, adecuados para el rango de edad del seguimiento (9-11 años). Dos psicólogas debidamente entrenadas aplicaron la batería de test a los participantes, en dos habitaciones iluminadas, sin ruidos, y con los menores distractores posibles. El tiempo de

aplicación fue de aproximadamente 80-95 minutos para cada niño. Se llevó a cabo un protocolo de control de calidad riguroso para evitar la variabilidad inter-observador, incluyendo entrenamientos inter-evaluador. La finalidad de este control de calidad era minimizar las posibles diferencias entre los distintos observadores. Una vez se aplicaron todas las pruebas y se corrigieron, se elaboró un informe en el que se comentaban los resultados de cada niño junto con cada capacidad evaluada y una interpretación de los mismos, aportando recomendaciones en el caso de que fuese necesario.

### *Evaluación neuropsicológica*

1) **Capacidad intelectual general**, evaluada con el *test Breve de Inteligencia de Kauffman* (K-BIT) (Kauffman *et al.*, 1997), del que se obtiene una puntuación de cociente intelectual (CI), basada en una escala verbal y en otra de razonamiento abstracto. La edad de aplicación de este test es entre los 4 y los 90 años (Anexo 4).

2) **Lenguaje**, valorado a través de la escala verbal del K-BIT (Kauffman *et al.*, 1997), que incluye dos subtest: i) *vocabulario expresivo*, en el que el niño tiene que nombrar objetos que se le muestran gráficamente. Se presentan 45 dibujos de objetos tales como: cama, tenedor, rana, escalera o humo, en los ítems más fáciles, y extintor, hexágono, yunque o salvavidas, en los ítems más difíciles de la prueba; ii) *conocimiento general y definiciones*, en el que el niño tiene que adivinar 37 palabras utilizando dos pistas: una definición de la palabra y algunas letras que contiene la palabra a adivinar. Por ejemplo, en el primer ítem se aporta la pista «Lugar con plantas y flores» y la referencia J \_ \_ R \_ \_ \_ para definir «Jardín»; y en el último ítem se aporta la información «Apasionado, aferrado a sus ideas» y la referencia \_ A \_ \_ \_ I \_ \_ O, para definir «Fanático». Con esta escala verbal se valora la aptitud del niño para expresarse verbalmente, así como la madurez de sus conceptos verbales. La edad de aplicación de este test es entre los 4 y los 90 años (Anexo 4).

3) **Atención**, evaluada con el *Continuous Performance Test (CPT)* (Conners 1995), que mide la atención selectiva y mantenida, mecanismo de control inhibitorio y fatiga atencional. Consiste en una tarea computerizada en la que se muestran en la pantalla una serie de letras, de manera sucesiva, una por vez, durante 14 minutos, con un tiempo de visualización y de ocultamiento de 500 ms, presentando un total de 70 estímulos. El niño responderá oprimiendo la barra espaciadora lo más rápido posible pulsándola cada vez que aparezca la

letra diana “A”, en color amarillo. Así, se evalúan las respuestas correctas (pulsar cualquier tecla en la condición dada), las omisiones (no presionar ninguna tecla cuando aparece la condición dada), los errores de comisión simple (presionar cualquier tecla cuando no se da la condición), y los tiempos de latencia e índice de atención, contruidos a partir de las variables anteriores. La edad de aplicación es este test es de los 6 años en adelante (Anexo 5).

4) **Memoria verbal**, evaluada a través del *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil* (TAVECI) (Benedet *et al.*, 2001), cuyo objetivo es evaluar el funcionamiento del sistema de aprendizaje y memoria. Permite evaluar la curva de aprendizaje, su estabilidad, la retención de la información a corto y a largo plazo, el uso de estrategias de aprendizaje y la susceptibilidad a la interferencia. Utiliza tres listas de 15 palabras cada una: Aprendizaje, Interferencia y Reconocimiento. La lista de Aprendizaje es leída por el examinador en cinco ocasiones, tras las cuáles el niño tendrá que recordar el mayor número de palabras posibles en el orden que desee. Posteriormente, el examinador leerá la lista de Interferencia, tras la cual el niño volverá a nombrar las palabras que recuerde de la lista anterior. Pasado un tiempo de 10 y 20 minutos aproximadamente se le pedirá que recuerde la lista de Aprendizaje en estas dos ocasiones distintas. Y, finalmente, el examinador leerá la lista de reconocimiento, pidiendo al sujeto que “reconozca” las palabras que se nombraron en la lista de aprendizaje. Este test dura alrededor de 40 minutos y se aplica a niños de entre 3 y 16 años. Ya que la hoja de respuestas aporta una gran cantidad de variables al examinador, en nuestro estudio hemos seleccionado las variables: memoria inmediata, a corto y a largo plazo (Anexo 6).

5) **Coordinación visual-motora**: evaluado con la parte A del *Trail Making Test* (TMT) (Reitan 1958). Esta parte del test consiste en dibujar líneas que unen 15 números consecutivos, enmarcados en un círculo y distribuidos en una hoja, en orden ascendente, tan pronto como sea posible. La puntuación representa la cantidad de tiempo requerida para completar la tarea y el número de errores. La edad de aplicación del test es entre los 9 y 14 años de edad (Anexo 7).

6) **Velocidad de procesamiento**, medida por la suma de los resultados en dos subtest (Búsqueda de símbolos y Claves), de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV) (Wechsler 2007). Ambos subtest miden además de la velocidad de procesamiento, la percepción visual y la coordinación visomanual. El subtest de *Búsqueda de Símbolos* contiene dos partes (A y B), aplicables según la edad. La parte B consiste en

identificar y decidir, tan rápido como sea posible, si los dos símbolos que se le indican están incluidos en la serie de figuras que se les muestran. El subtest de *Claves*, también consta de dos partes (A y B). En la parte B, el niño tiene que escribir, tan rápido como pueda, unos símbolos (cruz, paréntesis, etc.) debajo de unos números, siguiendo las indicaciones de un modelo dado. Ambas tareas deben ser completadas en un tiempo máximo de dos minutos. La edad de aplicación de este test es entre los 6 y los 16 años de edad (Anexo 8).

7) **Función ejecutiva**, dividida en cuatro componentes: actualización, inhibición, flexibilidad y razonamiento abstracto (Diamond 2013).

7.1. **Medidas de actualización**, con dos componentes: i) *Memoria de trabajo*: evaluado con el subtest de *Letras y Números* del WISC-IV (Wechsler 2007), en el que el examinador leerá al niño una combinación de letras y números y éste tendrá que repetir la secuencia, en primer lugar los números en orden ascendente, y posteriormente las letras, en orden alfabético. La variable dependiente es el número de respuestas correctas, en las que no ha podido cometerse ningún fallo u omitirse alguna letra o número. Su edad de aplicación es de 6 a 16 años (Anexo 9); ii) *Fluidez Verbal*, evaluada a través del *test de fluidez verbal categórica* (FAS), en el que el niño tendrá que decir, lo más rápido posible, tantos nombres de animales como sepan o recuerden, durante un minuto. Las variaciones gramaticales en género y/o número, así como las repeticiones, no son contadas. El número de animales correctos es la variable dependiente (Benton 1989). La edad de aplicación se establece a partir de los 6 años (Anexo 10).

7.2. **Inhibición**, con dos componentes: i) *el test de Colores y Palabras de Stroop*, (Golden 2005) que mide la capacidad de atención, así como la impulsividad y la inhibición. Consiste en un procedimiento en el que el niño es preguntado por el nombre de los colores escritos en tinta negra (condición 1), la denominación de colores escritos en distintas tintas, representando las letras “xxx” (condición 2), y el nombre del color de las palabras, las cuáles están tintadas en colores que entran en conflicto con su significado; por ejemplo: la palabra “azul” aparece en tinta roja (condición 2; interferencia). En todas las páginas se usan tres colores o palabras de colores (rojos, azules y verdes). Las palabras y los colores están dispuestos en una rejilla de 20 × 5 en filas y columnas espaciadas uniformemente. La comparación de las puntuaciones obtenidas en las tres listas permite evaluar los efectos de la interferencia en el sujeto y su capacidad de control atencional. Se mide el número de



respuestas correctas pasados 45 segundos en cada una de las páginas. La edad de aplicación es de 7 a 90 años. La sencillez de los estímulos y su breve tiempo de aplicación (5 minutos aprox.) permiten usar esta prueba en casos muy diversos, independientemente del nivel cultural del sujeto (Anexo 11).

ii) *La tarea go/no-go* (Donders 1969), evalúa la inhibición motora a través de un test computarizado. El niño debe responder ante dos estímulos presentados: un oso y un delfín, pero de forma inversa; a modo de ejemplo, tendrá que pulsar cualquier tecla cuando aparezca el oso y no pulsar ninguna cuando aparezca el delfín. Después de los 50 primeros ensayos, se escucha el sonido de un pitido, y eso significará que hay que realizar las órdenes de forma inversa; a modo de ejemplo, en este caso, el niño tendrá que pulsar cualquier tecla cuando aparezca el delfín y no hacerlo cuando aparezca el oso. La prueba consta de 100 ensayos, con un entrenamiento previo de 10 ensayos para asegurarnos que el niño entienda la prueba. La primera orden del estímulo prepotente la dará la prueba para cada uso. Obtendremos distintas medidas: aciertos, errores, omisiones, tiempo de reacción, tasa de aciertos y tasa de falsas alarmas. El tiempo total de la prueba es de 10 minutos aprox. y su edad de aplicación es a partir de los 6 años de edad (Anexo 12).

**7.3. Flexibilidad:** medido a través de la parte B del TMT (Reitan 1958). La tarea implica conectar una serie de números y letras en una secuencia alternativa y en orden ascendente para los números y alfabético para las letras, es decir, uniremos el número 1, seguido de la letra "A", seguido del número 2, y así sucesivamente. La secuencia tiene que realizarse tan pronto como sea posible, siendo el tiempo y los fallos cometidos las variables principales. La edad de aplicación es de 9 a 14 años (Anexo 13).

**7.4. Razonamiento abstracto:** medido a través del *test de matrices* del K-BIT (Kauffman 1997). La prueba consiste en observar e interpretar una analogía de figuras incompletas, donde el sujeto debe elegir de entre seis u ocho figuras la que mejor complete esa analogía visual; por ejemplo, «sombrero es a cabeza como zapato es a pie». La mayoría de los elementos utilizan estímulos abstractos. La variable dependiente es el número de respuestas correctas. Mide habilidades no verbales y capacidad para resolver nuevos problemas a partir de la aptitud del sujeto para percibir relaciones y completar analogías. Es una medida de la inteligencia fluida y libre del sesgo cultural. Su edad de aplicación es de 4 a 90 años y la duración de la prueba de 20 minutos aprox. (Anexo 4).

### ***Problemas de comportamiento y emocionales***

La función de comportamiento se evaluó mediante un cuestionario para padres denominado Cuestionario Infantil de Comportamiento (Child Behavior Checklist-CBCL) [Achenbach y Rescorla, 2001]. Evalúa la presencia de psicopatología en el niño en los últimos 6 meses. Este instrumento recoge también información demográfica, competencias del niño, posibles enfermedades y/o discapacidades, preocupaciones hacia el niño y aspectos positivos de éste (competencias y actividades). El inventario está compuesto por 120 ítems, con 3 alternativas de respuesta (“no es cierto”, “algunas veces es cierto”, “cierto muy a menudo o bastante a menudo”), referidos a problemas de conducta que pueden presentar los sujetos entre los 6 y 18 años. La valoración del apartado de problemas de conducta permite obtener puntuaciones en 8 escalas de banda estrecha, también llamados síndromes empíricos (aislamiento, ansiedad/depresión, quejas somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta de romper normas y conducta agresiva) y dos escalas de banda ancha (problemas externalizantes e internalizantes) además de una puntuación total. También nos ofrece seis escalas diagnósticas según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV). Todas las puntuaciones pueden obtenerse crudas o tipificadas por edad y género. La clasificación de casos subclínicos/clínicos se establece mediante distintos puntos de corte según el tipo de escala; así, para problemas internalizantes/externalizantes se establece una puntuación  $\geq 60$  y  $\geq 65$  para las escalas diagnósticas. Las escalas DSM permiten orientar un posible diagnóstico clínico según los criterios establecidos en el DSM-IV (Anexo 14).

### ***Síntomas de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)***

Para la evaluación de los síntomas de TDAH se administró el cuestionario reconocido de síntomas de criterios diagnósticos de TDAH (TDAH-DSM-IV) [APA, 2000]. El cuestionario está compuesto por 18 ítems con cuatro opciones de respuesta (“no es cierto”, “le sucede algunas veces”, “le sucede bastantes veces”, “le ocurre casi siempre”), diseñados para evaluar los síntomas de déficit de atención (ítems 1-9), hiperactividad (10-15) e impulsividad (16-18) en niños (APA, 2000). Para considerar que un niño cumple los criterios diagnósticos establecidos para TDAH, debe presentar 6 o más síntomas en las escalas de inatención o hiperactividad-impulsividad. Un niño es considerado subclínico si presenta algún síntoma en alguna de las escalas mencionadas. La escala se completó en primer lugar por los padres y para obtener una mayor información sobre la actividad y conducta del niño en otro contexto

relevante, se envió también el cuestionario sobre criterios diagnósticos del TDAH a los profesores, el cuál fue auto-cumplimentado y devuelto al HUSC (Anexo 15). Un esquema de los test empleados y de las capacidades o fenotipos evaluados puede verse en la Figura 11.

### 3.3. Cuestionarios

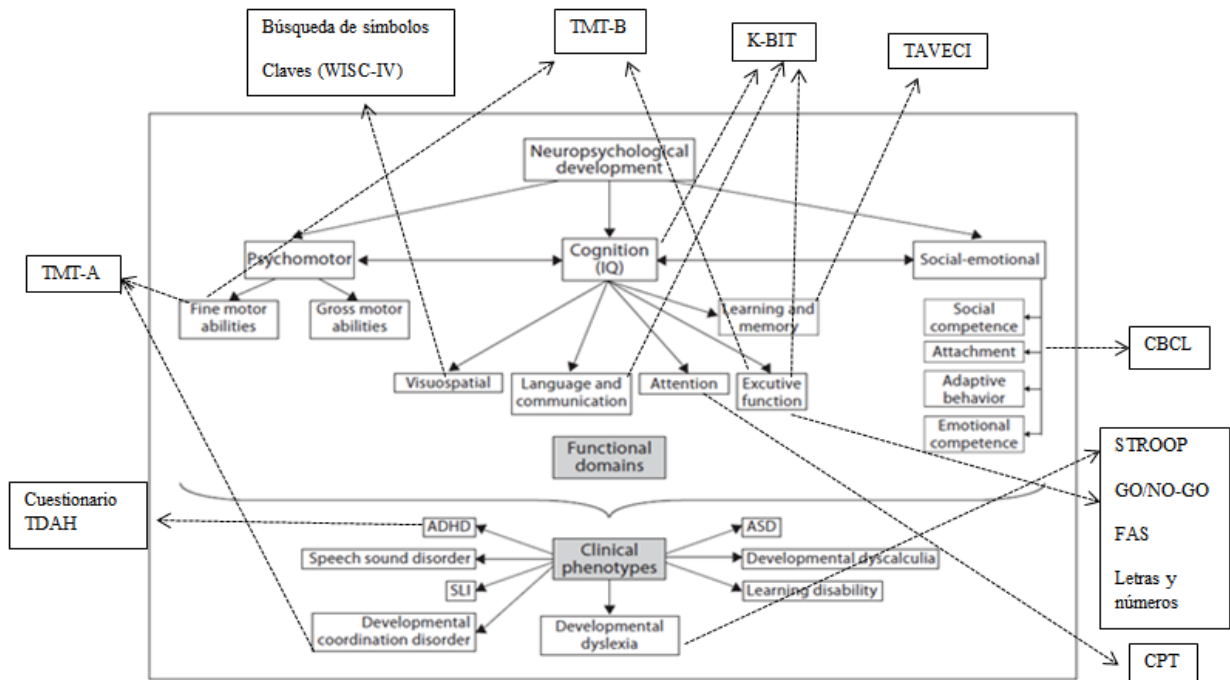


Figura 11. Conceptual framework of the Neuropsychological development process. SLI=Specific language impairment; ADHD=attention deficit hyperactivity disorder; ASD=autistic spectrum disorder.

#### A. Cuestionario general de datos sociodemográficos

Los padres fueron entrevistados con objeto de actualizar la información socio-demográfica disponible. Las variables incluidas fueron las siguientes: estado civil (con/sin pareja), área de residencia (urbana/semiurbana/rural), cambio de residencia (si/no/cuál), nivel educativo (primario/secundario/universitario), nivel económico (en función del nivel de ingresos), edad de la madre en el momento del parto, paridad (número de hijos previos nacidos vivos), consumo de tabaco durante el embarazo (si/no), lactancia materna (si/no), etc. (Anexo 16).

#### B. Cuestionario pediátrico

Mediante entrevista personal con el pediatra, los padres del niño contestaron a un cuestionario General donde se recogió información sobre las visitas pediátricas, infecciones,

alergias, enfermedades u otro tipo de incidencias médicas durante los primeros años de vida del niño (Anexo 17).

### ***C. Cuestionario de frecuencia alimentaria***

Con el fin de evaluar la ingesta dietética diaria del niño, los padres cumplimentaron un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia alimentaria (CFA) (Anexo 18). Este CFA es una versión adaptada para población infantil del cuestionario Harvard (Willet, 1985), validado previamente para población adulta española (Vioque, 2006) y utilizado por todas la cohortes INMA. El cuestionario está compuesto de 95 ítems de alimentos que pretenden recoger el promedio de la frecuencia de ingesta de los grupos de alimentos más comunes en los niños durante los últimos 12 meses, y tiene 9 respuestas posibles, desde “nunca ó menos de 1 vez al mes” hasta “6 ó más veces al día”.

### ***D. Cuestionarios psicológicos***

Mientras que los niños realizaban la evaluación neuropsicológica, de forma paralela, los padres contestaban a cuatro cuestionarios psicológicos con el fin de valorar la posible influencia de la capacidad intelectual de los padres en el rendimiento cognitivo de los niños. Dos de ellos, hacían referencia a la conducta del niño, y los dos restantes relacionados con la capacidad intelectual de los padres. Los cuestionarios cumplimentados fueron los siguientes:

Cuestionario Infantil de Comportamiento (Child Behavior Checklist-CBCL) [Achenbach y Rescorla, 2001]

Cuestionario sobre diagnóstico del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) del niño según el DSM-IV (APA, 2000)

Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III) [Wechsler, 1999]. Se trata de un test psicométrico desarrollado que provee de cuatro índices específicos (Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptivo, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento) y uno general denominado Cociente Intelectual Total. Se administraron los subtest de Semejanzas y Definiciones, medidas del índice de Comprensión Verbal, cuyas puntuaciones proporcionan una medida aproximada de la capacidad intelectual general (ANEXO 19)

### ***E. Cuestionario ambiental a radiación no ionizante***

A los padres de los niños se les administró, también, un cuestionario *ad hoc* con el objetivo de valorar las diferentes fuentes de exposición a radiación no ionizante en el interior de las casas y sus alrededores. Para ello, se recogió información sobre la presencia de antenas o de estaciones generadoras de electricidad próximas a la vivienda, aparatos electrónicos (microondas, portátiles, videoconsolas, etc.) y uso de teléfonos, teniendo en cuenta distintos parámetros relacionados, tales como: frecuencia de uso, lugar donde se utiliza, colocación del aparato, etc. Además se consideró la administración de ciertas pruebas médicas (resonancias magnéticas, radiografías, etc.) a los niños. (Anexo 20)

Además se llevaron a cabo medidas de exposición directa a radiación no ionizante, tanto en el interior como en el exterior de las viviendas de los niños participantes. La toma de medida de exposición interior se realizó en dos periodos: entre las 3.00 pm a las 9.00 pm, ubicando el equipo en la habitación de mayor permanencia del niño (habitación de estar o salón), y entre las 9.00 pm y las 8.00 am del día siguiente, ubicando el equipo en el dormitorio del niño. Las medidas exteriores se realizaron en periodos de 6 minutos según normativa (Real Decreto 1066/2001) a una distancia media de 2 m de la puerta principal de las viviendas de las familias participantes.

### **3.4. Muestras biológicas**

#### **3.4.1. Determinación de los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH) y de tiroxina libre (FT4) en sangre**

Los niveles hormonales se determinaron en el laboratorio del HUSC, utilizando un test inmunológico *in vitro* mediante ensayo de quimioluminiscencia (Sistema Eclcsys, Roche Diagnóstico, Alemania). El límite de detección (LD) se estableció en 0,005  $\mu$ IU/mL para TSH y en 0,023 ng/dL para FT4. El rango de referencia propuesto para niños de 6 a 11 años es de 0,60-4,84  $\mu$ IU/mL para TSH y de 0,97-1,67 ng/dL para FT4, según el *Manual de Intervalos de Referencia para niños y adultos*

<http://www.katrangilab.org/UploadFolder/Files/Thyroid%20Reference%20data%20Roche.pdf>.

### 3.4.2. Determinación de los niveles de yodo en orina

La concentración de los niveles de yoduria (UIC), expresada en  $\mu\text{g/l}$ , se midió en una única muestra de orina 10 ml, tomada, no en ayunas durante el seguimiento. Las muestras se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su envío al laboratorio de referencia (Laboratorio de Normativa de Salud Pública, Bilbao). Los niveles de UIC se midieron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase reversa.

La UIC es un buen indicador del nivel nutricional de yodo en grupos de individuos, siendo el indicador bioquímico más utilizado para estimar la ingesta reciente de yodo. Tanto la OMS como el Consejo Internacional para el Control de los Trastornos por Déficit de Yodo (ICCIDD) lo recomiendan como marcador de exposición. Los valores considerados óptimos en población escolar se sitúan entre  $100\text{-}199 \mu\text{g/l}$ , que corresponde a una ingesta de yodo de  $150\text{-}299 \mu\text{g/l}$  (OMS, UNICEF, ICCIDD).

Las variables utilizadas en esta Tesis Doctoral han sido, por tanto, las siguientes:

<b>Variabes del niño</b>	<b>Tratamiento</b>
Niveles de TSH y FT4 en suero	Continua: mU/l y categórica en terciles
Concentraciones de yodo	Continua $\mu\text{g/l}$ y categórica según niveles establecidos por la OMS, UNICEF, ICCIDD
Puntuaciones derivadas de la batería neuropsicológica de test aplicados	Continua: puntuaciones crudas; y categórica: P20; P80
Cuestionario de comportamiento CBCL/6-18	Continua: puntuaciones tipificadas; categórica según criterios subclínicos/clínicos (T=60/65/30, según escala)
Cuestionario sobre diagnóstico del TDAH del niño según el DSM-IV	Continua: síntoma = punto. Categórica: no síntomas=0; subclínicos=1; clínicos=2.
Edad del niño en el momento de evaluación	Continua: meses
Índice de masa corporal	Continua: $\text{kg/m}^2$
<b>Variabes de los padres</b>	
Edad de los padres	Continua: años
Nivel educativo	Categórica: Primaria, secundaria, universitaria
Capacidad intelectual	Continua: puntuaciones test
Área de residencia	Categórica: Rural (localidades < 10000)

## MATERIAL Y MÉTODOS

	habitantes), semiurbana (localidades de 10000 a 20000 habitantes), urbana (> 20000 habitantes, ciudad de Granada).
Consumo de tabaco en el embarazo	Categorica: sí o no
Lactancia materna	Categorica: sí o no

### **4. Análisis estadístico**

Se realizó el análisis epidemiológico de la cohorte a partir de la información obtenida por medio de las mediciones hormonales, análisis de biomarcadores, cuestionarios, examen físico, y evaluación neuropsicológica.

El diseño del estudio para alcanzar cada objetivo de esta Tesis Doctoral fue:

Análisis transversal de la cohorte a los 9-11 años de edad para el estudio de i) los niveles de hormonas tiroideas y su asociación con la batería de test neuropsicológicos, ii) los niveles de yoduria y los efectos en el desarrollo cognitivo y comportamental y iii) la asociación entre funcionamiento ejecutivo y problemas comportamentales y emocionales; iv) análisis longitudinal de la influencia del funcionamiento cognitivo en el curso de desarrollo de los síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) de los 4 a los 10 años de edad, mediante la información aportada por padres y profesores.

A continuación se realiza una breve descripción de las principales medidas estadísticas aplicadas en los resultados de esta tesis doctoral. Las particularidades de cada artículo quedan detalladas en los mismos.

#### **4.1. Análisis descriptivo**

Se describió la población de estudio mediante el cálculo de las frecuencias y las medidas de tendencia central y de dispersión para variables de interés relacionadas con el objeto de estudio. En el análisis descriptivo de los niveles de HT y TSH, de yoduria, y puntuaciones neuropsicológicas y de comportamiento se utilizaron parámetros estadísticos como la mediana, media, desviación estándar, percentiles (25 y 75), valor mínimo y máximo. Además, para las puntuaciones de los test neuropsicológicos se hallaron los percentiles 20 y 80, como puntos de corte de la normalidad. Todas las variables fueron utilizadas en primer lugar de forma continua, y en segundo lugar categorizadas según correspondiese en cada

caso. Se examinó la normalidad de la distribución de las concentraciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Cuando las distribuciones no se ajustaban a la normalidad, como ocurrió en todos los casos, se utilizaron pruebas no paramétricas.

### **4.2. Análisis crudo**

En los análisis bivariantes, la asociación entre variables cuantitativas fue llevada a cabo a través del test de Spearman, ya que las variables no seguían una distribución normal. Y en el caso de que las variables fuesen categóricas, la asociación fue determinada por el test de Chi cuadrado. La asociación entre variables cuantitativas y categóricas fue determinada por el test de Mann-Whitney y para más de dos variables con el test de Kruskal-Wallis. Estas pruebas fueron aplicadas como se expone: i) la prueba de Spearman para estudiar el grado de correlación entre las hormona TSH y la FT4, así como para estudiar la asociación entre el BMI y la TSH de los niños; el test de Kruskal-Wallis se aplicó para comparar los resultados de los test neuropsicológicos de los tres grupos de niños establecidos agrupados según los valores de las HT evaluadas. ii) El test de Mann-Whitney fue usado para comparar los grupos establecidos de las concentraciones de yodo adecuada establecida por la OMS, según el consumo de sal yodada o el índice de masa corporal; iii) la correlación de Spearman para estudiar la asociación entre la información de síntomas de TDAH recogida por los padres y la recogida por los profesores, y el test de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias de puntuaciones en los test neuropsicológicos según los distintos grupos de TDAH establecidos por la evolución de sus síntomas.

Se crearon varios modelos de regresión lineal con aquellas variables potencialmente confusoras, con objeto de identificar su efecto sobre las variables dependientes (CI total de los niños y puntuación en los dominios de la batería de tests administrada). Se consideraron las siguientes variables:

- Edad del niño/a (edad en el momento de la evaluación) y BMI ( $\text{kg/m}^2$ ).
- Características sociodemográficas: área de residencia, edad de los padres (edad en el momento de la entrevista), nivel de estudios de la madre y el padre (años de escolarización), ingresos familiares al mes y CI de la madre.
- Información relativa al embarazo y al nacimiento: lactancia materna (no; sí), consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo (no; sí).



### **4.3. Análisis ajustado**

El análisis multivariante se realizó mediante análisis de regresión lineal introduciendo todas aquellas variables que en el análisis bivariante tuvieron un valor de  $p < 0,2$  así como otras variables identificadas como confusoras en estudios similares. Posteriormente, se fueron eliminando aquellas variables en función de su nivel de significación y de la modificación o no de los coeficientes de regresión ( $\beta$ ).

Se construyeron modelos de regresión lineal y logística para evaluar los cambios en las puntuaciones en diferentes dominios de los test aplicados, en el CI total de los niños y en su comportamiento, asociados con i) los distintos niveles de TSH y FT4; ii) las distintas concentraciones de yoduria; iii) los problemas de comportamiento y psicopatológicos asociados a variables cognitivas específicas, a través de la técnica backward de regresión lineal. En los modelos de regresión logística, se tomaron las puntuaciones típicas 60 ó 65 como punto de corte para los problemas de comportamiento y los percentiles P20 ó P80 como puntos de corte para identificar los déficits cognitivos.

El tratamiento estadístico de los datos se recoge de manera detallada en cada uno de los artículos/objetivos planteados (sección de Resultados). En todas las pruebas realizadas se consideró la significación estadística para  $p \leq 0,001$  (\*\*\*) y  $p \leq 0,05$  (\*\*), y la tendencia a la significación estadística para  $p \leq 0,1$  (\*). Se utilizaron los programas estadísticos SPSS v20.0 (IBM, Chicago, IL) y el programa estadístico R v3.0.0 (<http://www.r-project.org/>).

## **IV. RESULTADOS**

***1. Iodine level and its association with  
cognitive and behavioural functioning in  
healthy 10-year-old boys***

(Niveles de yodo y su asociación con el funcionamiento cognitivo y conductual en niños sanos de 10 años de edad)

**Submitted:** July 30<sup>th</sup> 2014, British Journal of Nutrition

**Title: Iodine level and its association with cognitive and behavioural functioning in healthy 10-year-old boys**

Rocío Pérez-Lobato <sup>1</sup>, Olga Ocón-Hernández <sup>2</sup>, Irene Calvente <sup>1</sup>, Cristina Dávila-Arias <sup>1</sup>, Rosa Ramos <sup>1</sup>, Francisco Artacho-Cordón <sup>1</sup>, Francisco Cruz-Quintana <sup>3</sup>, Nicolás Olea <sup>1,4</sup>, Mariana F. Fernández <sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup> *University of Granada, San Cecilio University Hospital. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, 18071 Granada, Spain*

<sup>2</sup> *Department of Gynaecology, University of Granada, San Cecilio University Hospital. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, 18071 Granada, Spain*

<sup>3</sup> *Department of Clinical Psychology, University of Granada, San Cecilio University Hospital. Institute of Neuroscience F. Oloriz, 18071 Granada, Spain*

<sup>4</sup> *CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain*

**Corresponding author:** Mariana F. Fernández Cabrera

University of Granada, San Cecilio University Hospital, Av. Madrid s/n, Granada 18071, Spain.

Phone: +34 958 241000 ext 20367; Fax: +34 958 249953. E-mail: [marieta@ugr.es](mailto:marieta@ugr.es)

**Funding:** Grants from the European Union Commission (CONTAMED FP7-ENV-2007-1-212502), the Spanish Ministry of Health (CIBERESP and FIS PI11/0610) and from the Andalusia Regional Government, Council of Innovation, Science and Enterprise (Excellence Project P09-CTS-5488) and Council of Health (SAS PI-0675-2010).

**Running title: Iodine status and neurobehavioural functionin**

**Keywords:** cognitive development, behavioural functioning, healthy children, birth cohort, iodine status.

**Word count:** 4707 (excluding abbreviations, abstract and references)

### ABBREVIATIONS

UIC: Urinary Iodine Concentration

INMA: *Infancia y Medio Ambiente* (Childhood and Environment)

BMI: Body Mass Index

WISC-IV: Wechsler Intelligence Scales for Children- 4th Edition

TMT: Trail Making Test

K-BIT: Kaufman Brief Intelligence Test

CPT: Continuous Performance Test

TAVECI: Complutense Verbal Learning Test

FAS: Phonemic Verbal Fluency Test

STROOP: Stroop Colour and Word Test

WAIS-III: Weschler Adult Intelligence-3rd Edition

CBCL: Child Behaviour Checklist for ages 6-18

IQ: Intelligence Quotient

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity disorder

P20: 20th percentile

P80: 80th percentile

### ABSTRACT

**Background:** A severe chronic deficiency of iodine intake may pose adverse effects on neurobehavioural functioning in children, but little is known about the effects of mild deficiency.

**Objective:** We aimed to investigate whether iodine intake in children belonging to a southern Spanish INMA “Environment and Childhood” birth cohort, measured by urinary iodine concentration (UIC), meets international recommendations and to determine the effects of deviations from UIC reference values on neurobehavioural functioning.

**Design:** We evaluated 240 children randomly selected from the INMA-cohort, which comprised 668 eligible mother-son pairs recruited at birth in Granada (Spain), in their follow-up at the age of 9-11 years. A comprehensive battery of neuropsychological and behavioural tests was used for the assessment. Children with chronic disease related to thyroid function and/or cognitive development were excluded.

**Results:** Median UIC (210 µg/l) was above 100 µg/l, only 1.7% of children had UIC <50 µg/l, and 50.8% of households consumed iodised salt, suggesting the population had appropriate iodine exposure. In the multivariable regression analyses, after adjusting for maternal and child characteristics, children with UIC<200 µg/l had a higher risk of subclinical symptoms of aggression (OR=2.270; 95%CI=1.095, 4.709; p=0.028), rule breaking (OR=2.560; 95%CI=1.000, 6.555; p=0.050) or externalising problems (OR=2.376; 95%CI=1.079, 5.233; p=0.032) vs. those with UIC ≥200 µg/l. Moreover, children with higher UIC (>200 µg/l) had better immediate verbal recall and a lower risk of subclinical externalising problems (OR=0.331; 95%CI=0.108, 1.013; p=0.053), and children with the highest UIC (>300 µg/l) had better IQ score and fewer externalising problems vs. those with UIC 100-199 µg/l.

**Conclusions:** Our findings suggest iodine intake is associated with neurobehavioural functioning; children with UIC<200 µg/l had poor neuropsychological performance and more psychopathologic problems. As these were absent in children with a higher iodine intake, a closer individual scrutiny of iodine in the diet is strongly recommended.

### INTRODUCTION

Children's cognitive and behavioural development depends on many factors, including nutrition. In this regard, there is a compelling connection between appropriate nutrition and optimal brain function (1, 2) For instance, an adequate iodine intake, as a basic requirement for the normal synthesis of thyroid hormones, is needed for normal growth and physical and mental development (3). Consequences of chronic iodine deficiency (ID) include neuro-intellectual alterations ranging from its most severe forms, such as neurological cretinism, to milder forms of intellectual deterioration. The latter includes deficits in areas such as motor control (4) fine motor skills (5), visual perception, executive functioning (4), intelligence quotient (IQ) (6-8), attention disorders (10,11), hyperactivity (10), motivation and personality characteristics (7), irritability, restlessness or depressed mood (9); many of these may result in poor school performance (12).

In 2011, near to 44% of the child population in Europe had an inadequate iodine intake (13). Spain, which for years was considered an ID country (14), achieved optimal iodine intake after a period of active iodine supplementation policy (15), but some data still suggest that ID is not definitively eradicated, especially among schoolchildren. For instance, almost 40% of children have UIC below 100 µg/l, and fewer than 50% of households report the use of iodinated salt (15, 16); these levels are below the criteria established by WHO and other international organisations (17). Although previous iodine descriptive studies have been conducted in Spain (16, 18-21), there are numerous areas still lacking information on iodine status, including the province of Granada (22), where the INMA birth cohort has been operating since 2001.

The effect of iodine on brain development is governed by the principle of timing, dose and duration of exposure. Iodine metabolism acts on brain and behaviour development through its incorporation into the thyroid hormones (TH) (23). Although the mechanisms by which TH affect neurological structures remain unclear, some authors have proposed that they act through specific nuclear

receptors, predominantly on the hippocampus, prefrontal cortex, caudate nucleus and auditory pathways, affecting memory, attention and language functions (11, 24, 25).

Previous studies have investigated cognitive functions in children living in ID areas in comparison with iodine-sufficient areas (7, 26) but most examined a limited number of cognitive and behavioural performance variables, followed poor protocols and/or presented methodological bias that may have prevented proper interpretation (8). The question of the association between ID and neuropsychological domains and behavioural functioning in pre-adolescents is one that requires more and better attention.

The INMA birth cohort is a multicentre Spanish population-based mother-child cohort, designed to assess the effect of prenatal environmental exposure and diet on growth, development and health from early foetal life until adolescence. The population studied includes pregnant women of general population and their children, resident in various areas of Spain (Ribera d'Ebre, Menorca, Valencia, Sabadell, Asturias and Gipuzkoa) including Granada (27). The aim of this study was to investigate whether iodine intake in male children belonging to the INMA-Granada cohort, measured by UIC, meets international recommendations and to determine the effects of deviations from reference values on neurobehavioural functions.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Study population**

From 2000 to 2002, 668 eligible mother-son pairs registered at the San Cecilio University Hospital (Granada) were enrolled after delivery, thus establishing the INMA-Granada cohort, which also served to assess the prevalence of urogenital malformations (cryptorchidism and hypospadias). The inclusion and exclusion criteria for this cohort are published elsewhere (28). Two cross-sectional follow up studies have been conducted: in 2005–2006 and in 2010–2012, when the boys were aged 9–11 years. The second follow-up included interviews with the parents, assessment of the child's growth



(by a paediatrician), neuropsychological and behavioural status (by a psychologist), and the collection of biological samples (blood and urine). All families in the INMA-Granada cohort were contacted and invited to participate. A total of 300 families (44.9% participation rate) gave their written informed consent for the follow-up. The study was approved by the Ethics Committee of San Cecilio University Hospital and signed informed consent was obtained from the participants' families.

### **Urinary iodine measurement**

Urinary iodine concentration (UIC) was measured in a single non-fasting spot urine sample (10 ml) taken from each child in the afternoon, between 5 p.m. and 8 p.m. and 296 (99%) children provided a urine sample at the follow-up visit. The samples were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until delivery to the reference laboratory (Normative Public Health Laboratory, of Bilbao, Basque Country). Laboratory analytic methods and quality control procedures are described elsewhere (29). Briefly, UIC was measured by paired-ion reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection and a silver working electrode.

### **Iodinated salt consumption**

During the follow-up interview, the person responsible for diet in the family (mother and/or father) was asked about the type of salt used at home (refined salt, refined marine salt or iodinated salt), and the response was confirmed by checking the label of the salt pack. In households with more than one type of salt, we selected the salt most commonly used by the family.

### **Procedures**

The criteria established by the WHO, UNICEF and ICCDD for school populations were followed in order to assess nutritional iodine status (17). According to these criteria, iodine intake of school children is classified based on the median UIC of the group, using the following cut-off points and ranges: median UIC < 100  $\mu\text{g}/\text{l}$ , iodine deficiency; 100-199  $\mu\text{g}/\text{l}$ , adequate iodine intake; 200-299  $\mu\text{g}/\text{l}$ , higher than recommended iodine intake; and  $300 \geq \mu\text{g}/\text{l}$ , excess iodine intake. Iodine deficiency is considered to be eradicated from a population when: i) median urinary iodine level is  $> 100 \mu\text{g}/\text{l}$ ; ii)

less than 20% of the values are  $<50 \mu\text{g/l}$ ; iii) the prevalence of goitre among schoolchildren is less than 5%; iv) more than 90% of households consume iodised salt (17).

### Neuropsychological measures

Neuropsychological functioning was assessed using a comprehensive battery of neuropsychological tests at the Monitoring and Early Stimulation Unit of the hospital by a neuropsychologist trained to administer the tests and to interpret scores for specific neuropsychological domains.

1) **General cognitive intelligence**, assessed with the Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT) (30), in which the composite IQ is based on verbal and non-verbal scale scores.

2) **Language**, with the K-BIT verbal scale (30), which includes two subtests: i) verbal knowledge, which measures receptive vocabulary with a task in which the child names graphically displayed objects; ii) general knowledge and riddles, to measure expressive reasoning with a task in which the child must deduce words based on a definition of the word and some of the letters it contains.

3) **Attention**, assessed with the Continuous Performance Test (CPT) (31), which measures sustained and selective attention and impulsivity with a task in which the child responds by pressing any key on the keyboard, as quickly as possible, each time the letter "A" appears in yellow ("go" condition). The main dependent variables are: hits (press any key in "go" condition), commission errors (press any key in "no go" condition), omission errors (no key pressed in "go" condition) and attention index.

4) **Verbal memory**, evaluated the Complutense-Spain Madrid Verbal Learning Test (TAVECI) (32), which assesses different memory and learning processes, including immediate recall, short and long-term recall and recognition. In this test, the examiner reads out a list of 15 words five times, and the child must state the words recalled after each time and then after intervals of 10 and 20 minutes.

5) **Visual-motor coordination**, assessed with part A of the Trail Making Test (TMT) (33). The task involves connecting consecutive numbers in an alternating sequence as quickly as possible. The main dependent variable is time (seconds).

6) **Processing speed**, measured by the sum of the results of two subtests (symbol search and coding) from the Wechsler Intelligence Scales for Children (WISC-IV) (34). The first task is to identify, as quickly as possible, whether or not figures are included in a series of figures and symbols. In the

second task, the child fills in spaces under numbers with the corresponding symbols, following a given model. Both tasks must be completed within two minutes.

7) **Executive function**, divided into four components: updating, inhibition, shifting and abstract reasoning (35).

7.1. **Updating measurements**, with two components: i) Working memory: assessed with the letter-number sequencing subtest from the WISC-IV (Spanish version), in which the child listens to and then repeats a mixed set of numbers and letters, first saying the numbers in order from lowest to highest and then the letters in alphabetic order (34); and ii) Verbal fluency, assessed with the categorical verbal fluency test (FAS), in which children are instructed to say as many names of animals as they know during one minute. No grammatical variations or repetitions are counted. The number of animals correctly named is the dependent variable (36).

7.2. **Inhibition**, with two components: i) the Spanish children's version of the Stroop Colour and Word Test (STROOP) (37), which measures cognition inhibition with a procedure in which the child is asked to name coloured words (condition 1), to read colour-words printed in black ink (condition 2), and to name the colour of words, which are printed in colours that conflict with their meaning, e.g., the word "blue" appears in red print (condition 3, inhibition). The dependent variable was the interference score, calculated from the results for the three conditions using a specific formula; ii) the go/no-go task (38), which measures motor inhibition a task in which the child responds to certain stimuli presented on the computer screen while inhibiting the response to distracter stimuli, with hit and false-alarm rates being the main dependent variables.

7.3. **Shifting**, measured by part B of the TMT (33). The task involves connecting consecutive numbers and letters in an alternating sequence as quickly as possible, with time (in seconds) being the main dependent variable.

7.4. **Abstract reasoning** (matrix analogies test), measured with by the K-BIT non-verbal scale (30), a multiple-choice test that presents stimuli in a matrix format. The child selects a picture or abstract design that best completes a visual pattern following a visual analogy. The dependent variable is the number of correct responses.

### **Behavioural and emotional problems**

Behavioural function was evaluated by the CBCL/6-18, a standardised parent report questionnaire (39). The CBCL includes 118 items that parents are asked to rate on a three-point scale (Not True, Somewhat True, Very/Often True). The CBCL provides eight syndrome scales grouped by 3 composite scales (Internalising, Externalising and Total Problems), DSM-IV oriented scales and competence scales, reported as both raw scores and as sex and age-normed T-scores. We used the eight syndrome scales and the diagnostic scales, in which children with CBCL/6–18 T-scores  $\geq 60$  on internalising or externalising problems and T-scores  $\geq 65$  on diagnostic scales were classified as borderline/clinical cases (39).

### **Covariates**

Information on parental socio-demographic characteristics, smoking during pregnancy, breastfeeding and children's age, weight and height was obtained at the follow-up visit. The child's place of residence was classified as urban (city of Granada, 236,000 inhabitants), suburban (towns of  $>20,000$  inhabitants in the proximity of Granada) or rural ( $<20,000$  inhabitants). We estimated the general cognitive ability of the parents by assessing their verbal reasoning ability using the Similarities subtest of the Weschler Adult Intelligence-Third Edition (WAIS-III) (40).

Eighteen children were excluded from the study due to the presence of chronic disease related to thyroid function and/or cognitive development, including diabetes (n=1), hyperthyroidism (n=1), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (n=7), language disorder (n=1), Asperger syndrome (n=2), Noonan syndrome (n=1), Tourette syndrome with ADHD (n=1), Charcot-Marie-Toth syndrome with ADHD (n=1), cerebral palsy (n=1), spina bifida (n=1) and brain tumour surgery (n=1). Thus, data on UIC, covariates and neuropsychological tests were obtained from 240 (80%) subjects and from 235 (78.33%) in the case of the behavioural test.

For the majority of cognitive and behaviour functions and paternal characteristics, no differences were found between the children in the final subsample and those without data for the relevant covariate

## RESULTADOS

---

measures from the whole study population (240 vs. 60 subjects) (data not shown). However, some differences were found in immediate verbal recall, measured with the TAVECI test [median (P25, P75) of 50 (44, 46) vs. 55 (46, 58),  $p= 0.046$ , respectively], in long term recall, TAVECI test [11.5 (10, 13) vs. 13 (11, 14),  $p= 0.008$ , respectively], in processing speed, WISC-IV test [ 99 (91, 104) vs. 93 (85, 104),  $p= 0.046$ , respectively], in total problems, [53 (47, 58) vs. 56 (49, 65),  $p= 0.013$ , respectively], in the affective disorder scale [median (P25, P75) of 56 (50, 60) vs. 58 (52, 63),  $p= 0.032$ , respectively], in the ADHD scale [51 (50, 58) vs. 56 (50, 62),  $p= 0.020$ , respectively], in the oppositional defiant scale, [52 (51, 58) vs. 56.5 (52, 62),  $p= 0.007$ , respectively], both measured with CBCL, and in the studies of paternal education, specifically in the category “up to primary level” (44% vs. 60%, respectively,  $p=0.040$ ).

### **Ethics**

We obtained written informed consent from the parents (mother or father) on behalf of children enrolled in your study. The 300 families registered in the follow-up signed the informed consent form, which included completion of ad hoc questionnaires. The study followed the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and it was approved by the Ethics Committee of San Cecilio University Hospital, Granada, Spain.

### **Statistical analysis**

A descriptive analysis was performed of the characteristics of the children and their parents, using measures of central tendency and dispersion for numerical variables and of frequency for categorical variables. In the bivariate analyses, the association between quantitative variables was studied using the Spearman correlation test, the association between quantitative and categorical variables was determined by the Mann-Whitney test or the Kruskal-Wallis test to compare more than two variables, and the association between two categorical variables was determined by Pearson’s chi-square test. The associations between UIC and neuropsychological and behavioural test scores were studied using linear and logistic regression models. UIC was treated as a continuous variable and also as a categorical variable:  $<100 \mu\text{g/l}$ ,  $100\text{-}199 \mu\text{g/l}$ ,  $200\text{-}300 \mu\text{g/l}$  and  $\geq 300 \mu\text{g/l}$ , these values corresponding

## RESULTADOS

---

to deficiency, adequate intake, more than adequate intake and excessive intake, respectively, according to the WHO criteria (17).

In order to reduce the potential influence of the small size of the four UIC groups established, a regression analysis was performed, categorising the population into two groups: children with UIC  $<200 \mu\text{g/l}$  and children with UIC  $\geq 200 \mu\text{g/l}$  (reference group).

The neuropsychological test data were analysed as continuous variables, taken from the analysis of the raw scores, because standardised scores for the Spanish child population were not available for all tests. In addition, logistic regression models were constructed to estimate the risk of obtaining scores above the 80th percentile (TMTA and TMTB) or below the 20th percentile (other tests) as a function of UIC. These percentiles were selected to enhance the detection of low or subclinical performance, as proposed by Jacobson (41).

Behavioural test data were analysed as continuous variables, taken from the analysis of the standardised scores for the Spanish population. In addition, logistic models were constructed to estimate the risk (Odds ratio [OR]; 95% CI) of obtaining T-scores  $\geq 60$  on internalising or externalising problem scales and T-scores  $\geq 65$  on diagnostic scales. These scores were classified as borderline/clinical cases (39).

For linear and logistic regression models, both bivariate and multivariable analyses were performed, the latter adjusted for the child's age (years) and body mass index [BMI ( $\text{Kg/m}^2$ )], and smoking during pregnancy, in the neuropsychological test results and the UIC model. For the behavioural test results and the UIC model, a further covariate, the child's IQ score, was added.

The significance level was set at  $p \leq 0.05$ ; nevertheless, we also considered  $p \leq 0.10$  as borderline, following the recommendations of Greenland (42) and Mickey and Greenland (43), who suggested that increasing the traditional level of significance would help to detect true predictors. Data analyses

## RESULTADOS

---

were performed using SPSS v20.0 (IBM, Chicago, IL) and R statistical computing environment v3.0.0 (<http://www.r-project.org/>).

### RESULTS

The median UIC of 210.0 µg/l (P25-P75, 128-324 µg/l) was above the 100 µg/l reference WHO value. The UIC distribution by characteristics of the study population is shown in **Table 1**. In brief, median UIC was higher in children from households using iodinated salt compared to those where it was not consumed [246.5 µg/l (121.9-373.5) vs. 175.0 µg/l (113.0-277.0),  $p=0.042$ , respectively]; UIC was higher in children with higher BMI (BMI>21.25 kg/m<sup>2</sup>) [249.5 µg/l (161.7-344.7) vs. 204.0 µg/l (119.5-312.5),  $p=0.053$ , respectively]. In addition, UIC was significantly higher in the children of mothers with higher verbal reasoning ability ( $p=0.046$ ), with an increase of 5.58 µg/l in UIC for each additional point on the mother's intelligence score. The remaining parent and child variables were not significantly associated with UIC levels.

**Table 2** presents the raw scores for the cognitive function tests, and the standardised scores for the behaviour function tests, indicating the main parameters in each test. The mean (SD, range) raw IQ score obtained by the children was 217.1 (20.9, 121-271) and the standardised IQ was 107.51 (12.01, 52-138). The mean scores for internalising and externalising problems were 56.2 (8.2, 34-76) and 51.0 (9.1, 33-74), respectively.

We investigated the relationship between UCI and the children's cognitive function scores. Taking the group of children with adequate iodine intake (100-199 µg/l) as the reference category, crude multivariate linear regression analysis revealed some interesting and statistically significant associations. For instance, the children with UIC in the range 200-300 µg/l had higher immediate verbal recall scores ( $\beta=0.743$ ; 95% CI= 0.149, 1.337;  $p=0.015$ ) compared with the reference group. The children with UIC  $\geq 300$  µg/l had better abstract reasoning ability ( $\beta=1.670$ ; 95%CI=0.175, 3.164;  $p=0.029$ ) and IQ scores ( $\beta=7.429$ ; 95%CI=0.469, 14.389;  $p=0.037$ ) than the reference group

## RESULTADOS

---

(data not shown). These associations remained significant when the model was adjusted for the child's age and BMI, and smoking during pregnancy (**Table 3**). The children with UIC below 100 µg/l achieved lower scores in all abilities, compared to the reference group, although the associations were not significant.

We also explored the association between UIC and cognitive function, by logistic regression multivariate analysis, and obtained a lower risk of a score <P20 in immediate verbal recall in the non-adjusted model (OR= 0.298; 95% CI=0.110, 0.806; p=0.017) for the children with UIC in the range 200-300 µg/l vs. the reference group. In the adjusted model, this association remained significant (OR=0.275; 95%CI= 0.100, 0.755, p=0.012) (data not shown).

When the whole population was classified by UIC 200 µg/l as a cutoff value, the multivariate linear regression model showed that children with UIC <200 µg/l had worse immediate verbal memory ( $\beta = -0.044$ ; 95% CI=-0.877, -0.004; p= 0.048), abstract reasoning ability ( $\beta = -1.324$ ; 95% CI=-2.464,-0.185; p= 0.023) and IQ scores ( $\beta = -5.86$ ; 95% CI=-11.167,-0.554; p= 0.031), compared with UIC  $\geq 200$  µg/l. These associations remained in the adjusted models (**Table 4**).

We also investigated the relationship between UIC and the children's behavioural function scores. Taking the group of children with adequate iodine levels (100-199 µg/l) as the reference category, crude analysis showed that those with UIC <100 µg/l had more attention problems than those in the reference group ( $\beta = 2.229$ , 95%CI=-0.076, 4.535; p=0.058), while the children with UIC  $\geq 300$  µg/l had less conduct problems than those in the reference group ( $\beta = -1.771$ ; 95%CI= -3.532, -0.00; p=0.049), but these associations lost statistical significance when the model was adjusted for the child's age, BMI and IQ and smoking during pregnancy (**Table 5**). In addition, further negative associations, although not significant, were found when we compared rule-breaking problems (p= 0.09) in the children with UIC 200-300 µg/l vs. the reference group, and conduct (p=0.05) and aggressive problems (p=0.09) in the children in the group with UIC  $\geq 300$  µg/l, vs. reference category.



## RESULTADOS

---

Finally, a positive relationship was found in the comparison of anxiety problems ( $p=0.08$ ) in boys with UIC  $<100 \mu\text{g/l}$  vs. the reference group (Table 5).

Logistic regression multivariate models for UIC and behaviour functioning showed that children with UIC  $200\text{--}300 \mu\text{g/l}$  had a lower risk of T-score  $\geq 60$  in external problems (OR=0.331; 95%CI=0.11, 1.01;  $p=0.053$ ), and the children with UIC  $\geq 300 \mu\text{g/l}$  had lower risk of score  $\geq 60$  in aggressive problems (OR=0.309; 95%CI=0.113, 0.846;  $p=0.022$ ), respectively, vs. those with levels in the reference group. When the model was adjusted, the association for external problems and UCI categories did not change (OR=0.331; 95%CI=0.108, 1.013;  $p=0.053$ ) (data not shown) and new relationships appeared. For instance, the children with UIC  $<100 \mu\text{g/l}$  had a higher risk of T-score  $\geq 65$  in somatic problems (clinical criteria) (OR=2.165; 95%CI=0.926, 5.064;  $p=0.075$ ) vs. those in the reference group (data not shown).

Multivariate linear regression and logistic models were also performed with two categorised groups of children, above and below  $200 \mu\text{g/l}$  UCI. Children with UIC  $<200 \mu\text{g/l}$  had more rule-break problems ( $\beta= 1.266$ ; 95% CI=-0.092, 2.623;  $p= 0.068$ ) and conduct problems ( $\beta= 1.727$ ; 95% CI=-0.064, 2.608;  $p= 0.062$ ) vs. children with UIC  $\geq 200 \mu\text{g/l}$ . These associations remained statistically significant in the adjusted model  $\mu\text{g/l}$  (Table 4). In the multivariate logistic model, the children with UIC  $<200 \mu\text{g/l}$  had increased risk of T-score  $\geq 60$  for aggressive problems (OR=2.024; 95%CI=1.012, 4.049;  $p=0.046$ ), rule-break problems (OR=2.446; 95%CI=0.994, 6.015;  $p=0.051$ ), external problems (OR=2.360; 95%CI=1.102, 5.058;  $p=0.027$ ) and total problems (OR=1.822; 95%CI=0.955, 3.479;  $p=0.069$ ), vs. children with UIC  $\geq 200 \mu\text{g/l}$ . These associations remained in the adjusted model (Table 5).

## DISCUSSION

This study illustrates the iodine status of 9-11 year-old healthy boys in Granada (south-eastern Spain). Median UIC was  $210 \mu\text{g/l}$  (above  $100 \mu\text{g/l}$ ), only 1.7% had UIC below  $50 \mu\text{g/l}$ , none of the children had goiter, and almost 50% of the households analysed consumed iodised salt. Accordingly with WHO / UNICEF / ICCIDD criteria (17), the only aspect in which the study population failed to meet

## RESULTADOS

---

the recommendations was in the use of iodised salt, and therefore no severe consequences of this shortcoming are to be presumed. However, our analysis did reveal some associations that merit further discussion.

The results obtained show there is a relationship between individual UIC and neuropsychological and behavioural functioning. Thus, the children with UIC above 200 µg/l had better cognitive and behavioural functioning scores than those in the reference group (UIC 100-199 µg/l), while those with UIC below 100 µg/l scored much worse in behavioural functioning. That is, the children with UIC above 200 µg/l had a better immediate verbal memory ability, measured by the TAVECI test, with a better retention of a number of words for a short period of time, thus facilitating the learning process and the development of skills such as reading and writing (44). In addition, the children with UIC  $\geq 300$  µg/l had a better abstract reasoning ability and a higher IQ score ( $\beta = 7.40$ , 95%CI=0.424, 14.394;  $p=0.03$ ;  $\beta = 1.42$ , 95%CI=-0.087, 2.937;  $p=0.06$ , respectively). These results suggest that children with a higher UIC are better able to reason/argue and solve problems by incorporating new information without relying on an explicit base of declarative knowledge (30), and moreover they present a better general intelligence. In our analysis, the IQ score was the sum of the verbal and abstract reasoning scores (30) and therefore a higher IQ indicates a significant improvement in the capabilities of expression and verbal comprehension.

When the study population was stratified into two or four groups, in accordance with proposals by the WHO and UNICEF (17), the children in the lower UIC group achieved clearly lower scores. Interestingly, the group of children with the lowest UIC (42 boys, 17.5%; UIC <100 µg/l), showed lower scores for several abilities, but none of the scores were statistically significant, compared to the intermediate-level groups. The failure to find more significant associations between “insufficient” UIC and cognitive functions may indicate that iodine deficiency is not sufficiently pronounced to affect some concrete intellectual variables (language, memory, visual-perception, abstract reasoning etc.). However, in view of the small number of boys in this situation, firm conclusions in this respect cannot yet be drawn.

## RESULTADOS

---

A measure of the psychopathology process is provided by the total scores obtained for the different scales regarding diverse aspects of behavioural, emotional and social functioning (39). Compared with the reference group, the children with UIC  $<100 \mu\text{g/l}$  presented greater attention and anxiety problems and an increased risk of suffering somatic problems. Anxiety and somatic complaint problems are classed as internalising problems, together with depression, schizoid and withdrawn symptoms (46). Moreover, children with UIC  $<200 \mu\text{g/l}$  had more external and total problems than those with UIC  $\geq 200 \mu\text{g/l}$ . Taken together, these results indicate both general and specific processes in the development of early externalising and internalising problems, suggesting that children with insufficient iodine intake seem to be at greater risk of developing psychological disorders.

The children with UIC 200-299  $\mu\text{g/l}$  had a decreased risk of subclinical rule-breaking, while those with UIC  $>300 \mu\text{g/l}$  were less likely to present aggressive and conduct problems. The latter fall within the group described as externalising problems (aggression, psychomotor agitation, disobedience and delinquent behaviour) (45).

Our observations are consistent with previous studies. A large series of investigations conducted in areas with moderate ID have demonstrated the presence of deficits in the psychoneuromotor and behaviour development of children who are clinically euthyroid (26). The findings include low visual-motor performances, deficiencies in motor skills and perceptual ability and low IQ (4, 6, 8, 12, 26), as well as the development of hyperactivity disorder (ADHD) (10), attention deficit (9,11) and symptoms of anxiety-depression (9). For example, Muela *et al.*, (7) showed that children with UIC below  $100 \mu\text{g/l}$  had a lower IQ and more disruptive behaviour than those with UIC above  $100 \mu\text{g/l}$  (7); moreover, Zimmermann *et al.*, (5) reported that iodine treatment significantly improved performance in abstract reasoning and processing speed abilities in moderately iodine-deficient schoolchildren.

According to our own data, the children with UIC above  $300 \mu\text{g/l}$  (one third of the study population) presented no adverse effects in relation to behaviour and intellectual capacity, which contrasts with

the WHO warning of the risk of adverse health consequences in individuals with an excess of iodine (17). Corroborating our findings, Zimmermann (47) and Leung (48) suggested that an excess of iodine exposure does not generally produce apparent clinical consequences, although patients with specific risk factors may develop a thyroid dysfunction (48).

This study has several strengths. Our results are an original contribution to the field, as very little has been published previously on the relationship between UIC and cognitive and behavioural functioning in healthy school children, especially in iodine-sufficient areas (7). Moreover, the sample size was relatively large, being comprised of children from a prospective birth cohort followed up over a ten-year interval, with data available for multiple covariates since birth (24, 28). Furthermore, we used a comprehensive battery of neuropsychological tests and behavioural assessments at the age of 9-11 years, a time window that allows a wide range of cognitive and behavioural functions to be examined with sensitive and specific tests.

On the other hand, the study also has limitations, for example concerning the method used to measure the presence of iodine. UIC does not provide direct information on thyroid function, but is a reliable measure of iodine exposure in schoolchildren. Moreover, the effects on cognitive and behavioural abilities observed may have been mediated by other socio-cultural, economic or genetic variables that were not controlled in this study, for instance the dietary intake of iodine reported from questionnaires or exposure to environmental contaminants.

In our opinion, the diet is the principal way of achieving an adequate iodine intake. Dairy products, some breads and seafood, in addition to iodised salt, are the most common iodine-containing foods (48). Taking into account that the consumption of iodised salt in our study population is below WHO recommended levels, and in view of the benefits of a higher intake, our main goal should be to ensure that over 90% of households use iodised salt. Programmes in this respect need to be carefully monitored to ensure an adequate iodine intake is achieved, and should be fully communicated to health authorities and the public (49, 50).

## RESULTADOS

---

In summary, the results of the present study suggest that UIC may be associated with cognitive and behavioural functions. To further quantify the importance of iodine intake for mental and behavioural development in children, longitudinal studies should be conducted to assess its long-term impact on neurobehavioural functioning and to establish the effects of UIC reference values.

### REFERENCES

1. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001; 85:S139-S45.
2. de Souza AS, Fernandes FS, do Carmo MDT. Effects of maternal malnutrition and postnatal nutritional rehabilitation on brain fatty acids, learning, and memory. *Nutr Rev* 2011; 69:132-44.
3. Gunnarsdottir I, Dahl L. Iodine intake in human nutrition: a systematic literature review. *Food & Nutr Res* 2012; 56.
4. Benton D. Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood. *Eur J Nutr* 2008; 47:38-50.
5. Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:108-14.
6. Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2013; 5:1384-1416.
7. Martínez JAM, León AG, Barahona RT, Fernández PS, Escofet FS. Efectos de la deficiencia de yodo sobre variables intelectuales en una población infantil. *Psicothema* 2008; 20:279-84.
8. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr* 2003; 1473S-76S.
9. Hermann D, Hewer W, Lederbogen F. Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area. *J Psychiatr Neurosci* 2004; 29:444.

10. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, Castagna MG, Mattina F, Violi M, a Crisà A, *et al.*, Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6054-60.
11. Rovet JF, Hepworth S. Attention problems in adolescents with congenital hypothyroidism: a multicomponential analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:734-44.
12. Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martinez JA, Rojo-Martinez G, García-Fuentes E, Garriga MJ, García AL, Soriguer F. Intelligence quotient and iodine intake: A cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3851-57.
13. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 2012; 142:744-50.
14. Iodine status worldwide. de Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H, editors. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva: World Health Organization, 2004.
15. Donnay S, Vila L. Eradication of iodine deficiency in Spain. Close, but not there yet. *Endocrinol Nutr* 2012; 59: 471-73.
16. Arena J, Empananza JI. Study of iodine intake in children from 6 months to three years-old in Guipúzcoa. *An Pediatr (Barc.)* 2012; 76:65-8.
17. World Health Organization, UNICEF, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. In: *A guide for Programme Managers*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2007.

18. Santiago P. Capacidad intelectual y yodo en la dieta. Evidencias clínicas y epidemiológicas. *Endocrinol Nutr* 2008; 55:20-6.
19. Vila L, Donnay S, Iglesias T, Soriguer F, Tortosa F, Torrejón S, Alcázar J, Tapias MJ, Torres Y, Puig-Domingo M. Evaluación de los hábitos alimentarios relacionados con la ingesta de yodo, el estado nutricional de yodo y disfunción tiroidea en cuatro poblaciones no seleccionadas (proyecto Tirobus). *Endocrinol Nutr* 2010; 57:407-13.
20. Soriguer F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, Goday A, Bosh-Comas A, Bordiú E, Calle A, Carmena R *et al.*, Iodine intake in the adult population. Di@ bet. es study. *Clin Nutr* 2012; 31:882-88.
21. Arrizabalaga JJ, Larrañaga N, Espada M, Amiano P, Bidaurrazaga J, Latorre K, Gorostiza E. Changes in iodine nutrition status in schoolchildren from the Basque Country. *Endocrinol Nutr* 2012; 59:474-84.
22. Díaz-Cadorniga FJ, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr* 2004; 51:2-13.
23. Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Antonangeli L, Rago T, Chiovato L, Bargagna S, Bertucelli B, Ferretti G, Sbrana B, Marcheschi M, Vitti P. Mild iodine deficiency during fetal/neonatal life and neuropsychological impairment in Tuscany. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:57-72.
24. Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago P, López-Espinosa MJ, Arrebola JP, Olea N. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:901-09.



## RESULTADOS

---

25. Correia N, Mullally S, Cooke G, Kyaw Tun T, Phelan N, Feeney J, Fitzgibbon M, Boran G, O'Mara S, Gibney J. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3789-97.
26. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid* 2001; 11:437-47.
27. Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, Olea N, Rebagliato M, Tardón A, Torrent M, *et al.*, Cohort profile: the INMA—infancia y medio ambiente—(environment and childhood) project. *Int J Epidemiol* 2012; 41:930-40.
28. Fernández MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernández JM, Cruz M, Olea-Serrano MF, Olea N. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias. A nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007; 115:8-14.
29. Espada M, Marzana I, Unceta M. Evaluación de un procedimiento para la determinación de yodo en orina por cromatografía líquida de alta resolución. *Química Clínica* 2000; 19:380-3.
30. Kaufman AS, Kaufman NL. In Kaufman Brief Intelligence Test (K.BIT) Manual. Spanish Adaptation: Cordero A, Calonge I. 2000 Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 1997.
31. Conners CK. In Conners' continuous performance test computer program: User's manual. Toronto, ON: Multi-Health Systems, 1995.
32. Benedet MJ, Alexandre MA, Pamos A. In TAVECI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, Infantil. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 2001.

## RESULTADOS

---

33. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual & Motor Skills* 1958 8 271-276.
34. Wechsler D. In *Escala de inteligencia de Wechsler para Niños-IV (WISC-IV)*. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 2007.
35. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol* 2013; 64:135-68.
36. Benton AL, Hamsher K. In *Multilingual Aphasia Examination*. 2nd ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa, 1989.
37. Golden CJ. In *Stroop, Test de Colores y Palabras*. 4ª ed. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 2005.
38. Donders FC. On the speed of mental processes. *Acta Psychologica* 1969;30:412-31.
39. Achenbach TM, Rescorla LA. *Manual of the ASEBA school-age forms and profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families, 2001.
40. Wechsler D. In *Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III)*. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 1999.
41. Jacobson JL, Jacobson SW. Methodological issues in research on developmental exposure to neurotoxic agents. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27:395-406.
42. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79:340-49.

## RESULTADOS

---

43. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989; 129:125-37.
44. Salvador JC. Memoria verbal en niños de 4 a 6 años de edad y su relación con el desarrollo de habilidades escolares. *EduPsykhé*, 2012; 11:3-19.
45. Kovacs M, Devlin B. Internalizing disorders in childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39:47-63.
46. Achenbach TM, McConaughy SH. Taxonomy of internalizing disorders of childhood and adolescence. W.M. Reynolds (Ed.), *Internalizing disorders in children and adolescents*, John Wiley & Sons, NY 1992; 19–60.
47. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:840-4.
48. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:136-42.
49. World Health Organization. Salt as a vehicle for fortification: report of a WHO expert consultation. Geneva: WHO, 2008.
50. Zimmermann MB. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. *Endocr Pract.* 2013; 19:839-46.

### **Acknowledgements**

The authors are grateful to Glenn Harding for editorial assistance. The results would not have been achieved without the selfless collaboration of the study participants, paediatricians and the Monitoring and Early Stimulation Unit (USEP) of the San Cecilio University Hospital (Granada, Spain).

### **Authors' contributions to the manuscript**

The authors' responsibilities were as follows: RPL, NO and MFF conceived the study and established its design and aims; RPL, OOH, IC, CDA, RR, FAC and FCQ performed the systematic review and data extraction; RPL performed the analysis; RPL, NO and MFF interpreted the results and drafted the manuscript; RPL had primary responsibility for the final content. All authors have read and approved the final manuscript. None of the authors has a conflict of interest.

## RESULTADOS

Table 1. Distribution of urinary iodine concentration (UIC) ( $\mu\text{g/l}$ ) by characteristics of the study population, in children aged 9-11 years ( $n=240$ ).

Variables	Sample		UIC ( $\mu\text{g/l}$ )					p-value <sup>1</sup>			
	n	%	Mean	SD	Median	Min	Max		Median	P25	P75
<b>Child variables</b>											
Age (years)	240	-	9.8	0.3	9.8	9.0	11.2	-	-	-	0.738
TSH ( $\mu\text{IU/mL}$ )	160	-	3.3	1.5	3.2	0.0	8.6	-	-	-	0.078
FT4 ( $\text{ng/dL}$ )	143	-	1.2	0.1	1.2	1.0	2.8	-	-	-	0.698
UIC ( $\mu\text{g/l}$ )	240	-	259.9	200.8	210.0	45	1222	-	-	-	-
<100	42	17.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100-199	69	28.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200-299	59	24.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\geq 300$	70	29.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI <sup>1</sup> ( $\text{Kg/m}^2$ )	240	-	19.1	3.42	18.4	13.1	29.6	-	-	-	<b>0.001</b>
$\leq 21.25$	177	-	-	-	-	-	-	204.0	119.5	312.5	<b>0.053</b>
$> 21.25$	62	-	-	-	-	-	-	249.5	161.7	344.7	
Area of residence											
Urban	57	23.8	-	-	-	-	-	210.0	128.5	306.0	0.768
Semi-urban	136	56.9	-	-	-	-	-	223.5	130.2	342.0	
Rural	46	19.2	-	-	-	-	-	202.6	125.7	296.7	
Type of salt*											
Iodised salt	122	50.8	-	-	-	-	-	246.5	121.0	373.5	<b>0.042</b>
Non-fortified salt	57	49.2	-	-	-	-	-	175.0	113.0	277.0	
<b>Maternal variables</b>											
Age (years)	238	-	39.7	4.8	40.0	25	54	-	-	-	0.111
Verbal reasoning <sup>2</sup>	240	-	14.8	4.6	14.0	3	29	-	-	-	<b>0.046</b>
Breastfeeding											
Yes	207	86.3	-	-	-	-	-	207.0	122.0	337.0	0.404
No	33	13.8	-	-	-	-	-	227.0	177.5	319.5	
Smoking during pregnancy <sup>3</sup>											
Yes	45	28.8	-	-	-	-	-	226.0	157.0	292.0	0.423
No	195	81.3	-	-	-	-	-	208.0	121.0	337.0	
Thyroid disease											
Yes	17	7.1	-	-	-	-	-	174.0	111.5	354.5	0.609
No	223	92.9	-	-	-	-	-	216.0	129.0	324.0	
Education level											
University	54	22.5	-	-	-	-	-	240.0	148.5	328.0	0.308
Secondary school	78	32.5	-	-	-	-	-	224.0	149.2	344.7	
Up to primary	107	44.6	-	-	-	-	-	197.0	104.0	304.0	
<b>Paternal variables</b>											
Age (years)	232	-	42.1	5.2	42.0	28	61	-	-	-	0.384
Verbal reasoning	100	-	15.8	5.2	15.0	2	32	-	-	-	0.689
Thyroid disease											
Yes	3	1.3	-	-	-	-	-	167.0	123.0	532.0	0.967
No	237	98.8	-	-	-	-	-	210.0	128.5	324.5	
Education level											
University	49	20.7	-	-	-	-	-	254.0	156.0	317.0	0.271
Secondary school	83	35.0	-	-	-	-	-	227.0	139.0	337.0	
Up to primary	105	44.3	-	-	-	-	-	193.0	107.5	336.0	

<sup>1</sup>p-value: Value of statistical significance reached in hypothesis testing (Mann-Whitney test for breastfeeding, smoking during pregnancy, thyroid disease and iodised salt, and Kruskal-Wallis test for area of residence, maternal and paternal education), and bivariate analysis with continuous variable.

SD = Standard Deviation; Ministry =Minimum; Max =Maximum. P25: 25th percentile; P75: 75th percentile of the distribution observed; Parent's age at follow up.<sup>1</sup>BMI categorised according to enKid study; <sup>2</sup> Verbal reasoning, measured by Similarities subtest of WAIS-III; <sup>3</sup> Mother's habit;

## RESULTADOS

Table 2. The children's scores in the neuropsychological test (n=240).

<b>Cognitive functions<sup>1</sup></b>	<b>Test</b>	<b>n</b>	<b>Mean</b>	<b>Median</b>	<b>SD</b>	<b>Range</b>
General cognitive	K-BIT (IQ) <sup>2</sup>	240	217.1	218.0	20.9	121-271
Verbal expression and comprehension	K-BIT Full verbal <sup>2</sup>	240	51.0	52.0	5.4	32-73
Sustained attention	CPT					
	Correct detection <sup>2</sup>	226	63.6	65.0	5.6	35-70
	Commission errors <sup>3</sup>	226	9.5	7.0	11.8	0-110
	Omissions <sup>3</sup>	226	6.4	5.0	5.6	0-35
	Attention Index <sup>2</sup>	226	0.6	0.6	0.2	-0.4-1.0
Verbal memory	TAVECI					
	Immediate Recall <sup>2</sup>	240	50.2	50.0	8.5	29-71
	Short Term Recall <sup>2</sup>	240	10.8	11.0	2.3	4-15
	Long Term Recall <sup>2</sup>	240	11.3	11.5	2.4	4-15
Visoconstructive integration	TMT-A time (secs.) <sup>3</sup>	240	28.8	27.0	10.6	9-86
Processing speed	WISC-IV - VP <sup>2</sup>	240	98.0	99.0	11.3	70-130
Working memory	WISC-IV Letter-Number Sequencing <sup>2</sup>	240	17.3	17.0	2.7	10-25
Abstract reasoning	K-BIT - Matrix <sup>2</sup>	240	30.9	31.0	4.5	21-44
Verbal fluency	FAS <sup>2</sup>	238	16.7	16.0	4.3	6-28
Impulsivity/Inhibition	STROOP Interference <sup>2</sup>	239	2.2	1.7	5.2	-11.3- 20.8
	GO NO GO					
	Hit rate <sup>2</sup>	227	0.9	1.0	0.0	0.5-1.0
	False-alarm rate <sup>3</sup>	227	0.0	0.0	0.0	0.0-0.3
Shifting	TMT-B time (secs.) <sup>3</sup>	240	59.7	52.5	27.0	24-216
<b>Behavioural functions</b>	<b>CBCL</b>					
Syndrome scales (T-score) <sup>4</sup>	Internalising problems	235	56.2	57.0	8.2	34-76
	Externalising problems	235	51.0	51.0	9.1	33-74
	Attention problems	235	55.2	53.0	5.9	50-75
	Social problems	235	54.0	53.0	4.7	50-73
	Thought problems	235	54.3	53.0	5.7	50-74
	Total problems	235	53.0	53.0	8.3	36-73
DSM-oriented scales (T-score) <sup>4</sup>	Affective problems	235	56.0	56.0	6.1	50-75
	Anxiety problems	235	58.7	55.0	7.3	50-75
	Somatic problems	235	55.6	57.0	6.3	50-83
	ADHD problems	235	54.5	51.0	5.9	50-77
	Oppositional defiant	235	54.9	52.0	4.8	50-73
	Conduct problems	235	53.7	51.0	5.2	50-76

SD= Standard Deviation

<sup>1</sup>In cognitive function test direct scores were chosen for the analysis.

<sup>2</sup>A higher score indicates greater cognitive function

<sup>3</sup>A higher score indicates worse cognitive function

<sup>4</sup>A higher score indicates worse psychological functioning

## RESULTADOS

Table 3. Relation between urinary iodine concentration ( $\mu\text{g/L}$ ) and scores for neuropsychological tests for the INMA- Granada cohort (n=240)<sup>1</sup>.

Cognitive functions <sup>2</sup>	Urinary iodine concentration ( $\mu\text{g/l}$ )									
	Deficiency (<100)			Normal (100-199)	Above normal (200-299)			Excess ( $\geq 300$ )		
	$\beta$	ES	p	Ref.	$\beta$	ES	p	$\beta$	ES	p
<b>Intelligence quotient<sup>3</sup></b>	-0.02	4.07	0.99	-	5.27	3.67	0.15	7.40	3.54	<b>0.03</b>
<b>Verbal expression and comprehension<sup>3</sup></b>	-0.43	1.08	0.68	-	0.44	0.97	0.65	1.14	0.94	0.22
<b>Attention index<sup>3</sup></b>	-0.00	0.04	0.96	-	0.01	0.04	0.76	0.00	0.04	0.90
<b>Immediate verbal recall<sup>3</sup></b>	-0.13	0.33	0.68	-	0.78	0.30	<b>0.01</b>	0.16	0.29	0.58
<b>Visoconstructive integration<sup>4</sup></b>	-1.28	2.11	0.54	-	-1.60	1.90	0.40	-1.25	1.83	0.49
<b>Processing speed index<sup>3</sup></b>	-1.50	2.25	0.50	-	-0.95	2.03	0.64	-0.93	1.96	0.63
<b>Executive function</b>										
Working memory <sup>3</sup>	-0.55	0.54	0.31	-	-0.37	0.49	0.44	-0.55	0.47	0.24
Abstract reasoning <sup>3</sup>	-0.13	0.88	0.88	-	1.09	0.79	0.16	1.42	0.76	<b>0.06</b>
Verbal fluency <sup>3</sup>	-0.03	0.85	0.97	-	0.55	0.77	0.47	0.59	0.74	0.42
Cognitive inhibition <sup>3,5</sup>	-0.58	1.04	0.57	-	-0.76	0.93	0.41	-0.19	0.90	0.82
Motor inhibition <sup>3,6</sup>	-0.01	0.00	0.10	-	-0.00	0.00	0.84	0.00	0.00	0.81
Shifting <sup>4</sup>	-5.09	5.38	0.34	-	-4.49	4.86	0.35	-2.73	4.68	0.56

<sup>1</sup> Linear regression model adjusted by age and BMI ( $\text{Kg/m}^2$ ) of children and smoking habits of the mother during pregnancy.

$\beta$ , linear regression coefficient; ES, standard error; \*(reference group = adequate levels of urinary iodine).

<sup>2</sup> We show the most relevant abilities measured. For all tests, direct scores were used in the analysis.

<sup>3</sup> A higher score indicates better cognitive function

<sup>4</sup> A higher score indicates worse cognitive function

<sup>5</sup> Cognitive inhibition measured by interference score.

<sup>6</sup> Motor inhibition measured by hit rate.

## RESULTADOS

Table 4. Relation between urinary iodine levels ( $\mu\text{g/L}$ ) and scores for the neuropsychological tests and mean CBCL subscale T-scores for the INMA-Granada cohort (n=240) <sup>1</sup>.

Variables	Non-adjusted model				Adjusted model			
	Deficiency and normal (<200)				Deficiency and normal (<200)			
	$\beta$	ES	OR	CI (95%)	$\beta$	ES	OR	CI (95%)
<b>Cognitive functions<sup>2</sup></b>								
IQ	-5.860	2.69*	0.900	0.476-1.702	-6.053	2.69*	0.929	0.487-1.774
Abstract reasoning	-1.324	0.57*	1.635	0.908-2.944	-1.218	0.58*	1.631	0.895-2.974
Immediate verbal recall	-0.441	0.22*	1.308	0.731-2.341	-0.467	0.22*	1.329	0.734-2.408
<b>Behavioural functions<sup>3</sup></b>								
Rule-breaking	1.266	0.68	2.051	0.994-6.015	1.205	0.697	2.560*	1.000-6.555
Aggressive	1.030	0.71	2.024	1.012-4.049	1.093	0.71	2.770*	1.095-4.709
Externalising problems	1.761	1.19	2.360	1.102-5.058	1.823	1.20	2.976*	1.079-5.233

<sup>1</sup>The model of neuropsychological test results and UIC was adjusted for the child's age (years), body mass index [BMI ( $\text{Kg/m}^2$ )] and maternal smoking during pregnancy. In the model of behavioural test results and UIC, another covariate was added, namely, the child's IQ score. Only the test variables found to be statistically significant in the analyses are shown.

\*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ ;  $\beta$ , linear regression coefficient; ES, standard error; OR, Odds ratio; CI, confidence interval (95%).

\*(reference group = above and excess of normal levels of urinary iodine;  $\geq 200 \mu\text{g/L}$ ).

<sup>2</sup> In cognitive functions, higher scores indicate better abilities;

<sup>3</sup> In behavioural functions, higher scores means worse behaviour.



Table 5. Relation between urinary iodine levels ( $\mu\text{g/l}$ ) and mean CBCL subscale T-scores for the INMA-Granada cohort ( $n=240$ )<sup>1</sup>.

Behavioural functions <sup>2</sup>	Urinary iodine concentration ( $\mu\text{g/l}$ )										
	Clinical (%)	Deficiency (<100)			Normal (100-199)	Above normal (200-299)			Excess ( $\geq 300$ )		
		$\beta$	ES	p		Ref.	$\beta$	ES	p	$\beta$	ES
<b>Syndrome scales</b>											
Internalising problems	32	1.34	1.63	0.41	-	-0.45	1.48	0.75	0.82	1.43	0.56
Externalising problems	14	-0.34	1.79	0.84	-	-2.05	1.63	0.21	-1.83	1.58	0.24
Attention problems	20	1.95	1.15	<b>0.09</b>	-	-0.45	1.05	0.66	0.35	1.01	0.72
Rule-break problems	10	-0.06	1.04	0.95	-	-1.58	0.94	<b>0.09</b>	-1.05	0.91	0.24
Aggressive problems	17	-1.06	1.07	0.32	-	-1.54	0.97	0.11	-1.58	0.93	<b>0.09</b>
Total problems	20	0.81	1.64	0.62	-	-1.85	1.49	0.21	-1.57	1.43	0.27
<b>DSM-IV scales</b>											
Affective problems	7	-0.37	1.19	0.75	-	-0.09	1.08	0.92	-0.61	.04	0.55
Anxiety problems	19	2.50	1.45	<b>0.08</b>	-	-0.30	1.31	0.81	0.22	1.27	0.86
Somatic problems	5	0.05	1.26	0.96	-	-1.02	1.14	0.37	0.65	1.10	0.55
ADHD problems	8	1.37	1.17	0.24	-	-0.83	1.06	0.43	-0.54	1.02	0.59
Oppositional defiant	5	0.12	0.95	0.89	-	-1.01	0.86	0.24	-0.69	0.83	0.40
Conduct problems	4	-0.67	1.03	0.51	-	-1.39	0.93	0.13	-1.75	0.90	<b>0.05</b>

<sup>1</sup>Linear regression model adjusted by age, BMI, Intelligence quotient of children, and smoking habits of the mother during pregnancy.  $\beta$ , linear regression coefficient; ES, standard error; \*(reference group = adequate levels of urinary iodine).

<sup>2</sup>We only show main variables from the test, some of which were significant in the analyses. In all tests, higher score indicates worse behavioural function.

***2. Thyroid status and its association with  
cognitive functioning in healthy boys at 10  
years of age***

(Estado tiroideo y su asociación con el funcionamiento  
cognitivo en niños sanos a los 10 años de edad)

# Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age

R Pérez-Lobato<sup>1</sup>, R Ramos<sup>1</sup>, J P Arrebola<sup>1,2</sup>, I Calvente<sup>1</sup>, O Ocón-Hernández<sup>3</sup>, C Dávila-Arias<sup>1</sup>, M Pérez-García<sup>4</sup>, N Olea<sup>1,5</sup> and M F Fernández<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Unit Research Support of the San Cecilio University Hospital, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS-Granada, University of Granada, 18071 Granada, Spain, <sup>2</sup>Oncology Unit, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain, <sup>3</sup>Department of Gynecology, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, San Cecilio University Hospital, University of Granada, 18071 Granada, Spain, <sup>4</sup>Department of Clinical Psychology, University of Granada, San Cecilio University Hospital, Institute of Neuroscience F. Oloriz, 18071 Granada, Spain and <sup>5</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Granada, Spain

Correspondence should be addressed to M F Fernández  
Email: marieta@ugr.es

## Abstract

**Objective:** Thyroid hormones (THs) are crucial for the correct maturation of the CNS and the neurodevelopment of the child. We aimed to investigate the association of TSH and free thyroxine (FT<sub>4</sub>) levels with cognitive functioning in children from the INMA-Granada cohort studied during their follow-up at the age of 9–11 years.

**Design:** We evaluated 300 children from the original cohort, which comprised 668 eligible mother–son pairs recruited at birth from 2000 to 2002 in Granada (Spain).

**Methods:** FT<sub>4</sub> and TSH concentrations were measured, and cognitive development was assessed using neuropsychological tests (n=187). Children with chronic disease related to thyroid function and/or cognitive development were excluded.

**Results:** Median TSH and FT<sub>4</sub> levels were 3.1 mIU/ml and 1.2 ng/dl respectively. In multivariable regression analyses adjusted for maternal and child characteristics, children with TSH levels in the top tertile had worse verbal comprehension and immediate and long-term recall. Children with FT<sub>4</sub> levels in the top tertile had better attention and lower impulsivity and were at a lower risk of scoring below the 20th percentile in intelligence quotient (OR 0.24; 95% CI 0.08–0.74; P 0.013) and in abstract reasoning ability (OR 0.28; 95% CI 0.09–0.88; P 0.029).

**Conclusion:** Our findings indicate that circulating THs and TSH may in the top tertile have an impact on cognitive functions; thus, higher TSH slightly but significantly increased the risk of a lower score in certain neuropsychological tests.

European Journal of  
Endocrinology  
(2015) 172, 129–139

## Introduction

Thyroid hormones (THs) mediate the normal development of the brain, regulating neuronal cytoarchitecture and growth (1), myelinogenesis (2), synapse formation, and the production of neurotransmitter systems. These processes are highly sensitive to TH deficiency, and the damage caused by TH deprivation can be irreversible (2). The extent of damage depends on the magnitude and duration of the deficiency and the development period

in which it occurs (3). The consequences of severe hormone deficiency include a lower intelligence quotient (IQ) and impaired neuromotor, visuospatial, memory, verbal, and attention skills (4, 5, 6). A lesser degree of the same cognitive deficits have also been observed in cases of mild iodine deficiency (7, 8, 9, 10). Although the mechanisms by which THs affect neurological structures are not yet well known, some authors have proposed that they act predominantly on the hippocampus, prefrontal cortex, caudate nucleus, and auditory

pathways, affecting memory, attention, and language functions (4, 11).

Few studies have addressed the association between mild-to-moderate alterations of thyroid function in children and their subsequent neuropsychological functioning (6, 10), and there are almost no studies investigating the neurodevelopment of healthy children with TH or thyrotropin (TSH) levels that only slightly differ from the 'normal' range, except for two studies from the Spanish Environment and Childhood 'Infancia y Medio Ambiente (Childhood and Environment) (INMA)' mother-child cohort study (4, 8).

Our working hypothesis was that neurodevelopment is an ongoing process of acquiring skills and capabilities that are not consolidated until the age of 18 years (12), and that each period during childhood is associated with the development of specific abilities. The aim of this study was to investigate the association of TSH and free thyroxine (FT<sub>4</sub>) levels with cognitive function in children from the INMA-Granada cohort at their follow-up at 9–11 years of age.

## Materials and methods

### Study population

The INMA Project is a multicentre Spanish population-based study of a mother-child cohort designed to assess the effect of prenatal environmental exposure and diet on growth, development, and health from early fetal life until adolescence (13). From 2000 to 2002, 668 eligible mother-son pairs registered at the San Cecilio University Hospital were enrolled after delivery, establishing the INMA-Granada cohort, which also served to assess the prevalence of urogenital malformations (cryptorchidism and hypospadias). The inclusion and exclusion criteria were published previously (14). The follow-up of the children at the age of 9–11 years (during the period of 2010–2012) included interviews with the parents, assessment of the growth and neuropsychological status of the children, and biological sample collections (blood and urine). All families in the INMA-Granada cohort were contacted and invited to participate. This study was approved by the Ethics Committee of San Cecilio University Hospital and signed informed consent was obtained from the participants' families.

### Neuropsychological measures

Evaluation of neurodevelopment was assessed using a comprehensive neuropsychological battery of tests at the

Monitoring and Early Stimulation Unit of the hospital by a neuropsychologist trained to administer the tests and interpret scores for specific neuropsychological domains.

i) General cognitive intelligence: assessed with the Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT) (15), in which the composite IQ is based on verbal and non-verbal scale scores.

ii) Language: evaluated with the verbal scale of the K-BIT (15), which includes two subtests: i) verbal knowledge, which measures receptive vocabulary with a task in which the child names graphically displayed objects and ii) general knowledge, and riddles, which measures expressive reasoning with a task in which children must deduce words based on a definition of the word and some of the letters it contains.

iii) Attention: assessed with the continuous performance test (CPT) (16), which measures sustained and selective attention and impulsivity with a task in which the child responds by pressing any key on the keyboard, as quickly as possible, each time the letter 'A' appears in yellow ('go' condition). The main dependent variables are: hits (press any key in 'go' condition), commission errors (press any key in 'no go' condition), omission errors (no key pressed in 'go' condition), and attention index.

iv) Verbal memory: evaluated with the Complutense-Spain Madrid verbal learning test (TAVECI) (17), which assesses different memory and learning processes, including immediate recall, short- and long-term recall, and recognition. The test involves the examiner reading a list of 15 words five times, with the child stating the words recalled after each time and then after intervals of 10 and 20 min.

v) Visual-motor coordination: assessed using part A of the trail making test (TMT) (18). The task involves connecting consecutive numbers in an alternating sequence as quickly as possible. The main dependent variable is time (s).

vi) Processing speed: measured by the sum of the results of two subtests (symbol search and coding) from the Wechsler Intelligence Scales for Children-Quarter Edition (WISC-IV) (19). The first task is to identify, as quickly as possible, whether or not figures are included in a series of figures. In the second task, the child fills in spaces under numbers with corresponding symbols following an established model. Both tasks must be completed within a maximum of 2 min.

vii) Executive function: divided into four components: updating, inhibition, shifting, and abstract reasoning (20).

i) Updating measurements: with two components: a) Working memory: assessed using the letter– number sequencing subtest from the WISC-IV (Spanish version), in which the child listens to and then repeats a mixed set of numbers and letters, first saying the numbers in order from the lowest to the highest and then the letters in alphabetic order (19) and b) verbal fluency: assessed using the categorical verbal fluency test (FAS), in which children are instructed to say as many names of animals as they know during 1 min. No grammatical variations or repetitions are counted. The number of animals correctly named is the dependent variable (21).

ii) Inhibition: with two components: a) the Spanish children’s version of the Stroop Color and Word Test (STROOP) (22), which measures cognition inhibition with a procedure in which the child is asked to name colored words (condition 1), read color-words printed in black ink (condition 2), and name the color of the words, which are printed in colors that conflict with their meaning, e.g. the word ‘blue’ appears in red ink (condition 3, inhibition). The dependent variable was the interference score, calculated from the results for the three conditions using a specific formula and b) the go/no-go task (23), which measures motor inhibition with a task in which the child responds to certain stimuli presented on the computer screen while inhibiting the response to distracter stimuli, with hit and false- alarm rates being the main dependent variables.

iii) Shifting: measured by part B of the TMT (18). The task involves connecting consecutive numbers and letters in an alternating sequence as quickly as possible, with time (s) being the main dependent variable.

iv) Abstract reasoning (matrix analogies test): measured with the non-verbal scale of the K-BIT (15), a multiple-choice test that presents stimuli in a matrix format. The child selects a picture or abstract design that best completes a visual pattern following a visual analogy. The dependent variable is the number of correct responses.

**Thyroid function**

Thyroid function was assessed by measuring the concentration of TSH and FT<sub>4</sub> in serum samples by

chemiluminescence assay (Ececsys System, Roche Diagnostics). The limit of detection (LD) was 0.005 mIU/ml for TSH and 0.023 ng/dl for FT<sub>4</sub>. The reference range criteria proposed for children (6–11 years) by the Manual of Reference Intervals for children and Adults – <http://www.katrangilab.org/UploadFolder/Files/Thyroid%20Reference%20data%20Roche.pdf> – are 0.60–4.84 mIU/ml for TSH and 0.97–1.67 ng/dl for FT<sub>4</sub>. The pediatrician examined the thyroid of each child, finding no palpable gland and confirming the absence of a thyroid disorder in all cases.

**Covariates**

Information on parental socio-demographic characteristics, smoking during pregnancy, breastfeeding, and children’s age, weight, and height at 9–11 years was gathered at the follow-up visit. The children’s place of residence was classified as urban (city of Granada, 236 000 inhabitants), sub-urban (towns of 020 000 inhabitants in city residential belt), or rural (< 20 000 inhabitants). We estimated the general cognitive ability of parents by assessing their verbal reasoning ability using the Similarities subtest of the Weschler Adult Intelligence-Third Edition (WAIS-III) (24).

Three hundred families (44.9% participation rate) gave their written informed consent for this follow-up. Out of these 300 children, 18 were excluded because of the presence of chronic disease related to thyroid function and/or cognitive development, including diabetes (n=1), hyperthyroidism (n=1), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (n=7), language disorder (n=1), Asperger syndrome (n=2), Noonan syndrome (n=1), Tourette syndrome with ADHD (n=1), Charcot–Marie–Tooth syndrome with ADHD (n=1), cerebral palsy (n=1), Spina Bifida (n=1), and brain tumor surgery (n=1). Only 187 of the 300 families (62.3%) agreed to the drawing of a blood sample from their child. Finally, data on thyroid hormone concentrations, neuropsychological tests, and covariates were available for 176 out of 300 (58.7%) subjects.

**Statistical analysis**

We performed a descriptive analysis of the characteristics of children and their parents. The relationship between quantitative variables was studied using the Spearman’s correlation test, and the association between quantitative and categorical variables using the Mann–Whitney U test. The Kruskal–Wallis test, followed by Dunn’s post hoc test, was also performed. The relationship between groups of categorical variables was explored using the  $\chi^2$  test.

Table 1 Characteristics of the study population (I).

	n	Mean	s.d.	Median	Min	Max
<b>Child variables</b>						
Age (years)	176	9.8	0.3	9.7	9.0	11.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	176	18.7	3.5	18.0	13	29
TSH (mIU/ml)	176	3.3	1.5	3.1	0.0	8.6
FT <sub>4</sub> (ng/dl)	155	1.2	0.1	1.2	1.0	2.8
<b>Maternal variables</b>						
Age (years)	176	39.9	4.8	40.0	27	54
Verbal reasoning <sup>a</sup>	153	14.8	4.9	14.0	3	29
<b>Paternal variables</b>						
Age (years)	175	42.2	5.1	42.0	28	61
Verbal reasoning <sup>a</sup>	82	16.3	4.9	17.0	2	32

Min, minimum; Max, maximum. Parent's age at follow-up.  
<sup>a</sup>Verbal reasoning, measured by similarities subtest of WAIS-III.

The association of FT<sub>4</sub> and TSH hormone levels with neuropsychological test scores was studied using linear and logistic regression models. TSH and FT<sub>4</sub> levels were categorized in tertiles.

Neuropsychological test results were analyzed as continuous variables based on the raw scores, because standardized scores for the Spanish child population were not available for all tests. In addition, logistic regression models were constructed to estimate the risk of obtaining scores above the 80th percentile (test: TMTA and TMTB) or below the 20th percentile (other tests) as a function of hormone levels. These percentiles were selected to enhance the detection of low or subclinical performance, as proposed by Jacobson & Jacobson (25).

In the linear and logistic regression models, we calculated unadjusted and adjusted coefficients. Linear regression models included child's age (years), BMI (kg/m<sup>2</sup>), the mother's education (higher education/Secondary up to primary), and smoking during pregnancy. The logistic regression models included child's age and smoking during pregnancy.

The potential influence of boys with TSH and FT<sub>4</sub> levels outside the reference ranges (n=23, 13%) was assessed by performing a sensitivity analysis in which these children were excluded from the multivariable models.

The significance level was set at P%0.05, following the recommendations of Rothman (26) for the evaluation of exposure–outcome relationships in the public health setting. They argue that application of the Bonferroni's correction in multiple comparisons increases the risk of missing new relationships of potential interest whose importance can be tested more reliably by replication. Data analyses were performed using SPSS v 20.0 (IBM) and R statistical computing environment v3.0.0 (<http://www.r-project.org/>).

## Results

Tables 1 and 2 show the characteristics of the study population. At the follow-up, the median age of children was 9.7 years and their median BMI was 18.0 kg/m<sup>2</sup>, the median age was 40 years for mothers and 42 years for fathers, 22% of mothers and 19% of fathers had higher education, 18% of participating families lived in urban areas, 21% of mothers reported smoking during pregnancy, and 83% had breastfed the children. Median serum TSH and FT<sub>4</sub> levels in the children were 3.1 mIU/ml and 1.2 ng/dl respectively. A negative correlation was observed between TSH and FT<sub>4</sub> levels, although statistical significance was not reached ( $r_s$  ZK0.113, PZ0.163). The FT<sub>4</sub>

Table 2 Characteristics of the study population (II).

	n	%
<b>Area of residence</b>		
Urban	31	17.6
Semi-urban	114	64.8
Rural	31	17.6
<b>Breastfeeding</b>		
Yes	146	83.0
No	30	17.0
<b>Smoking during pregnancy<sup>a</sup></b>		
Yes	36	20.5
No	140	79.5
<b>Maternal education</b>		
University	38	21.6
Secondary school	58	33.0
Up to primary	80	45.5
<b>Paternal education</b>		
University	33	18.8
Secondary school	58	33.0
Up to primary	85	48.3

<sup>a</sup>By mothers.

value was above the upper limit of the reference range (1.67 ng/dl) in one child. The TSH value was above the upper reference range limit (4.84 mIU/ml) in 20 children (20/176, 11%), and the highest value was 8.60 mIU/ml in one child and the TSH value was below the lower limit of the reference range (0.60 mIU/ml) in two children (2/176, 1.1%). None of these children had a diagnosis of thyroid disorder, despite having thyroid hormone levels outside the reference range.

No differences were found in the majority of cognitive functions and paternal characteristics between the children with and without hormone measurements (176 vs 124 subjects). However, differences were found in: short-term recall, measured with the TAVECI test (median (P25, P75) of 11.0 (10.0, 13.0) vs 12.0 (10.0, 13.0),  $P=0.044$  respectively); father's verbal reasoning (16.5 (13.0, 19.0) vs 14.0 (10.0, 18.0),  $P=0.03$  respectively); and area of residence (urban (17.6% vs 35.2% respectively,  $P=0.001$ ))

and semi-urban (64.8% vs 45.1% respectively,  $P=0.001$ )). As reported above, TSH or FT<sub>4</sub> levels were outside reference range limits in 23 children (13%).

Bivariate analyses showed that TSH concentrations were 0.78 mIU/ml higher in children whose mothers smoked during pregnancy than in children of those who did not (95% CI=0.22, 1.33;  $P=0.006$ ) and that FT<sub>4</sub> concentrations were higher in children of mothers with higher cognitive ability, with an increase of 0.007 ng/dl for each additional point on the mother's intelligence test score (95% CI=0.001, 0.014;  $P=0.026$ ). Remaining parent and child variables were not significantly associated with TSH or FT<sub>4</sub> parameters.

Table 3 exhibits the raw cognitive function scores, indicating the main parameters in each test. The mean (s.d., range) raw IQ score of the children was 219.2 (22, 121–276) points and their standardized IQ was 109.0 (12.6, 52–141) points.

Table 3 Children's scores in neuropsychological tests.

Cognitive function <sup>a</sup>	Test	n	Mean	Median	s.d.	Range
General cognitive	K-BIT (IQ) <sup>b</sup>	176	219.2	220.0	22.0	121 to 276
	Verbal expression and comprehension					
Sustained attention	K-BIT					
	Full verbal <sup>b</sup>	176	51.5	52.0	5.0	36 to 64
	CPT					
	Correct detection <sup>b</sup>	171	63.4	64.0	5.4	43 to 70
Attention Index <sup>b</sup>	Commission errors <sup>c</sup>	171	9.7	7.0	11.9	0 to 110
	Omissions <sup>c</sup>	171	6.5	6.0	5.3	0 to 27
		171	0.6	0.6	0.2	-0.4 to 0.9
Verbal memory	TAVEC					
	Immediate Recall Trial 1 <sup>b</sup>	176	7.0	7.0	1.7	4 to 11
	Immediate Recall Trial 5 <sup>b</sup>	176	12.0	12.0	1.9	7 to 15
	Learning curve <sup>b</sup>	176	1.2	1.3	0.5	-1 to 3.4
	Short-term recall <sup>b</sup>	176	11.2	11.0	2.3	4 to 15
	Long-term recall <sup>b</sup>	176	11.6	12.0	2.4	4 to 15
	Hits in recognition <sup>b</sup>	176	14.5	15.0	0.9	9 to 15
Visual-motor coordination	TMT-A time (s) <sup>c</sup>	175	28.7	26.0	10.9	9 to 86
	Processing speed					
Executive functions	WISC-IV					
	VP <sup>b</sup>	175	97.6	99.0	11.1	64 to 119
Working memory	WISC-IV					
	Letter-number sequencing <sup>b</sup>	176	17.4	17.0	2.8	10 to 25
Verbal fluency	FAS <sup>b</sup>	176	17.1	17.0	4.2	7 to 27
	Impulsivity/inhibition					
STROOP	Words <sup>b</sup>	174	113.6	114.0	10.3	86 to 141
	Colors <sup>b</sup>	174	79.0	79.0	8.4	55 to 98
	Words and Colors <sup>b</sup>	174	48.6	48.5	7.0	30 to 70
	Interference <sup>b</sup>	174	2.4	2.2	5.2	-12.1 to 15.5
	GO NO GO					
	Hit rate <sup>b</sup>	165	0.9	1.0	0.0	0.5 to 1.0
	False-alarm rate <sup>c</sup>	166	0.0	0.0	0.0	0.0 to 0.2
Shifting	TMT-B time (s) <sup>c</sup>	175	61.0	52.0	35.2	23 to 360
Abstract reasoning	Matrix analogies <sup>b</sup>	176	31.1	31.0	4.7	18 to 44

<sup>a</sup>For all tests, direct scores were used in the analysis.

<sup>b</sup>Higher score indicates better cognitive function.

<sup>c</sup>Higher score indicates worse cognitive function.

Table 4 Association between TSH levels (mIU/ml) and cognitive development in children from INMA-Granada cohort (nZ176). b, linear regression coefficient; s.e.m. (reference group: 2nd TSH tertile (2.54–3.77 mIU/ml). Significant values (P < 0.05) are in bold.

TSH tertiles (mIU/ml)	Crude model						Adjusted model					
	1st (0.05–2.53)			3rd (3.78–8.60)			1st (0.05–2.53)			3rd (3.78–8.60)		
	b	s.e.m.	P	b	s.e.m.	P	b	s.e.m.	P	b	s.e.m.	P
<b>Cognitive functions<sup>a</sup></b>												
Intelligence quotient <sup>b</sup>	-3.85	4.10	0.349	-3.81	4.04	0.348	-4.63	3.79	0.224	-4.82	3.69	0.193
Verbal comprehension <sup>b</sup>	-0.52	0.64	0.412	-1.11	0.63	0.080	-0.51	0.62	0.408	-1.34	0.60	0.027
<b>Attention</b>												
Impulsivity <sup>c</sup>	2.03	2.25	0.369	0.76	2.23	0.734	1.65	2.32	0.479	0.77	2.27	0.734
Attention index <sup>b</sup>	-0.01	0.04	0.776	0.00	0.04	0.919	-0.01	0.04	0.789	0.00	0.04	0.993
<b>Verbal memory<sup>b</sup></b>												
Immediate recall <sup>d</sup>	-0.64	0.36	0.078	-0.74	0.36	0.042	-0.62	0.36	0.090	-0.80	0.35	0.026
Long-term recall	-0.93	0.44	0.037	-0.82	0.44	0.065	-1.03	0.45	0.023	-0.96	0.43	0.030
Visual-motor coordination <sup>c</sup>	-3.45	2.04	0.093	-0.55	2.00	0.782	-2.83	2.06	0.171	-0.11	1.99	0.956
Processing speed <sup>b</sup>	0.47	2.08	0.821	-1.09	2.05	0.593	-0.11	2.12	0.957	-1.33	2.06	0.518
<b>Executive functions</b>												
Working memory <sup>b</sup>	0.08	0.53	0.867	-0.40	0.52	0.436	-0.13	0.52	0.805	-0.54	0.51	0.286
Verbal fluency <sup>b</sup>	0.43	0.79	0.586	-1.22	0.78	0.119	0.45	0.80	0.566	-1.30	0.77	0.097
<b>Impulsivity/inhibition</b>												
Interference <sup>b</sup>	-0.34	0.99	0.726	-0.14	0.97	0.886	-0.20	1.02	0.839	-0.17	0.99	0.863
Hit rate <sup>b</sup>	0.01	0.00	0.158	0.01	0.00	0.229	0.01	0.00	0.163	0.01	0.00	0.252
False-alarm rate <sup>c</sup>	-0.00	0.01	0.800	-0.01	0.01	0.316	-0.00	0.01	0.842	-0.01	0.01	0.278
Shifting <sup>c</sup>	-2.73	6.61	0.680	1.42	6.50	0.827	-2.70	6.75	0.689	2.06	6.55	0.753
Abstract reasoning <sup>b</sup>	-0.33	0.88	0.707	-0.62	0.87	0.476	-0.28	0.82	0.733	-0.75	0.80	0.352

<sup>a</sup>We show the most relevant abilities measured. For all tests, direct scores were used in the analysis.

<sup>b</sup>A higher score indicates better cognitive function.

<sup>c</sup>A higher score indicates worse cognitive function.

<sup>d</sup>Immediate Recall Trial 5 (TAVEC). Linear regression model adjusted for age of children, BMI (kg/m<sup>2</sup>), smoking during pregnancy, and maternal schooling.

In the model that included all of the boys, the population was categorized in tertiles of TSH levels (1st (0.05–2.53 mIU/ml); 2nd (2.54–3.77 mIU/ml); and 3rd (3.78–8.60 mIU/ml)) and FT<sub>4</sub> levels (1st (1.00–1.21 ng/dl); 2nd (1.22–1.32 ng/dl); and 3rd (1.33–2.84 ng/dl)), taking the 2nd tertile as a reference in all cases, and the association between TSH levels and cognitive development was investigated (Supplementary Table 3, see section on supplementary data given at the end of this article). This relationship was examined by constructing multi-variable linear regression models (Table 4). Unadjusted analysis showed negative associations between 3rd tertile of TSH levels and neuropsychological test scores in comparison with reference values (2nd tertile), which were statistically significant for immediate verbal recall (PZ0.04). Negative associations were also found between 1st tertile of TSH levels and neuropsychological test scores in comparison with reference values (2nd tertile), and the association was statistically significant for long-term verbal recall (PZ0.04) (Fig. 1). In the adjusted multi-variable model, these associations remained significant and, additionally, the 3rd tertile of TSH levels was found to be significantly associated with long-term verbal recall

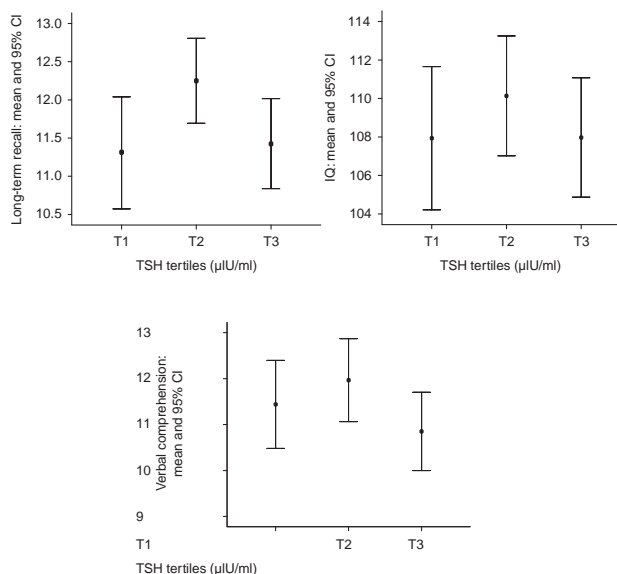


Figure 1

Association of TSH hormone levels with cognitive function using the long-term recall (raw score), verbal comprehension (raw score), and IQ (typical score).



and with verbal comprehension (Table 4). No relevant changes in the b coefficients were found when the analyses were performed only in the group with hormone values within reference ranges (n=153, 87%) in comparison with the model with the whole study population (n=176) (Supplementary Tables 1 and 2, see section on supplementary data given at the end of this article). The long-term verbal recall ability was not significant for the third tertile in the smaller sample (n=153) for the adjusted model (Supplementary Table 2).

We also explored the association between TSH levels and cognitive development by multivariable logistic regression analysis, but obtained no significant results (data not shown).

The relationship between FT<sub>4</sub> levels and cognitive development was investigated (Supplementary Table 4, see section on supplementary data given at the end of this article). This association was examined using multivariable linear regression models (Table 5). Unadjusted analysis indicated that the IQ score, verbal expression/comprehension, attention index, and verbal fluency abilities were positively and significantly associated with

the 3rd tertile of FT<sub>4</sub> in comparison with the reference 2nd tertile, being a negative association for impulsivity ability (Fig. 2). When the model was adjusted for child age and BMI, maternal educational level, and smoking during pregnancy, the associations with impulsivity and attention index remained statistically significant (Table 5). No relevant changes in the regression coefficients were found when the multivariable analyses were repeated excluding the boys with FT<sub>4</sub> values outside the reference range (data not shown).

Multivariable logistic regression models for FT<sub>4</sub> levels and cognitive development revealed that children with FT<sub>4</sub> levels in the 3rd tertile had a lower risk of a score ≤P20 in the verbal expression and comprehension test (OR=0.36; 95% CI=0.14, 0.94; P=0.038), and children with FT<sub>4</sub> levels in the 3rd tertile had a lower risk of a score OP80 in the motor inhibition test (OR=0.32; 95% CI=0.11, 0.92; P=0.036) vs those with levels in the 2nd tertile. After adjusting for child age and smoking during pregnancy, children with FT<sub>4</sub> levels in the 3rd tertile had a lower risk of a score ≥P20 in IQ (OR=0.24; 95% CI=0.08, 0.74; P=0.013) and in the abstract reasoning ability (OR=0.28;

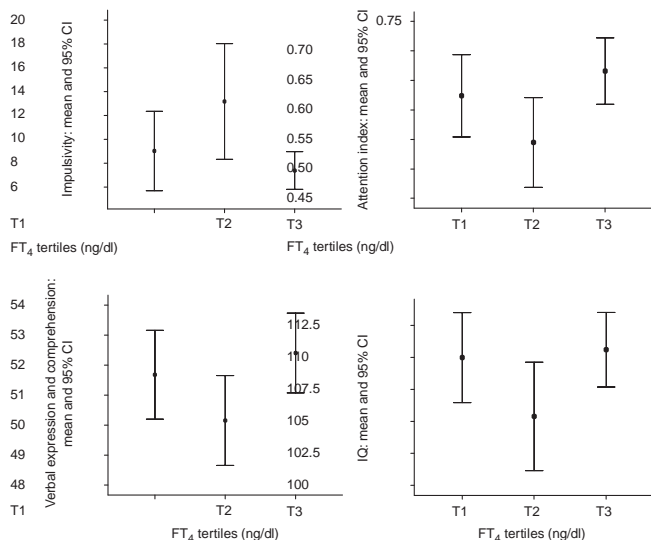
Table 5 Association between FT<sub>4</sub> levels (ng/dl) and cognitive development in children from INMA-Granada cohort (n=176). b, linear regression coefficient; s.e.m. (reference group: 2nd FT<sub>4</sub> tertile (1.22–1.32 ng/dl)). Linear regression model adjusted for age of children, BMI (kg/m<sup>2</sup>), maternal schooling, and smoking during pregnancy. Significant values (P < 0.05) are in bold.

Cognitive functions <sup>a</sup>	Crude model						Adjusted model					
	FT <sub>4</sub> tertiles (ng/dl)											
	1st (1.00–1.21)			3rd (1.33–2.84)			1st (1.00–1.21)			3rd (1.33–2.84)		
	b	s.e.m.	P	b	s.e.m.	P	b	s.e.m.	P	b	s.e.m.	P
Intelligence quotient (IQ) <sup>b</sup>	7.76	4.44	0.083	9.12	4.37	0.039	5.15	4.07	0.208	6.06	4.09	0.141
Verbal expression and comprehension <sup>b</sup>	1.52	1.01	0.136	2.26	1.00	0.026	0.87	0.97	0.374	1.46	0.98	0.140
Attention												
Impulsivity <sup>c</sup>	-4.16	2.47	0.094	-5.78	2.46	0.020	<b>K</b> 3.75	2.54	0.142	<b>K</b> 5.38	2.58	0.039
Attention Index <sup>b</sup>	0.07	0.04	0.100	0.121	0.04	0.012	0.07	0.04	0.135	0.10	0.05	0.037
Verbal memory <sup>b</sup>												
Short Term Recall	-0.21	0.47	0.657	0.26	0.46	0.579	<b>K</b> 0.31	0.47	0.512	0.34	0.47	0.474
Long Term Recall	-0.35	0.49	0.481	<b>K</b> 0.07	0.48	0.886	<b>K</b> 0.45	0.49	0.366	<b>K</b> 0.10	0.50	0.835
Visual-motor coordination <sup>c</sup>	1.76	2.22	0.429	0.15	2.19	0.946	2.30	2.20	0.298	1.00	2.23	0.653
Processing speed <sup>b</sup>	-0.90	2.26	0.691	<b>K</b> 1.15	2.24	0.608	<b>K</b> 1.25	2.30	0.587	<b>K</b> 2.03	2.32	0.382
Executive functions												
Working memory <sup>b</sup>	0.41	0.58	0.482	<b>K</b> 0.09	0.57	0.863	0.34	0.57	0.550	<b>K</b> 0.27	0.57	0.639
Verbal fluency <sup>b</sup>	0.58	0.83	0.481	1.88	0.82	0.023	0.44	0.85	0.606	1.56	0.85	0.069
Impulsivity/inhibition												
Interference <sup>b</sup>	1.28	1.05	0.227	0.89	1.05	0.396	1.10	1.08	0.309	0.73	1.10	0.505
Hit rate <sup>b</sup>	0.00	0.01	0.550	0.00	0.01	0.795	0.00	0.01	0.547	<b>K</b> 0.00	0.01	0.770
False-alarm rate <sup>c</sup>	-0.00	0.01	0.629	<b>K</b> 0.01	0.01	0.350	<b>K</b> 0.00	0.01	0.541	<b>K</b> 0.01	0.01	0.318
Shifting <sup>c</sup>	-5.95	7.30	0.416	<b>K</b> 3.03	7.23	0.675	<b>K</b> 3.78	7.41	0.610	1.12	7.50	0.881
Abstract reasoning <sup>b</sup>	1.45	0.93	0.124	1.69	0.92	0.069	0.80	0.86	0.354	0.88	0.87	0.311

<sup>a</sup>We show the most relevant abilities measured. For all tests, direct scores were used in the analysis.

<sup>b</sup>A higher score indicates better cognitive function.

<sup>c</sup>A higher score indicates worse cognitive function.



**Figure 2**  
 Association of FT<sub>4</sub> hormone levels (in tertiles) with cognitive function using the impulsivity (raw score), attention index (raw score), verbal expression and comprehension (raw score), and IQ (typical score). A higher score indicates better cognitive function, except for impulsivity variable, in which higher score indicates worse cognitive function.

95% CI=0.09, 0.88; P=0.029) vs those with levels in the 2nd tertile (data not shown).

### Discussion

The present results in a group of healthy 10-year-old boys indicate that small deviations of TSH and FT<sub>4</sub> levels from the accepted normal reference ranges may play a role in the modulation of cognitive functions. Thus, TSH levels around the upper reference range limit were negatively associated with verbal comprehension and immediate and long-term recall, while FT<sub>4</sub> levels around the upper limit were positively associated with attention and negatively associated with impulsivity. In addition, boys with FT<sub>4</sub> levels in the upper tertile had a lower risk of poor IQ scores and poor abstract reasoning ability in comparison with children with FT<sub>4</sub> levels in the 2nd tertile.

The differences in cognitive abilities between TSH and FT<sub>4</sub> tertiles, although statistically significant, were small, which was expected given the non-pathological status of our study population in relation to both thyroid and cognitive functions. However, our aim was to establish the ranges of hormone (TSH and FT<sub>4</sub>) values associated with an increase in the risk of having fewer scores in

the neuropsychological test and to identify the specific capacities affected for a closer follow-up of these boys. Moreover, we were able to identify children who tended to show lower scores in cognitive abilities and distinguish between ‘normal’ and ‘low or subclinical’ responses (25). TH is known to be important in neurodevelopment, especially during periods in which the CNS is developing and maturing (2, 27, 28). Our findings indicate that there may be a relatively narrow interval of optimal TH concentrations that should be identified in different populations in order to develop strategies for preventing associated adverse health effects, especially those related to neurofunctioning. It appears that the ‘normal’ reference ranges for TH levels may not be adequate to detect children at risk of low cognitive development.

Many authors have claimed that TH reference ranges are not the right tools to establish euthyroidism or dysthyroidism in individuals, indicating that each individual may have a unique set point for hypothalamic–pituitary–thyroid axis function (29). Furthermore, the traditional methodology for determining TSH reference limits does not reflect possible differences in TSH distribution among groups according to environmental influences or their ethnic/genetic composition (30). In fact, the reference range of TSH concentrations is controversial, especially in relation to therapeutic decision making (31), with some authors recommending a reduction in the upper limit to 2.5 mIU/ml (32, 33, 34) and others associating serum levels of 5–10 mIU/ml with an increased risk of progression to overt hypothyroidism (35).

Our observations are consistent with previous results in the same mother–child cohort (INMA-Granada). For instance, a cross-sectional study nested in the same cohort showed lower general cognitive and quantitative capacities and executive function in 4-year-old boys with higher neonatal TSH levels (4.19–17.0 mIU/ml) (8). In addition, 4-year-old boys and girls in the INMA cohort with neonatal TSH concentrations in the range of 2.43–5.01 mIU/ml evidenced impaired memory and verbal skills and higher attention deficit and hyperactivity/impulsivity symptoms in comparison with those with lower TSH concentrations (4). In the same study, children with higher FT<sub>4</sub> levels had a decreased risk of poor attention scores, in agreement with the present observations (4).

Very few studies have investigated the association between THs and neuropsychological functioning in healthy pre-pubertal children from the general population, and most of them have focused on the consequences of maternal thyroid dysfunction (1, 2, 7, 27, 28). Other authors have studied specific subpopulations

with overt thyroid diseases or in high-risk environments, including children with congenital hypothyroidism (6), neurological disorders, or thyroid hormone resistance syndrome or those living in iodine-deficient areas (2, 4, 8).

Numerous environmental agents can produce marginal reductions of circulating THs. Although it is well documented that severe developmental hypothyroidism is profoundly detrimental to neurodevelopment, less information is available on the effects of modest TH deficits or on the impact of low-level TH disruptions induced by environmental contaminants, including endocrine-disrupting chemicals (EDCs) (36). There is increasing epidemiological evidence on the influence of environmental exposure to low doses of EDCs in some human diseases and disabilities (36, 37).

Our research group has previously reported that the functioning of TSH and FT<sub>4</sub> may be affected by factors such as exposure to EDCs (38), and our results may indicate a non-monotonic response between these hormones and cognitive functions. Thus, poor child cognitive function was significantly associated with higher TSH levels but not with intermediate levels, following an inverse U-shaped curve. The relationship between higher FT<sub>4</sub> levels and better neuropsychological scores showed a similar but inverted pattern. This U-shaped dose–response curve has also been observed for the relationship between iodine intake and thyroid disorders (39), finding an increased risk of thyroid disease in individuals with iodine intake below or above the recommended range. Non-monotonic responses and low-dose effects and some EDCs (37).

The neurodevelopment of children has been associated with maternal higher education (40), the duration of breastfeeding, and various maternal lifestyle factors during pregnancy, including their diet (especially fish intake) and tobacco habit (41, 42). Thus, smoking during pregnancy has been related to changes in maternal and fetal thyroid function (43) and to reduced iodine concentrations in breast milk (44). In this study, TSH concentrations were higher in the offspring of mothers who smoked during pregnancy than in the children of non-smoking mothers (P=0.006).

Obesity is another important factor associated with the neurodevelopment of children (45), and TSH levels are consistently found to be higher in obese children than normal-weight children (46). However, no significant relationship was found between TSH levels and BMI in this study (r<sub>s</sub>=0.123, P=0.105). One recent review has reported that 10–23% of obese children have moderately elevated TSH levels (range of 4–10 mIU/ml) and normal or

slightly elevated FT<sub>4</sub> levels. The fact that weight loss is associated with the normalization of TSH may suggest that hyperthyrotropinemia is a consequence rather than a cause of obesity (46).

Our study has several limitations. The subtle effects on cognitive abilities observed may have been mediated by other socio-cultural, economic, or genetic variables that were not controlled in this study, e.g. birth weight, dietary intake of iodine, or exposure to environmental contaminants. In addition, no data were available on other hormone biomarkers such as tri-iodothyronine (T<sub>3</sub>), anti-thyroid peroxidase antibodies, and/or thyroglobulin antibody, and our population only included boys. Finally, the cross-sectional design of the study prevented evaluation of the variability of hormonal values over time, which is an important issue (32).

The strengths of our study include its novelty, given the absence of published research on these relationships in healthy children. Moreover, the sample size was relatively large, the children were followed over a 10-year interval, and data were available for multiple covariates since their birth. Finally, it contributes the results of a comprehensive neuropsychological test battery at the age of 9–11 years, a time window that allows a wide range of cognitive functions to be examined with sensitive and specific tests.

In summary, this study revealed that scores for some cognitive functions in healthy 10-year-old boys were reduced in those with higher TSH levels, and scores for some other cognitive functions were increased in those with higher FT<sub>4</sub> levels. These findings suggest that circulating TH values at the limit of reference ranges may have an impact on cognitive functions, slightly but significantly increasing the risk of a lower score in certain neuropsychological tests. It is also important to determine whether these effects on cognitive functions persist over the longer term and have an adverse impact on educational performance.

Supplementary data

This is linked to the online version of the paper at <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0093>.

Declaration of interest

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

Funding

This research was supported by grants from the European Union Commission (CONTAMED FP7-ENV-2007-1-212502), the Spanish Ministry

of Health (CIBERESP and FIS PI11/0610), and the Andalusia Regional Government, Council of Innovation, Science and Enterprise (Excellence Project P09-CTS-5488) and Council of Health (SAS PI-0675-2010). Dr J P Arrebola is currently receiving a postdoctoral fellowship from the Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales, Junta de Andalucía, Spain (RH-0092-2013).

**Acknowledgements**

The authors are grateful to Richard Davies for editorial assistance. The results would not have been achieved without the selfless collaboration of the study participants, pediatricians, and the Monitoring and Early Stimulation Unit (USEP) of the San Cecilio University Hospital (Granada, Spain).

**References**

- 1 Ahmed OM, El-Gareib AW, El-bakry AM, El-Tawab SM & Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2008 26 147–209. (doi:10.1016/j.ijdevneu.2007.09.011)
- 2 Muela Martínez JA, García León A, Torres Barahona R, Santiago Fernández P & Soriguer Escofet F. Efectos de la deficiencia de yodo sobre variables intelectuales en una población infantil. *Psicothema* 2008 20 279–284.
- 3 Zoeller RT & Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *Journal of Neuroendocrinology* 2004 16 809–818. (doi:10.1111/j.1365-2826.2004.01243.x)
- 4 Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Julvez J, Ferrer C & Sunyer J. TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers. *Clinical Endocrinology* 2007 66 890–898.
- 5 Rovet JF. Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychology* 2002 8 150–162. (doi:10.1076/chin.8.3.150.13501)
- 6 Rovet JF & Hepworth S. Attention problems in adolescents with congenital hypothyroidism: a multicomponential analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2001 7 734–744. (doi:10.1017/S135561770176609X)
- 7 Morreal de Escobar G, Obregón MJ & Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 3975–3987.
- 8 Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago P, López-Espinosa MJ, Arrebola JP & Olea N. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *European Journal of Endocrinology* 2010 163 901–909. (doi:10.1530/EJE-10-0495)
- 9 Santiago-Fernández P, Torres-Barahona R, Muela-Martínez JA, Rojo-Martínez G, García-Fuentes E, Garriga MJ, Leon AG & Soriguer F. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 3851–3857.
- 10 Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE & Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2012 5 21–24. (doi:10.4274/Jcrpe.497)
- 11 Correia N, Mullally S, Cooke G, Kyaw Tun T, Phelan N, Feeny J, Fitzgibbon M, Boran G, O'Mara S & Gibney J. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 3789–3797. (doi:10.1210/jc.2008-2702)

- 12 Mounoud P. El desarrollo cognitivo del niño: desde los descubrimientos de Piaget hasta las investigaciones actuales. *Contextos Educativos* 2001 4 53–77.
- 13 Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, Olea N, Rebagliato M, Tardón A, Torrent M *et al.*, INMA project cohort profile: the INMA – Infancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood) project. *International Journal of Epidemiology* 2012 41 930–940. (doi:10.1093/ije/dyr054)
- 14 Fernández MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernández JM, Cruz M, Olea-Serrano MF & Olea N. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias. A nested case–control study. *Environmental Health Perspectives* 2007 115 8–14. (doi:10.1289/ehp.9351)
- 15 Kaufman AS & Kaufman NL. In Kaufman Brief Intelligence Test (K.BIT) Manual. Spanish Adaptation. Eds A Cordero & I Calonge 2000 Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 1997.
- 16 Conners CK. In Conners' Continuous Performance Test Computer Program: User's Manual. Toronto: Multi-Health Systems, 1995.
- 17 Benedet MJ, Alejandre MA & Pamos A. In TAVECI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, Infantil. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 2001.
- 18 Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958 8 271–276. (doi:10.2466/pms.1958.8.3.271)
- 19 Wechsler D. WISC-IV. Wechsler intelligence scale for children. Nueva York: The Psychological Corporation. (adaptación española: WISC-IV. Escala de Inteligencia Wechsler para niños. Madrid: TEA Ediciones, S.A., 2007)
- 20 Diamond A. Executive functions. *Annual Review of Psychology* 2013 64 135–168. (doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750)
- 21 Benton AL & Hamsher K. In Multilingual Aphasia Examination, 2ª Ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa, 1989.
- 22 Golden CJ. In Stroop, Test de Colores y Palabras, 4ª Ed. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 2005.
- 23 Donders FC. On the speed of mental processes. *Acta Psychologica* 1969 30 412–431. (doi:10.1016/0001-6918(69)90065-1)
- 24 Wechsler D. In Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III). Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A., 1999.
- 25 Jacobson JL & Jacobson SW. Methodological issues in research on developmental exposure to neurotoxic agents. *Neurotoxicology and Teratology* 2005 27 395–406. (doi:10.1016/j.ntt.2005.01.009)
- 26 Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990 1 43–46. (doi:10.1097/00001648-199001000-00010)
- 27 Murcia M, Rebagliato M, Iñiguez C, López-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B, Barona-Vilar C, Espada M, Vioque J & Ballester F. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *American Journal of Epidemiology* 2010 173 804–812. (doi:10.1093/aje/kwq424)
- 28 Akinci A & Muammer KH. The effects of hypothyroidism due to iodine deficiency in neonatal brain: the changes in brain metabolites detected by magnetic resonance spectroscopy. In *Comprehensive Handbook of Iodine, Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects*, pp 625–634. Eds V Preedy, G Burrow, DP Smith & R Watson, United Kingdom: Academic Press, 2009.
- 29 Andersen S, Pedersen KM, Henrik BN & Laurberg P. Narrow individual variations in serum T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 1068–1072. (doi:10.1210/jc.2001-1111) (doi:10.1210/jc.2001-1111)
- 30 Boucai L, Hollowell JG & Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011 21 5–11. (doi:10.1089/thy.2010.0092)
- 31 Surks MI, Goswami G & Daniels G. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 5489–5496. (doi:10.1210/jc.2005-0170)

- 32 Stephens PA. The Endocrine Society: current issues in thyroid disease management. *Endocrinology News* 2004 29 23–26.
- 33 Lee SL. When is the TSH normal? New criteria for diagnosis and management. Proc 12th Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists, San Diego, CA, 2003 ([thyroidtoday.com](http://thyroidtoday.com)).
- 34 Haugen BR. When isn't the TSH normal and why? Clinical implications and causes. 12th Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists, San Diego CA, 2003 ([thyroidtoday.com](http://thyroidtoday.com)).
- 35 Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appelton D, Bates D, Clark F, Evans JG, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F *et al.*, The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology* 1995 3 55–68. (doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb0REF40Z10.1016/j.infbeh.2011.09.005)
- 36 Langer P, Tajtakova M, Kocan A, Drobna B, Kostalova L, Fodor G & Klimes I. Thyroid volume, iodine intake, autoimmune thyroid disorders, inborn factors, and endocrine disruptors: twenty-year studies of multiple effects puzzle in Slovakia. *Endocrine Regulations* 2012 46 191–203. (doi:10.4149/endo\_2012\_04\_191)
- 37 Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, Saal FS, Welshons WV *et al.*, Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews* 2012 33 378–455. (doi:10.1210/er.2011-1050)
- 38 Freire C, Lopez-Espinosa MJ, Fernández M, Molina-Molina JM, Prada R & Olea N. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Science of the Total Environment* 2011 409 3281–3287. (doi:10.1016/j.scitotenv.2011.05.037)
- 39 Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, Pedersen I & Carlé A. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010 24 13–27. (doi:10.1016/j.beem.2009.08.013)
- 40 Koutra K, Chatzi L, Roumeliotaki T, Vassilaki M, Giannakopoulou E, Batsos C, Koutis A & Kogevinas M. Socio-demographic determinants of infant neurodevelopment at 18 months of age: Mother-Child Cohort (Rhea Study) in Crete Greece. *Infant Behavior & Development* 2012 35 48–59. (doi:10.1016/j.infbeh.2011.09.005)
- 41 Mendez M, Torrent M, Julvez J, Ribas-Fitó N, Kogevinas M & Sunyer J. Maternal fish and other seafood intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public Health Nutrition* 2008 12 1702–1710. (doi:10.1017/S1368980008003947)
- 42 Julvez J, Guxens M, Carsin AE, Forns J, Mendez M, Turner MC & Sunyer J. A cohort study on full breastfeeding and child neuropsychological development: the role of maternal social, psychological, and nutritional factors. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2014 56 148–156. (doi:10.1111/dmcn.12282)
- 43 Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW & Vaidya B. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 570–574. (doi:10.1210/jc.2008-0380)
- 44 Zimmermann MB, Jooste PL & Pandav CS. Iodine deficiency disorders. *Lancet* 2008 372 12–62. (doi:10.1016/S0140-6736(08)61005-3)
- 45 Liang J, Matheson BE, Kaye WH & Boutelle KN. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *International Journal of Obesity* 2014 38 494–506. (doi:10.1038/ijo.2013.142)
- 46 Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics* 2011 23 415–420. (doi:10.1097/MOP.0b013e328344c393)

Received 3 February 2014

Revised version received 11 September 2014

Accepted 13 November 2014

### ***3. Associations between executive functioning and behavioral problems in pre-adolescent children***

(Asociaciones entre el funcionamiento ejecutivo y los problemas de comportamiento en niños preadolescentes)

**Submitted:** December 31<sup>th</sup> 2014, British Journal of Clinical Psychology

**TITLE: Relationship between executive functioning and behavioral problems in pre-adolescent children**

### **ABSTRACT**

**Objective:** The aim of this study was to investigate the relationship between executive functions and behavior in children at the age of 10 years.

**Design:** A cross-sectional study was performed in children belonging to a birth cohort.

**Methods:** Executive function was evaluated in 254 children who completed several tests: Letters and numbers (to measure working memory), Categorical verbal fluency test (verbal fluency), Stroop Color and Word Test and Go/no-go task (cognitive and motor inhibition), Trail Making Test (flexibility), and Matrix analogies test (abstract reasoning). Parents evaluated their child's behavior by completing the Child Behavior Checklist.

**Results:** Multivariable regression analyses, adjusted for confounders, showed that specific EFs may predict behavior problems in pre-adolescent children, revealing that children with better results on tests of executive function had fewer behavioral and emotional problems and better competence skills, and a lower risk of being in the subclinical group.

**Conclusions:** The present findings suggest that a poorer executive functioning is associated with behavioral problems and lower competences in pre-adolescents.

### **Practitioner points:**

- This study adds to the growing body of literature on the role of neuropsychological function in problems behavior.
- Each component of executive function may affect specific behavioral areas. An inexpensive and rapid neuropsychological evaluation of this type may help to identify possible future problems in preadolescent children.

### **Limitations of the study:**

- This was a cross-sectional study; longitudinal design would greatly enhance our understanding of the association between executive functioning and problems behavior.
- Each executive functioning capacity was only assessed by one neuropsychological test.

**Short title: executive functions and behavioral functioning**

**Keywords:** executive function, children, behavior problems.



### **ABBREVIATIONS**

EF/EFs: Executive Functions

WM: Working Memory

INMA: *Infancia y Medio Ambiente* (Childhood and Environment)

BMI: Body Mass Index

WISC-IV: Wechsler Intelligence Scales for Children- quarter Edition

TMT: Trail Making Test

K-BIT: Kaufman Brief Intelligence Test

CBCL: Children Behavior Checklist

CPT: Continuous Performance Test

TAVECI: Complutense Verbal Learning Test

FAS: Phonemic Verbal Fluency Test

STROOP: Stroop Color and Word Test

WAIS-III: Weschler Adult Intelligence-Third Edition

IQ: Intelligence Quotient

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder

OCD: Obsessive Compulsive Disorder

P20: 20<sup>th</sup> percentile

P80: 80<sup>th</sup> percentile

### INTRODUCTION

The transition from childhood to adolescence is characterized by an increased need to regulate affect and behavior in accordance with long-term goals and consequences (Steinberg 2005). Given that developing brain, behavioral, and cognitive systems mature at different rates and under the control of both common and independent biological processes, this can be a highly vulnerable period of adjustment (Steinberg 2005). It is accompanied by an increased incidence of several classes of psychiatric illness, including anxiety and mood disorders, psychosis, eating disorders, personality disorders, and substance abuse (Paus *et al.*, 2008). In fact, it has been reported that half of all lifetime cases of mental illness start before the age of 15 years (Simmons 2014).

The neurodevelopment of executive functions (EFs) has been proposed as a key factor in the onset of psychiatric problems during adolescence (Paus *et al.*, 2008). EFs are responsible for guiding, directing, and managing cognition, emotion, and behavior, enabling the achievement of everyday goals, and they have been associated with the integrity of neural systems in the prefrontal cortex (Diamond 2013). There is no consensus on the timing of EF development, but most authors signal the period between 6 to 16 years of age (Barkley 1998; Passler *et al.*, 1985; Pineda 2000). Different EF components appear to develop at distinct times, with working memory, behavioral inhibition, and cognitive flexibility developing first and higher-order EFs (e.g., reasoning, problem-solving and planning) developing later; it has been hypothesized that these components function together to control cognition in order to modulate complex behavior (Diamond 2013).

The correct development of EFs is considered essential for mental and physical health (Diamond 2013), success in school and life (Borella *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2010), cognitive functioning and self-regulation (Bodrova *et al.*, 2006), resiliency and effortful control (Nigg *et al.*, 2000), social cognition, and psychological development (Diamond 2013). Hence, delay or disruption in the development of EFs may result in cognitive impairment, increasing the risk of poor social skills and maladaptive behavior in children (Lalonde *et al.*, 2013). Some authors have observed poorly developed EFs in children and adolescents with mental disorders such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Max *et al.*, 2005; Jonsdottir *et al.*, 2006) conduct disorder (Fairchild *et al.*, 2009), and/or depression (Matthews *et al.*, 2008) It has been suggested that EFs rely on structures in the frontal cortex, and structural brain imaging studies have shown that children with ADHD tend to have a smaller dorsolateral prefrontal cortex (Max *et al.*, 443-50). A dysfunctional frontostriatal system has also been implicated in other neurodevelopmental disorders, including autism, depression, obsessive compulsive disorder (OCD), schizophrenia, and Tourette's syndrome (Jonsdottir *et al.*, 2006)

The relationship between EFs and psychological alterations has also been described in children with no mental disorder, although the literature is very scant in this regard. Previous studies have linked cognitive measures with anxious/depressed and withdrawn symptoms in children aged 6-11 years (Lundy *et al.*, 2010) and with specific behavioral problems (e.g., attention symptoms) in preschoolers (Julvez *et al.*, 2010), children aged 7-12 years (Lui *et al.*, 2007), and adolescents (Rosenthal *et al.*, 2006). Aggressive problems and externalizing behavior have also been studied in preschoolers (Raaijmakers *et al.*, 2008) and in primary schoolchildren (Livesey *et al.*, 2006; Paschall *et al.*, 2002).

The relationship between executive functioning and internalizing and externalizing behavior has been described in preschoolers, primary schoolchildren and adolescents but has been poorly studied in pre-adolescents. Given that adolescence is the most vulnerable period of onset for many psychiatric disorders (Paus *et al.*, 2008), the study of pre-adolescence may allow the identification of risk factors for the development of psychopathology at older ages. To date, however, only two studies have examined the contribution of EF to distinct domains of pre-adolescent behavior in community-based samples (Lundy *et al.*, 2010; Lui *et al.*, 2007). Further studies of pre-adolescents are required for a systematic neuropsychological evaluation in relation to different areas of behavioral problems in order to establish a specific profile of executive functions alterations for each behavioral problem.

Elucidation of the associations between EFs and problem behaviors is important for advancing our understanding of child's development from general populations and those at special risk. Accordingly, the aim of this study in a population-based sample from the INMA-Granada cohort was to examine the association of specific EF components (working memory, verbal fluency, inhibitory cognitive control, inhibitory motor control, flexibility and abstract reasoning) with a wide range of internalizing and externalizing behavioral problems in pre-adolescents between the ages of 9 and 11 yrs. We hypothesized that a poorer performance in EF tasks predicts worse outcomes in behavioral scales. We also included key confounders to ascertain the specificity of associations between EFs and functional outcomes.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study population**

The “Environment and Childhood Research Network” (INMA network) is a population-based study in seven regions of Spain that aims to explore the role of exposure to environmental pollutants during pregnancy and early childhood in child growth and development. The INMA study protocol includes medical follow-ups of the children from birth through childhood as well as epidemiological questionnaires and biological sample collections (Guxens *et al.*, 2012). The INMA-Granada cohort was established between 2000 and 2002, enrolling 668 eligible mother–son pairs at delivery in the San Cecilio University Hospital of Granada (a province in Southern Spain). The inclusion and exclusion criteria were published elsewhere (Fernández *et al.*, 2007). Follow-ups of the INMA-Granada cohort have also been previously reported (Freire *et al.*, 2009; Pérez-Lobato *et al.*, 2014).

When the children were aged 9-11 years (2011-2012), all families in the cohort were contacted and invited to participate in the new follow-up. A total of 300 boys were finally enrolled (44.9% participation rate). The follow-up included interviews with the parents and assessment of the growth and neuropsychological status of the children. The study was approved by the Ethics Committee of San Cecilio University Hospital and signed informed consent was obtained from the participants’ families.

### **Neuropsychological measures**

Neurodevelopment evaluation was assessed with neuropsychological tests at the Monitoring and Early Stimulation Unit of the hospital by a neuropsychologist trained to administer the tests and interpret scores for specific neuropsychological components of EF.

1) **General cognitive intelligence**, assessed with the Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT) (Kaufman *et al.*, 1997), in which the composite Intelligence Quotient (IQ) is based on verbal and non-verbal scale scores.

2) **Executive function**, divided into four components: updating, inhibition, flexibility, and abstract reasoning (Clair-Thompson *et al.*, 2006; Miyake *et al.*, 2012; Diamond 2013).

2.1. **Updating** is related to the constant monitoring and rapid addition/deletion of working-memory contents (Miyake *et al.*, 2012); we focused on two components:

i) **Working memory**: assessed with the letter-number sequencing subtest from the WISC-IV (Spanish version), in which the child listens to and then repeats a mixed set of numbers and letters, first saying the numbers in order from lowest to highest and then the letters in alphabetic order (Wechsler 2007). The independent variable is the number of correct responses (no error or omission of any letter or number). Duration of this task was approximately 10 min.

ii) **Verbal fluency**, assessed with the categorical verbal fluency test (FAS), in which children are instructed to say as many names of animals as they know during 1 minute. Grammatical variations or repetitions are not counted. The number of animals correctly named was the independent variable (Benton *et al.*, 1989).

2.2. **Inhibitory control** involves the ability to control one's attention, behavior, thoughts, and/or emotions to override a strong internal predisposition or external lure. Inhibitory control of attention (interference control at the level of perception) permits

selective attention, suppressing interference from other stimuli (Diamond 2013). There are two components of inhibitory control: the suppression of prepotent mental representations (cognitive inhibition), inhibiting one response to make another; and the inhibition of any motor response (motor inhibition).

i) **Cognitive inhibition** was evaluated with the Spanish children's version of the Stroop Color and Word Test (STROOP) (Golden 2005), in which the child is asked to name color-words printed in black-and-white (condition 1), to state the color of groups of letters ("xxxx") printed in different colors (condition 2), and to name the color of words printed in colors that conflict with their meaning, e.g., the word "blue" appears in red print (condition 3, interference). The paper and pencil version of the Stroop was administered, allowing 45 sec per task. Outcome measures included word-reading, color-naming, and color-word naming scores. Interference control was calculated by regressing the color-word naming score on the word-reading and color-naming scores. Duration of the whole Stroop test was approximately 5 min, and the interference control score was the variable of interest.

ii) **Motor inhibition** was measured with the Go/no-go task (Donders 1969) in which the child responds to stimuli presented on the computer screen while inhibiting the response to distracter stimuli. It was explained to the children that they should press a key on the keyboard when they saw a bear (Go-stimulus) on the monitor but not when they saw a dolphin (No go-stimulus) and that after 50 trials, half of the total, they would hear a sound and should reverse the process, pressing a key when they saw a dolphin but not when they saw a bear. Images were presented for a maximum of 500 ms but disappeared when a response was given within this period. Trials were presented with a fixed inter-stimulus-interval (ISI) of 1500 ms. Inhibition was required in 50% of the trials, which were presented in a random order. The task commenced with 10 practice

trials, followed by 100 trials that measured task performance. During the practice period, the examiner repeated the instructions to ensure that the child understood the task. Duration of the Go/no-go test was approximately 10 min. Task performance was measured by the number of correct and incorrect inhibition responses, the number of non-responses, and the reaction times. Ten blocks of 10 trials each were considered for measurement of the average reaction time in each block, selecting blocks five and six to evaluate changes in reaction time between before and after the change in Go-stimulus. The mean reaction time was considered the independent variable.

2.3. **Flexibility** involves changing perspectives or approaches to a problem, flexibly adjusting to new demands, rules, or priorities (as in switching between tasks or mental sets) (Diamond 2013; Miyake *et al.*, 2012). It was measured by part B of the Trail Making Test (TMT) (Reitan 1958), which requires participants to connect 25 circles that contain numbers (1-13) or letters (A-H) and to alternate sequentially between the numbers and letters (i.e., 1-A-2-B-3-C.....), with time (sec) as the main dependent variable. Participants are instructed to connect the circles as rapidly as possible and receive feedback when these are connected in the wrong order (Anderson, 2001). Duration of part B of the TMT-B was approximately 4 min.

2.4. **Abstract reasoning** (matrix analogies test) was measured with the non-verbal scale of the K-BIT (Kaufman *et al.*, 1997), a multiple-choice test that presents stimuli in a matrix format. The child selects a picture or abstract design that best completes a visual pattern following a visual analogy.

The test consists in observing and interpreting a multiple-choice test in which stimuli (mostly abstract) are presented in a matrix format. The subject must choose one of 6-8 figures that best completes the visual analogy. The outcome variable is the number of correct answers. This task measures non-verbal skills and the ability to solve new



problems, based on the subject's capacity to perceive relationships and complete analogies. This test lasted approximately 15 min.

### **Behavioral problems and competences**

Behavioral function was evaluated with the Child Behavior Checklist (CBCL/6-18), a standardized parent-reported questionnaire (Achenbach *et al.*, 2001). The CBCL includes 118 items that parents rate on a three-point scale (Not True, Somewhat True, or Very/Often True). The CBCL provides eight syndrome scales grouped into three composite scales (Internalizing, Externalizing, and Total Problems). In addition, CBCL provides DSM-IV-oriented diagnostic scales and competence scales. All scales were reported as both raw and scores and as sex- and age-normed T-scores. Children classified with CBCL/6–18 *T*-scores  $\geq 60$  on internalizing or externalizing problem syndrome scales, *T*-scores  $\geq 65$  on DSM-IV scales, and scores  $\leq 30$  on competence scales were considered as borderline/clinical referral cases. A higher score indicates a more severe problem in behavioral scales, whereas a lower score indicates a more severe problem in competence scales (Achenbach *et al.*, 2001).

### **Covariates**

Information on parental and children characteristics were gathered by questionnaire at both follow-up visits, including maternal schooling (up to primary/secondary/university studies), smoking during pregnancy, breastfeeding, and the age, weight, and height of the children, calculating their body mass index (BMI). The setting of the INMA-Granada cohort is the health district of the San Cecilio University Hospital, including part of the city of Granada (236,000 inhabitants) and 50 towns and villages. Child's

residence was classified as urban (city of Granada, 236,000 inhabitants), suburban (towns of >20,000 inhabitants in the proximity of Granada) or rural (<20,000 inhabitants).

In order to avoid potentially confounding neuropsychological abnormalities, we excluded 16 children with the presence of chronic disease related to cognitive or behavioral development, including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (n=7), language disorder (n=1), Asperger syndrome (n=2), Noonan syndrome (n=1), Tourette Syndrome with ADHD (n=1), Charcot-Marie-Toth syndrome with ADHD (n=1), cerebral palsy (n=1), Spina Bifida (n=1), and brain tumor surgery (n=1). In addition, data were missing on some neuropsychological variables in 33 children due to computer malfunction during the follow up evaluation or uncompleted behavioral questionnaire. Therefore, data on covariates and neuropsychological or behavioral tests were available for 251/300 (83.7%) children. No differences were found in any neuropsychological variables and paternal characteristics between the children for whom all measures were available and those excluded for missing data (data not shown).

### **Statistical analysis**

A descriptive analysis of the characteristics of the children and parents was carried out, using central tendency and dispersion measures for numerical variables and frequencies for categorical variables. Multivariable linear and logistic regression analyses were performed to assess the influence of cognitive variables (EFs, independent variables) on each CBCL variable and on the risk of a borderline/clinical score, respectively (dependent variables).

Neuropsychological test results were analyzed as continuous variables, using the raw scores because standardized scores for the Spanish child population were not available for all tests. Behavioral test data were analyzed as continuous variables, using standardized scores. Backward stepwise linear regression analyses were applied in order to examine the extent to which the EF results could predict each behavioral problem (CBCL subscore), based on p-values and changes in beta coefficients and adjusting for the children's age, IQ, and BMI.

We further explored the relationship between executive functioning and behavior symptoms by applying logistic regression models including the predictors identified in the linear models to estimate the risk (odds ratio [OR]; 95% confidence interval [CI]) of obtaining clinical T-scores. Participants were assigned to one of two groups according to their T-score. Those with T-scores  $\geq 60$  on internalizing or externalizing syndrome scales, scores  $\geq 65$  on diagnostic scales, or scores  $\leq 30$  on competences scale were placed in the borderline/clinical category (Achenbach *et al.*, 2001). Correction for multiple comparisons was not performed because we proposed *a priori* independent hypothesis

that the EF components (independent variables) would be associated with each of the behavioral measures considered. The significance level was set at  $p \leq 0.05$ , and all tests were two-tailed. Data analyses were performed using SPSS v20.0 (IBM, Chicago, IL) and R statistical computing environment v3.0.0 (<http://www.r-project.org/>).

### RESULTS

Table 1 exhibits the characteristics of the study population. Median age and BMI of the children was 9.8 yrs and 18.4 Kg/m<sup>2</sup>, respectively; 23% of mothers and 22% of fathers had higher education; 21% of mothers reported smoking during pregnancy, and 87% had breastfed their child. A quarter of participating families lived in urban areas.

Table 2 exhibits the raw cognitive function (EF) scores and standardized IQ and behavior (CBCL) scores, indicating the main parameters in each test. The mean (SD, range) standardized IQ score of the children was 108.19 (11.72, 77-141) points. Most of the neuropsychological functions measured showed a non-normal distribution, with more heterogeneous distributions for flexibility (mean $\pm$ SD) and motor inhibition (mean $\pm$ SD), with values of 60.7 $\pm$ 32.4 and 654 $\pm$ 175.5, respectively. One out of three children (37.4%) showed sub-clinical scores in internalizing problems specifically in the anxious/depressed (29%), withdrawn/depressed (26.6%), and somatic complaint (29.8%) scales as well as in the DSM-IV anxiety scale (33.8%).

Both the multivariable linear and logistic regression models showed significant associations between the four main EF components selected (updating [working memory and verbal fluency], inhibition, flexibility, and abstract reasoning) and the

CBCL scores after adjusting for children's age, IQ, and BMI. Multivariate linear and logistic regression models were performed for each of the eight syndrome scales and for the competence scales, as follows (Table 3):

*A) Scales associated with internalizing problems*

- **Anxious/depressed scale** scores were significantly associated with abstract reasoning ability; thus, children with lower scores in matrix reasoning task showed more problems in the anxious/depressed scale ( $p=0.008$ ). Moreover, children with higher scores in the matrix task had a lower risk of a T-score  $\geq 60$  in the anxious/depressed scale ( $p=0.008$ ).

- **Withdrawn/Depressed scale** scores were significantly associated with verbal fluency and motor inhibition ability. Children with lower scores in the categorical verbal fluency test showed more problems in the withdrawn/depressed scale ( $p=0.011$ ); however, unexpectedly, children with a higher reaction time response showed less problems in the withdrawn/depressed scale ( $p=0.014$ ).

- **Somatic complaint scale** scores were significantly associated with motor inhibition ability; however, children with higher reaction times (worse inhibition) showed less problems in the somatic complaint scale ( $p=0.019$ ).

*B) Scales associated with externalizing problems*

- **Rule-breaking scale** scores were significantly associated with flexibility. Children spending longer time on the TMT-B (worse flexibility) showed more social problems ( $p=0.014$ ). Aggressive scale scores point in the same direction.

- **Aggressive scale** scores were significantly associated with flexibility. Children spending longer time on the TMT-B (worse flexibility) showed more aggressive problems ( $p=0.016$ ).

*C) Variables associated with other problems*

- **Social scale** scores were significantly associated with flexibility ability. Children spending longer time on the TMT-B (worse flexibility) showed higher scores in social problems scale ( $p=0.001$ ). Moreover, children showing worse flexibility in the TMT-B task had a higher risk of a T-score  $\geq 60$  in social problems scale ( $p=0.001$ ).

- **Thought scale** scores were significantly associated with verbal fluency. Children with higher scores in the categorical verbal fluency test showed higher problems on the thought scale ( $p=0.001$ ).

- **Attention scale** scores were significantly associated with flexibility and cognitive inhibition. Children spending longer time on the TMT-B (worse flexibility) showed more attention problems ( $p<0.001$ ), and those with higher scores in interference cognitive control (better inhibition) showed fewer attention problems. Moreover, children with worse reaction time scores in the TMT-B task had a higher risk of a T-score  $\geq 60$  in attention problems ( $p<0.001$ ), while children with higher scores in the Stroop test also had a lower risk of a T-score  $\geq 60$  in attention problems ( $p=0.02$ ).

*D) Competence Scales*

- **School competence** scores were significantly associated with flexibility, cognitive inhibition control, and abstract reasoning. Children spending longer time on the TMT-B ( $p<0.001$ ) and with lower cognitive interference control ( $p=0.007$ ) showed lower scores in school competence (worse competence). Moreover, children with higher scores in the Stroop test had a lower risk of a T-score  $\leq 30$  in school competence ( $p=0.007$ ). Unexpectedly, those with a lower abstract reasoning score showed higher scores in school competence ( $p=0.008$ ) (better competence).

- **Social competence scale** scores were significantly associated with working memory. Children with higher scores in Letters and Numbers test (better WM) evidenced higher scores in social competence ( $p=0.004$ ) (better competence) (Table 3).

### DISCUSSION

The aim of this study was to examine the potential association of EF components with behavioral problems and competences in pre-adolescent children (9 to 11 years) without neuropsychological disorders. Our results show that, after controlling for potential confounders, children with better EF scores had fewer behavioral problems and higher competences and were a lower risk of classification in a subclinical/clinical group of behavioral problems.

Neurocognitive performance typically follows a normal distribution in healthy populations; however, in populations with some subclinical/clinical symptoms but without neuropsychological disorders, cognitive development can follow a non-normal distribution attributable to the EF deficits associated with the predominant profile of subclinical/clinical symptoms. Hence, especially given the complexity involved in defining the construct of EF (Brocki *et al.*, 2004), our finding that working memory, verbal fluency, inhibition, flexibility and abstract reasoning are associated with different specific behavioral problems and competences in pre-adolescents is of special relevance.

*Working memory (WM) and verbal fluency*

*Working memory* was found to be related to social competence, consistent with previous observations showing that WM predicts the math competence needed for the development of socialization in preschoolers (Barnett *et al.*, 2008; Ramos *et al.*, 2013) and with findings of poor social competence and specific social impairments (physical aggression, relational aggression, and impaired conflict resolution skills) in pre-adolescents with worse WM (McQuade *et al.*, 2013). WM has also been associated with anxious/depressed or withdrawn symptoms (Matthews *et al.*, 2008) and with inattentive behavior (Lui *et al.*, 2007) in adolescents.

In addition, *verbal fluency* was positively and significantly associated with internalizing problems (withdrawn-depressed and somatic complaints) in our study population. In this regard, we have only found a study reporting that assertiveness and internalizing behavior were related to verbal fluency (Nigg *et al.*, 1999). Phonemic and semantic verbal fluency played a prominent role in neuropsychological research and was found to be sensitive to lesions in the frontal lobe, temporal lobe, and caudate nucleus (Tombaugh *et al.*, 1999).

### *Inhibition*

In the present study, greater *cognitive inhibition* was associated with fewer attention problems and higher school competence. Unexpectedly, worse motor inhibition was associated with fewer withdrawn/depressed problems and somatic complaints, possibly because the time variable may not have offered an accurate measure of motor inhibition in this child population. Motor inhibition may be better analyzed by the use of other or additional measures, given that the evaluation of developmental change based on specific tasks may represent different aspects of certain executive domains (Welsh *et*



*al.*, 2002). Other studies have found a relationship among attention problems (Raaijmakers *et al.*, 2008), externalizing and internalizing problems (Riggs *et al.*, 2004), and social competency (Nigg *et al.*, 1999) in preschoolers with inhibitory problems. These have also been associated with depression (Wagner *et al.*, 2014) and affective problems (Van Deurzen *et al.*, 2012) in adolescents and with worse school and social competence in young children (Barnett *et al.*, 2008; Ramos *et al.*, 2013).

### *Flexibility*

In the present study, worse *flexibility* was associated with more externalizing (rule-breaking and aggressive), social, and attention problems. One explanation may be that reactions such as negative mood, aggressive impulse, drug seeking, are difficult to inhibit in the absence of executive control with motivationally significant information (Baskin-Sommers *et al.*, 2012). Inflexibility can lead to established response patterns that make it difficult to modify impulsivity and aggressiveness and choose an alternative non-aggressive response. We have found no reports of similar relationships with externalizing symptoms, although one study found an association between lower flexibility levels and a higher risk of depression, anxiety, and social functioning (Kashdan *et al.*, 2010) and another observed that low levels of positive emotionality at preschool age were related to a greater inflexibility and rigidity later in life that led to withdrawn problems (Ghassabian *et al.*, 2014).

### *Abstract reasoning*

Abstract reasoning was negatively associated with anxious/depressed and other internalizing problems in our population. Most authors have not studied this ability in children, probably because it is not considered as a fundamental core in effective

executive functioning (Clair-Thompson *et al.*, 2011; Karin *et al.*, 2004; Lui *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 1996). Among adults, abstract reasoning deficits were also observed in depressed patients, who were less able to narrow down a set of possible solutions (poor "focusing") and more likely to persevere with disconfirmed hypotheses (Silberman *et al.*, 1983).

In summary, our results may be explained by the interaction between emotion and cognition. From a developmental cognitive neuroscience perspective, these are considered to work together to process information and execute action (García-Andrés *et al.*, 2010). Bidirectional influences are likely, with emotions helping to organize thinking, learning, and action (emotion as regulating) and cognitive processes playing a role in the regulation of emotions (emotions as regulated). EFs may mediate the association of problem behaviors with verbal ability and social disadvantage (Hughes *et al.*, 2007). Developmental psychopathology is concerned not only with differences in symptom presentation at different development periods but also with the degree of convergence or divergence in the organization of biological, psychological, and social-contextual systems as they relate to symptoms and disorders (Boyce *et al.*, 1998; Cicchetti *et al.*, 1995).

Adolescents may exhibit features associated with the stress typical of this period, such as mood disruptions, risk behaviors, and conflict with parents (Arnett 1999). Although most adolescents cope successfully with the developmental demands of this period, others show increased risk-taking behaviors associated with internalizing and externalizing problems. The interface between normal and abnormal behavior is particularly informative for understanding the course of development, and the period of

adolescence is especially valuable in this regard. Thus, even before the emergence of a disorder, it may be possible to detect alterations in normal development that may predict subsequent psychopathology (Cicchetti *et al.*, 2002).

Our results also show a high prevalence of some sub-clinical symptoms in a community sample, including internalizing problems (37.41%), specifically in anxious/depressed (29%), withdrawn/depressed (26.61%), and somatic complaint (29.85%) symptoms. Pre-adolescent boys in the subclinical range of functioning may be more vulnerable to the subsequent development of a mental disorder in adolescence, such as anxiety, bipolar state, depression, eating disorders, psychosis, and substance abuse (Paus *et al.*, 2008). A diverse prototypical organization of biological and psychological systems emerges during this period of transition, and some of these prototypes may be more susceptible to abnormal development (Cicchetti *et al.*, 1998). Hence, this period offers an important opportunity for implementing prevention and intervention programs (Holmbeck *et al.*, 2000). Furthermore, the early detection of EF impairments may shed light on the role of neuropsychological deficits in the development of behavioral disorders (Cicchetti *et al.*, 2002; Clair-Thompson *et al.*, 2011; Hughes *et al.*, 2008; Lundy *et al.*, 2010; Raaijmakers *et al.*, 2008; Riggs *et al.*, 2006). Some authors have proposed that an early training in certain EF components may improve behavior and school competence at later stages (Diamond 2013).

Our study has several limitations. First, our population only comprised boys, because the INMA-Granada cohort from which they derive was initially designed to assess the prevalence of cryptorchidism and hypospadias; hence, these results cannot be extrapolated to girls, given the gender differences in social and cultural factors and their relationship to psychological disorders (Paus *et al.*, 2008). Second, we used a battery of

tasks that consisted of six neuropsychological measures, and other EF measures might have yielded different EF factors and captured other EF deficits. Finally, the psychological/behavioral evaluation of children relied on parental reports, and it would be useful to include formal testing by a psychologist, as in the case of the neuropsychological assessment, and to gather more information from their teachers.

Neuropsychological scores would not by themselves be sufficient for a comprehensive development model, because they comprise one etiological component of a multifactorial and transactional development model (Barkley 1997). The pre-adolescence stage is influenced by psychosocial (e.g., school and relationship with the parents and peers) and/or biological (e.g., pubertal hormonal changes, genetic) or environmental (drugs of abuse) factors, among others. Hence, the total variance of behavioral/emotional factors cannot be predicted with EF measures alone, because a single necessary and sufficient cause is improbable for most developmental psychopathologies.

The strengths of our study include its novelty, given the absence of published research on these relationships in preadolescent children. Moreover, the sample size was relatively large. We were able to examine a wide range of cognitive /behavioral functions with sensitive and specific tests at a stage of EF maturation (9-11 years) (Brocki *et al.*, 2004) in which some symptoms of psychopathology may emerge (Paus *et al.*, 2008). Furthermore, because our study population belongs to a cohort, it will be possible to follow their cognitive and behavioral performance during adolescence.

This study adds to the growing body of literature on the role of neuropsychological function in behavior. According to the results obtained, EF deficits appear to be related to emotional and behavioral problems, and worse competences, indicating that each component of executive function may affect specific behavioral areas. An inexpensive and rapid neuropsychological evaluation of this type may help to identify possible future problems in preadolescent children. Longitudinal studies in schoolchildren are warranted to explore the role of EF deficits as predictors of the development and persistence of behavioral disorders in adolescents and to create cognitive functioning profiles to support educational intervention strategies.

### **Ethics**

We obtained written informed consent from the parents (mother or father) on behalf of children enrolled in our study. The 300 families registered in the follow-up signed the informed consent form, which included completion of ad hoc questionnaires. The study followed the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of San Cecilio University Hospital, Granada, Spain.

### **Declaration of interest**

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

**REFERENCES**

- Achenbach, T.M., & Rescorla, L.A. (2001). Manual for ASEBA school-age forms & profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Anderson, V. (2001). Assessing executive functions in children: biological, psychological, and developmental considerations. *Developmental Neurorehabilitation*, 4(3), 119-136.
- Arnett, J. J. (1999). Adolescent storm and stress, reconsidered. *American psychologist*, 54(5), 317.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, 121(1), 65.
- Barnett, W. S., Jung, K., Yarosz, D. J., Thomas, J., Hornbeck, A., Stechuk, R., & Burns, S. (2008). Educational effects of the Tools of the Mind curriculum: A randomized trial. *Early childhood research quarterly*, 23(3), 299-313.
- Baskin-Sommers, A. R., Curtin, J. J., Larson, C. L., Stout, D., Kiehl, K. A., & Newman, J. P. (2012). Characterizing the anomalous cognition–emotion interactions in externalizing. *Biological psychology*, 91(1), 48-58.

Benton AL & Hamsher K. In Multilingual Aphasia Examination. 2<sup>a</sup> ed. Iowa City:

Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa, 1989.

Bodrova, E., & Leong, D. J. (2006). Self-regulation as key to school readiness: How

early childhood teachers promote this critical competency. In M.Zaslow &

I.Martinez-Beck (Eds.). In: Critical issues in early childhood professional

development (pp. 203-224). Baltimore:Paul H. Brookes Publishing.

Boyce, W. T., Frank, E., Jensen, P. S., Kessler, R. C., Nelson, C. A., & Steinberg, L.

(1998). Social context in developmental psychopathology: Recommendations for

future research from the MacArthur Network on Psychopathology and

Development. *Development and Psychopathology*, 10(2), 143-164.

Borella, E., Carretti, B., & Pelegrina, S. (2010). The specific role of inhibition in

reading comprehension in good and poor comprehenders. *Journal of Learning*

*Disabilities*, 43(6), 541-552.

Brocki, K. C., & Bohlin, G. (2004). Executive functions in children aged 6 to 13: A

dimensional and developmental study. *Developmental neuropsychology*, 26(2),

571-593.



## RESULTADOS

---

- Brown, T. E., & Landgraf, J. M. (2010). Improvements in Executive Function Correlate with Enhanced Performance and Functioning and Health-Related Quality of Life. *Postgraduate medicine, 122*(5).
- Cicchetti, D. E., & Cohen, D. J. (1995). Developmental psychopathology, Vol. 1: Theory and methods. John Wiley & Sons.
- Cicchetti, D., & Toth, S. L. (1998). The development of depression in children and adolescents. *American psychologist, 53*(2), 221.
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2002). A developmental psychopathology perspective on adolescence. *Journal of consulting and clinical psychology, 70*(1), 6.
- Clair-Thompson, S., & Helen, L. (2011). Executive functions and working memory behaviors in children with a poor working memory. *Learning and Individual Differences, 21*(4), 409-414.
- Diamond, A., Barnett, W.S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). The early years - Preschool program improves cognitive control. *Science, 318*, 1387-1388.
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology, 64*, 135-168.
- Donders, F.C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica, 30*, 412-431.

- Golden, C.J. (2005). In Stroop, Test de Colores y Palabras. 4ª ed. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.
- Fairchild, G., van Goozen, S.H., Stollery, S.J., Aitken, M.R., Savage, J., Moore, S.C., *et al.*, (2009). Decision Making and Executive Function in Male Adolescents with Early-Onset or Adolescence-Onset Conduct Disorder and Control Subjects. *Biological Psychiatry* 66, 162-168.
- Fernández, M. F., Olmos, B., Granada, A., López-Espinosa, M. J., Molina-Molina, J. M., Fernández, J. M., *et al.*, (2007). Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environmental health perspectives*.
- García-Andrés, E., Huertas-Martínez, J.A., Aranzazu, A., Fernández-Alcaraz, C. (2010). Emotional regulation and executive function profiles of functioning related to the social development of children. *Procedia Social and Behavioral Sciences* 5, 2077-2081
- Ghassabian, A., Székely, E., Herba, C. M., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Oldehinkel, A. J., *et al.*, (2014). From positive emotionality to internalizing problems: the role of executive functioning in preschoolers. *European child & adolescent psychiatry*, 1-13.

Guxens, M., Ballester, F., Espada, M., Fernández, M.F., Grimalt, J.O., Ibarluzea, J., *et al.*, (2012). Cohort profile: the INMA—infancia y medio ambiente—(environment and childhood) project. *International Journal of Epidemiology* 41, 930-40.

Holmbeck, G. N., Colder, C., Shapera, W., Westhoven, V., Kenealy, L., & Updegrave, A. (2000). Working with adolescents: Guides from developmental psychology.

Hughes, C., & Ensor, R. (2007). Executive function and theory of mind: Predictive relations from ages 2 to 4. *Developmental psychology*, 43(6), 1447.

Hughes, C., & Ensor, R. (2008). Does executive function matter for preschoolers' problem behaviors? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(1), 1-14.

Jonsdottir, S., Bouma, A., Sergeant, J.A., & Scherder, E.J. (2006). Relationships between neuropsychological measures of executive function and behavioral measures of ADHD symptoms and comorbid behavior. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 383-394.

Kashdan, T. B., & Rottenberg, J. (2010). Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clinical psychology review*, 30(7), 865-878.

## RESULTADOS

---

Kaufman, A.S., & Kaufman, N.L. (1997). In Kaufman Brief Intelligence Test (K.BIT) Manual. Spanish Adaptation: Cordero A, Calonge I. 2000 Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.

Lalonde, G., Henry, M., Drouin-Germain, A., Nolin, P., & Beauchamp, MH. (2013).

Assessment of executive function in adolescence: A comparison of traditional and virtual reality tools. *Journal of Neuroscience Methods*, 219, 76-82.

Livesey, D., Keen, J., Rouse, J., & White, F. (2006). The relationship between measures of executive function, motor performance and externalising behaviour in 5-and 6-year-old children. *Human Movement Science*, 25(1), 50-64.

Lui, M., & Tannock, R. (2007). Working memory and inattentive behavior in a community sample of children. *Behavioral and Brain Functions*, 3(1), 12.

Lundy, S. M., Silva, G. E., Kaemingk, K. L., Goodwin, J. L., & Quan, S. F. (2010).

Cognitive functioning and academic performance in elementary school children with anxious/depressed and withdrawn symptoms. *The open pediatric medicine journal*, 4, 1.

Martel, M. M., Nigg, J. T., Wong, M. M., Fitzgerald, H. E., Jester, J. M., Puttler, L. I, *et al.*, (2007). Childhood and adolescent resiliency, regulation, and executive functioning in relation to adolescent problems and competence in a high-risk sample. *Development and Psychopathology*, 19(02), 541-563.

Nigg, J. T., Quamma, J. P., Greenberg, M. T., & Kusche, C. A. (1999). A two-year longitudinal study of neuropsychological and cognitive performance in relation to behavioral problems and competencies in elementary school children. *Journal of abnormal child psychology*, 27(1), 51-63.

Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological bulletin*, 126(2), 220.

Matthews, K., Coghill, D., & Rhodes, S. (2008). Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. *Journal of Affective Disorders* 111, 113-118.

Max, J.E., Manes, F.F., Robertson, B.A., Mathews, K., Fox, P.T., & Lancaster, J. (2005). Prefrontal and executive attention network lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 443-450.

McQuade, J. D., Murray-Close, D., Shoulberg, E. K., & Hoza, B. (2013). Working memory and social functioning in children. *Journal of experimental child psychology*, 115(3), 422-435.

## RESULTADOS

---

- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions four general conclusions. *Current directions in psychological science*, 21(1), 8-14.
- Paschall, M. J., & Fishbein, D. H. (2002). Executive cognitive functioning and aggression: A public health perspective. *Aggression and Violent Behavior*, 7(3), 215-235.
- Passler, M. A., Isaac, W., & Hynd, G. W. (1985). Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. *Developmental Neuropsychology*, 1(4), 349-370.
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 947-957.
- Perez-Lobato, R., Ramos, R., Arrebola, J. P., Calvente, I., Ocon-Hernandez, O., Dávila-Arias, C., Pérez-García, M., Olea, N., & Fernández, M. F. (2014). Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *European Journal of Endocrinology*, Nov 13. pii: EJE-14-0093. [Epub ahead of print]
- Pineda, D. (2000). La función ejecutiva y sus trastornos. *Revista de neurología*, 30(8), 764-768.

## RESULTADOS

---

- Raaijmakers, M. A., Smidts, D. P., Sergeant, J. A., Maassen, G. H., Posthumus, J. A., Van Engeland, H., *et al.*, (2008). Executive functions in preschool children with aggressive behavior: Impairments in inhibitory control. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*(7), 1097-1107.
- Ramos, R., Freire, C., Julvez, J., Fernández, M. F., García-Esteban, R., Torrent, M., *et al.*, (2013). Association of ADHD symptoms and social competence with cognitive status in preschoolers. *European child & adolescent psychiatry*, *22*(3), 153-164.
- Reitan, R.M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual & Motor Skills*, *8*, 271-276.
- Riggs, N. R., Blair, C. B., & Greenberg, M. T. (2004). Concurrent and 2-year longitudinal relations between executive function and the behavior of 1st and 2nd grade children. *Child Neuropsychology*, *9*(4), 267-276.
- Riggs, N. R., Jahromi, L. B., Razza, R. P., Dillworth-Bart, J. E., & Mueller, U. (2006). Executive function and the promotion of social–emotional competence. *Journal of Applied Developmental Psychology*, *27*(4), 300-309.
- Roberts, R. J., & Pennington, B. F. (1996). An interactive framework for examining prefrontal cognitive processes. *Developmental neuropsychology*, *12*(1), 105-126.

## RESULTADOS

---

Livesey, D., Keen, J., Rouse, J., & White, F. (2006). The relationship between measures of executive function, motor performance and externalising behaviour in 5-and 6-year-old children. *Human Movement Science*, 25(1), 50-64.

Silberman, E. K., Weingartner, H., & Post, R. M. (1983). Thinking disorder in depression: Logic and strategy in an abstract reasoning task. *Archives of General Psychiatry*, 40(7), 775-780.

Simmons, J. G., Whittle, S. L., Patton, G. C., Dudgeon, P., Olsson, C., Byrne, M. L., *et al.*, (2014). Study protocol: Imaging brain development in the Childhood to Adolescence Transition Study (iCATS). *BMC pediatrics*, 14(1), 115.

St Clair-Thompson, H. L., & Gathercole, S. E. (2006). Executive functions and achievements in school: Shifting, updating, inhibition, and working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59(4), 745-759.

Steinberg, L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in cognitive sciences*, 9(2), 69-74.

Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14(2), 167-177.



## RESULTADOS

---

- Van Deurzen, P. A., Buitelaar, J. K., Brunnekreef, J. A., Ormel, J., Minderaa, R. B., Hartman, C. A., *et al.*, (2012). Response time variability and response inhibition predict affective problems in adolescent girls, not in boys: the TRAILS study. *European child & adolescent psychiatry*, 21(5), 277-287.
- Wagner, S., Müller, C., Helmreich, I., Huss, M., & Tadić, A. (2014). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 1-15.
- Wechsler, D. (1999). In Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III). Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.
- Wechsler, D. (2007). In Escala de inteligencia de Wechsler para Niños-IV (WISC-IV). Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.
- Welsh, M. C. (2002). Developmental and clinical variations in executive functions. In D. L. Molfese & V. J. Molfese (Eds.), *Developmental variations in learning* (pp. 139–185). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

## RESULTADOS

Table 1. Characteristics of the study population

	<b>n</b>	<b>%</b>				
<b>Child variables</b>						
Area of residence						
Urban	69	24.9				
Semi-urban	159	57.4				
Rural	49	17.7				
Breastfeeding						
Yes	240	87.3				
No	35	12.7				
<b>Maternal and paternal variables</b>						
Smoking during pregnancy <sup>b</sup>						
Yes	58	21.1				
No	217	78.9				
Maternal education						
University	65	23.4				
Secondary school	88	31.7				
Up to primary	125	45.5				
Paternal education						
University	61	22.2				
Secondary school	88	32				
Up to primary	126	45.8				
	<b>n</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Age (years)	278	9.9	0.3	9.8	9	11.2
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	271	19.2	3.4	18.4	13	30

<sup>a</sup> BMI (Body Mass Index); SD= Standard Deviation; Min=Minimum; Max=Maximum.

<sup>b</sup> By mothers

## RESULTADOS

Table 2. Results of EF and behavioral outcome measures

Variables		n	Mean	Median	SD	Range	Subclinical symptoms (%)
<b>IQ (T-score)</b>		278	108.19	108.5	11.72	77-141	18.7
<b>Executive function (raw scores)</b>							
Working memory	Letters and numbers <sup>a</sup>	278	17.3	17	2.7	10-25	14.38
Verbal fluency	FAS <sup>a</sup>	276	17	17	4.1	6-28 232.5-	17.02
Motor Inhibition	GONOGO-time_5 (sec) <sup>b</sup>	262	602.8	565.2	166.6	1421.8 357.8-	19.84
Cognition inhibition	GONOGO-time_6 (sec) <sup>b</sup>	261	654	620.3	175.5	1395	19.92
	Stroop colour naming <sup>a</sup>	276	113.5	114	10.6	69-141	15.94
	Stroop word naming <sup>a</sup>	276	78.8	78.5	9.2	51-109	17.75
	Stroop incongruent stimuli <sup>a</sup>	276	48.3	48	7.1	30-71	15.94
	Stroop inhibition cost <sup>a</sup>	276	2	1.8	5.2	16.7-20.8	19.56
Flexibility	Trail Making Test-B <sup>b</sup>	277	60.7	53	32.4	23-360	20.57
Abstract reasoning	Matrix <sup>a</sup>	278	31	31	4.7	18-44	16.54
<b>Child Behavior Checklist (CBCL)</b>							
Syndrome scales (T-score) <sup>c</sup>	Anxious/Depressed	278	56.9	57	6.4	50-78	29.1
	Withdrawn/Depressed	278	56.7	54	6.49	50-79	26.61
	Somatic Complaints	278	56.5	57	6.2	50-82	29.85
	Social Problems	278	54	53	4.57	50-73	12.23
	Thought Problems	278	54.4	51	5.7	50-74	19.42
	Attention Problems	278	55.3	53	6.1	50-83	20.5
	Rule-Breaking	278	53.9	51	5.3	50-76	14.74
	Aggressive Behavior	278	54.8	53	5.5	50-75	17.62
DSM-oriented scales (T-score) <sup>c</sup>	Affective problems	278	56.1	56	6	50-75	10.43
	Anxiety problems	278	58.7	55	7.3	50-75	33.81
	Somatic problems	278	55.4	57	6.2	50-83	12.58
	ADHD problems	278	54.6	51	6	50-77	8.27
	Oppositional Defiant	278	55	55	5	50-73	6.8
	Conduct problems	278	53.9	51	5.2	50-76	6.11
Total problems (T-score) <sup>c</sup>	Internalizing	278	56.3	57	8	34-76	37.41
	Externalizing	278	51.2	51	9.1	33-74	16.9
	Total problems	278	53.16	53	8.38	34-73	23.38

\* Direct scores were selected for the analysis of all Executive function tests (except IQ) and typical scores for the CBCL

a Higher score indicates greater cognitive function

b Higher score indicates worse cognitive function

c Higher score indicates worse psychological functioning

## RESULTADOS

Table 3. Associations between EF components and behavioral scores in children from INMA-cohort<sup>1</sup>.

Behavioral problems (Dependent variables)	EF's Test (Independent variables)	EF components	$\beta$	95%CI	R <sup>2</sup>	OR <sup>3</sup>	95%CI
Anxious/Depressed	Matrix	Abstract reasoning	-0.392**	-0.682, -0.102	0.04	<b>0.867</b>	0.780, 0.965
Withdrawn/Depressed	FAS	Verbal fluency	-0.271*	-0.479, -0.063	0.048	0.941	0.872, 1.015
	Go/no-go <sup>4</sup>	Motor inhibition	-0.006*	-0.011, -0.001		0.998	0.996, 0.100
Somatic Complaints	Go/no-go <sup>4</sup>	Motor inhibition	-0.005*	-0.009, 0.000	0.054	0.999	0.997, 1.000
Social Problems	TMT-B	Flexibility	0.032**	0.014, 0.051	0.107	<b>1.020</b>	1.004, 1.036
Thought Problems	FAS	Verbal fluency	0.300**	0.125, 0.475	0.062	1,123	1.035, 1.219
Attention Problems	TMT-B	Flexibility	0.052***	0.028, 0.075	0.17	<b>1.018</b>	1.005, 1.032
	Stroop <sup>5</sup>	Cognitive inhibition	-0.158*	-0.290, -0.025		<b>0.920</b>	0.862, 0.981
Rule-Breaking	TMT-B	Flexibility	0.028*	0.006, 0.050	0.043	1,008	0.998, 1.018
Aggressive Behavior	TMT-B	Flexibility	0.028*	0.005, 0.051	0.048	1,010	1.000, 1.021
Internalizing	Matrix	Abstract reasoning	-0.464*	-0.832, -0.096	0.037	<b>0.905</b>	0.821, 0.998
Externalizing	TMT-B	Flexibility	0.038*	0.000, 0.076	0.035	1.009	0.998, 1.019
	TMT-B	Flexibility	-0.046***	-0.070, -0.022		1.009	0.995, 0.102
School competence	Stroop <sup>5</sup>	Cognitive inhibition	0.181**	0.049, 0.312	0.289	<b>0.841</b>	0.719, 0.985
	Matrix	Abstract reasoning	-0.359**	-0.622, -0.096		1.410	1.002, 1.983
Social competence	Letters and numbers	Working memory	0.608**	0.200, 1.015	0.040	1.048	0.767, 1.432

\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

<sup>1</sup> Adjusted for age (years), BMI (kg/m<sup>2</sup>) and IQ. Syndrome scale results reported as T-scores; EF predictors reported as raw scores.

<sup>2</sup> Determination coefficient.

<sup>3</sup> Reference category: children with score<65 in syndrome scales or score>30 in competence scales

<sup>4</sup> The time spent executing the task in blocks 5 and 6 were selected as the main variables of Go/no-go test.

<sup>5</sup> Cognitive interference was selected as the main variable in the Stroop test.

The models in logistic regression analyses were created using only the significant predictors found in linear regression analyses.

#### ***4. Influence of neuropsychological functions in the development of ADHD symptoms in a prospective birth cohort***

(Influencia de las funciones neuropsicológicas en el desarrollo de los síntomas de TDAH en una cohorte de nacimiento prospectiva)

**Submitted:** December 2014 Journal of Attention Disorders

**Title: Influence of neuropsychological functions in the development of ADHD symptoms in a prospective birth cohort**

**ABSTRACT**

**Objective:** We aimed to examine the influence of neuropsychological functions on the development of parent- and teacher-assessed ADHD symptoms in boys from a prospective birth cohort from the age of 4 to 10 yrs.

**Method:** Parents and teachers completed the ADHD-DSM-IV questionnaire to evaluate the children's ADHD symptoms at both 4 and 10 years old follow-up assessments. Complete data of parents and teachers ADHD-DSM-IV questionnaire were available for 146 and for 84 boys, respectively. Three groups of children were established according to their developmental trajectories of ADHD symptoms from 4 to 10 years. In addition, children were assessed with a comprehensive neuropsychological test battery at 10 years old. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests were applied to analyze the neuropsychological differences in the three development established groups.

**Results:** Children whose symptoms decreased over time showed significant better scores in cognitive functions (cognitive and motor inhibition, speed processing, sustained attention) evaluated at 10 years of age, compared to children whose symptoms remained the same or worsened.

**Conclusions:** Our data add knowledge to the very few extant empirical studies in the trajectory of ADHD symptoms and suggest the need to evaluate ADHD symptoms in shorter intervals

within critical developmental periods and identify the core neuropsychological deficits related to this disorder.

### **ABBREVIATIONS**

EF: Executive Function

WM: Working Memory

BMI: Body Mass Index

WISC-IV: Wechsler Intelligence Scales for Children- quarter Edition

TMT: Trail Making Test

K-BIT: Kaufman Brief Intelligence Test

CPT: Continuous Performance Test

TAVECI: Complutense Verbal Learning Test

FAS: Phonemic Verbal Fluency Test

STROOP: Stroop Color and Word Test

IQ: Intelligence Quotient

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder

IG: Improvement group

SG: Stable Group

WS: Worsening Group

### INTRODUCTION

Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is considered the most prevalent (2-12%) neurodevelopmental disorder among children and adolescents (Balázs & Keresztény, 2014). It typically emerges during preschool years and often persists into adolescence and adulthood (American Psychiatric Association, 2000; Brassett-Harknett & Butler, 2007; [Vierhile et al., 2009](#)). ADHD is characterized by three core symptoms: inattention, hyperactive, and impulsive behaviors that affect both cognitive and behavioral functioning in educational, social, and family settings (American Psychiatric Association, 2000; Brassett-Harknett & Butler, 2007). The diagnosis of ADHD requires the presence of these symptoms in at least two of these settings. This disorder is more common among boys, with a boy-girl ratio ranging from 4:1 to 9:1 in clinical samples and from 4:1 to 1:1 in community-based samples (American Psychiatric Association, 2000). ADHD is most frequently diagnosed in middle childhood (around 7 yrs of age), although there has been a recent increase in diagnoses among children under 5 yrs of age (Zito et al., 2000), leading to debate about the nature and significance of ADHD in this preschool period (Sonuga-Barke et al., 2005).

There is growing evidence that ADHD is related to developmental aspects and that its symptoms can markedly change over time (Barkley, 1997a; Faraone et al., 2006b; Vierhile et al., 2009). Leading researchers (Barkley, 1997b; Sonuga-Barke & Halperin, 2010) have long argued that ADHD is a “developmental disorder” with early onset whose deficits in inhibition appear in early childhood and are related to other self-regulation problems covered by the umbrella term “executive function” (EF) (Barkley, 2010; Berger et al., 2013; Brocki et al., 2007; Kipp, 2005; Willcutt et al., 2005). EF correspond to cognitive skills that underlie goal-directed behaviors and include cognitive processes such as short-term and working memory, selective attention, sustained attention, attention switching, attentional control, resistance to



interference and inhibition, cognitive flexibility, and information processing (Diamond, 2013). Some authors have proposed EF impairment as the main but not sole cause of ADHD (Barkley, 1997b; Castellanos *et al.*, 2006; Willcutt *et al.*, 2005). Many children with ADHD have been described as having comorbid psychiatric and conduct disorders and specific developmental language, learning, and motor development disorders (Jensen & Steinhausen, 2014; Koolwijk *et al.*, 2014). Studies also suggest changes in ADHD symptoms with higher age, including a decline in hyperactivity and a qualitative change in impulsivity, but with a persistence of inattention from childhood to adolescence (Gau *et al.*, 2010; Lahey *et al.*, 2005; Vaughn *et al.*, 2011).

There is increased interest in children who do not meet the diagnostic criteria for ADHD but show inattentive or hyperactive/impulsive symptoms, i.e. a subthreshold or subclinical form of ADHD. Subclinical ADHD is reported to be more prevalent than full ADHD (Lewinsohn *et al.*, 2004) and to be associated with psychosocial adversity, functional impairment, and a greater risk of developing clinical ADHD (Scahill *et al.*, 1999, Shankman *et al.*, 2009). It has been suggested that subthreshold ADHD might be a milder form of the disorder (Cho *et al.*, 2009; Faraone *et al.*, 2006a; Faraone *et al.*, 2009). Subclinical ADHD is also frequently comorbid with externalizing and/or internalizing disorders (Balázs *et al.*, 2014; Lewinsohn *et al.*, 2004; Malmberg *et al.*, 2011; Shankman *et al.*, 2009).

In summary, the association between EF and ADHD symptoms is well known; however, the time course of ADHD symptoms from preschool to pre-adolescent stages and the role of neuropsychological functions in this development are poorly understood. The objective of this study was to examine the influence of neuropsychological functions on the development of

parent- and teacher-assessed ADHD symptoms in boys from a prospective birth cohort from the age of 4 to 10 yrs.

### **METHODS**

#### **Study population**

From 2000 to 2002, 668 eligible mother-son pairs registered at a University Hospital were enrolled after delivery, establishing a prospective birth cohort, with the initial aim of assessing the prevalence of urogenital malformations (cryptorchidism and hypospadias) at birth. The inclusion and exclusion criteria for this cohort are published elsewhere (Fernandez *et al.*, 2007). Two cross-sectional follow-up studies have been conducted: in 2005-2006 and in 2011-2012, when the boys were aged 4-5 and 9-11 yrs, respectively. Between April 2005 and June 2006, one out of three families was randomly contacted to arrange a follow-up appointment (Freire *et al.*, 2010). Six years later, all families in the cohort (n= 668) were contacted and invited to participate. Both follow-ups included the collection of biological samples (blood and urine), assessments of the child's growth (by a pediatrician) and cognitive status (by a psychologist), and evaluations of ADHD symptoms by parents and teachers using the ADHD-DSM-IV questionnaire (American Psychiatric Association, 2000).

Out of the 220 boys (32.93% participation rate) who signed informed consent and took part in the 2005-2006 follow-up, parent-rated ADHD-DSM-IV results were available for 147 (66.81%), and teacher-rated ADHD-DSM-IV results for 123 (55.9%). Out of the 300 boys (44.9% participation rate) who signed informed consent and participated in the 2010-2012 follow-up, 282 (94%) parent-rated and 158 (52.7%) teacher-rated ADHD-DSM-IV results were available. Parent-rated ADHD-DSM-IV criteria data at both follow ups were obtainable for 146 boys, and teacher-rated data for 84 (57.5%) of these boys. The study was approved by the Ethics

Committee of the University Hospital and signed informed consent was obtained from the participants' families.

### **ADHD symptoms and procedure**

In Spain, schooling is compulsory from the age of 5 to 16 yrs with a structured preschool program available for children aged 3-5 yrs old. Preschool and primary school teachers spend approximately 5 hours per day with the children.

We used ADHD criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition (ADHD-DSM-IV), which is an internationally recognized form list comprising 18 dichotomous items designed to evaluate attention-deficit (items 1-9), hyperactivity (10-15), and impulsivity (16-18) symptoms in children (American Psychiatric Association, 2000). The original ADHD-DSM-IV form list was used, which rates items as “Yes” (frequently showing this behavior) =1 or “No” (not frequently showing this behavior) = 0. Thus, ADHD-DSM-IV symptom scores were initially treated as continuous variables, assigning one point per symptom for general, inattention, and hyperactivity symptoms. Children were then classified into one of three groups according to their ADHD-DSM-IV scores: score = 0 (reference group); scores = 1-5 (moderate or subclinical group); scores  $\geq 6$  (clinical group). The behavioral scale (ADHD-DSM-IV) was completed by the children's teachers and parents at both follow-ups (at 4 and 10 yrs of age).

Three new groups were also considered in order to study the time course of ADHD symptoms from 4 to 10 yrs old and its association with neuropsychological measures at 10 yrs old: (a) *improvement group* (IG): children moving to a lower ADHD-DSM-IV symptom category between the first and second follow up (disappearance or reduction in symptoms) ; (b) *stable group* (SG); children remaining in the same category (no change in symptoms); and (c) *worsening group* (WG): children moving to a higher ADHD-DSM-IV symptom category (increase in symptoms).

### **Neuropsychological measures**

Neuropsychological functioning was assessed using a comprehensive battery of neuropsychological tests at the Monitoring and Early Stimulation Unit of the hospital by a neuropsychologist trained to administer the tests and to interpret scores for specific neuropsychological domains. Neuropsychological assessment was only completed by children at the second follow up (9-11 yrs old).

1) **General cognitive intelligence**, assessed with the Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT) (Kauffman & Kauffman, 1997), in which the composite IQ is based on verbal and non-verbal scale scores.

2) **Language**, with the K-BIT verbal scale (Kauffman & Kauffman, 1997), which includes two subtests: i) verbal knowledge, which measures receptive vocabulary with a task in which the child names graphically displayed objects; and ii) general knowledge and riddles, to measure expressive reasoning with a task in which the child must deduce words based on a definition of the word and some of the letters it contains.

3) **Attention**, assessed with the Continuous Performance Test (CPT) (Conners, 1995), which measures sustained and selective attention and impulsivity with a task in which the child responds by pressing any key on the keyboard, as quickly as possible, each time the letter "A" appears in yellow ("go" condition). The main dependent variables are: hits (press any key in "go" condition), commission errors (press any key in "no go" condition), omission errors (no key pressed in "go" condition) and attention index.

4) **Verbal memory**, evaluated with the Complutense-Spain Madrid Verbal Learning Test (TAVECI) (Benedet *et al.*, 2001), which assesses different memory and learning processes, including immediate recall, short and long-term recall, and recognition. In this test, the examiner reads out a list of 15 words five times, and the child must state the words recalled after each time and then after intervals of 10 and 20 minutes.

5) **Visual-motor coordination**, assessed with part A of the Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958). The task involves connecting consecutive numbers in an alternating sequence as quickly as possible. The main dependent variable is time (seconds).

6) **Processing speed**, measured by the sum of the results of two subtests (symbol search and coding) from the Wechsler Intelligence Scales for Children (WISC-IV) (Wechsler, 2007). The first task is to identify, as quickly as possible, whether or not figures are included in a series of figures and symbols. In the second task, the child fills in spaces under numbers with the corresponding symbols, following a given model. Both tasks must be completed within two minutes.

7) **Executive function**, divided into four components: updating, inhibition, shifting, and abstract reasoning (Diamond, 2013).

7.1. **Updating measurements**, with two components: i) Working memory: assessed with the letter-number sequencing subtest from the WISC-IV (Spanish version), in which the child listens to and then repeats a mixed set of numbers and letters, first saying the numbers in order from lowest to highest and then the letters in alphabetic order. The number of correct responses is the independent variable (Wechsler, 2007); and ii) Verbal fluency, assessed with the categorical verbal fluency test (FAS), in which children are instructed to say as many names of animals as they know during one minute. No grammatical variations or repetitions are counted. The number of animals correctly named is the independent variable (Benton *et al.*, 1989).

7.2. **Inhibition**, with two components: i) the Spanish children's version of the Stroop Colour and Word Test (STROOP) (Golden, 2005), which measures cognition inhibition with a procedure in which the child is asked to name color-words printed in black-and-white (condition 1), to state the color of letters (xxxx) printed in different colors (condition 2), and to name the color of words printed in colors that conflict with their meaning, e.g., the word "blue" appears

in red print (condition 3, interference). The independent variable was the interference score, calculated by regressing the color-word naming score on the word-reading and color-naming scores.; ii) the Go/no-go task (Donders, 1969), which measures motor inhibition by means of a task in which the child responds to certain stimuli presented on the computer screen while inhibiting the response to distracter stimuli, with hit and false-alarm rates as the main independent variables.

7.3. **Shifting**, measured by part B of the TMT (Reitan, 1958). The task involves connecting consecutive numbers and letters in an alternating sequence as quickly as possible, with time (in seconds) as the main independent variable.

7.4. **Abstract reasoning** (matrix analogies test), measured with the K-BIT non-verbal scale (Kauffman & Kauffman, 1997), a multiple-choice test that presents stimuli in a matrix format. The child selects a picture or abstract design that best completes a visual pattern following a visual analogy. The dependent variable is the number of correct responses.

### **Covariates**

Information on parental and children characteristics were gathered by questionnaire at both follow-up visits, including maternal schooling (up to primary/secondary/university studies), smoking during pregnancy, parity, breastfeeding, marital status, and the age, weight, and height of the children, calculating their body mass index (BMI). The setting of the prospective birth cohort is the health district of the University Hospital, including part of the city (236,000 inhabitants) and 50 towns and villages. Child's residence was classified as urban, suburban (towns of >20,000 inhabitants) or rural (<20,000 inhabitants).

In order to avoid potentially confounding neuropsychological abnormalities, we excluded children with the presence of chronic disease related to cognitive or behavioral development, including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (n=7), language disorder (n=1),

Asperger syndrome (n=2), Noonan syndrome (n=1), Tourette Syndrome with ADHD (n=1), Charcot-Marie-Toth syndrome with ADHD (n=1), cerebral palsy (n=1), Spina Bifida (n=1), and brain tumor surgery (n=1).

### **Statistical analysis**

The normality in the distribution of continuous variables was studied using histograms and the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests, applying non-parametric tests when violations of normality were detected. To examine the time course of ADHD symptoms from the age of 4 to 10 yrs, contingency tables were constructed with the relative frequencies in each stage and were compared using Fisher's exact test. The relationship between teacher- and parent-rated ADHD-DSM-IV symptoms at both 4 and 10 yrs old was examined using locally weighted scatter plot smoothing (LOWESS), and the strength of associations using Spearman's correlation test. Spearman coefficients < 0.40 were considered low; 0.40-0.59 moderate; 0.60-0.74 good; and 0.75-1.00 excellent (Cicchetti & Domenic, 1994). The Kruskal-Wallis test was applied for the analysis of global differences in neuropsychological scores among the IG, SG, and WG groups, and the Mann-Whitney U-test for comparisons between each group.

All statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0 for Windows (IBM Inc., Chicago, IL). Significance level was set at  $p \leq 0.05$ , and all tests were two-tailed.

### RESULTS

The mean age  $\pm$  standard deviation (SD) of children at the two follow-up evaluations was  $4.27 \pm 0.18$  and  $9.91 \pm 0.32$  yrs, respectively. At the second follow up, their median BMI was 18.89 Kg/m<sup>2</sup>; the median age of mothers was 40 yrs; 22% of mothers had higher education; 30.13% of participating families lived in urban areas; 18% of mothers reported smoking during pregnancy, and 88% had breastfed their children (data not shown).

#### **Development of ADHD symptoms from the age of 4 to 10 yrs**

At the age of 4 yrs, according to parental reports, 78.8% of the children (n= 115) exhibited moderate ADHD symptoms (subclinical symptoms) and only 12 boys (8.2%; n=12) showed no symptoms. At that time, 13% of the children (n=19) exhibited general diagnostic-criteria ADHD symptoms (clinical symptoms) (Table 1). Between 4 and 10 yrs of age, around 50% of children with subclinical symptoms became asymptomatic, 41% remained unchanged, and 8.7% showed clinical symptoms. Almost 37% of the children with clinical symptoms at 4 yrs still showed these symptoms at 10 yrs, while the symptoms had become subclinical in 53% (Table 1a). According to the teacher reports, 38.1% of children (n=32) exhibited subclinical symptoms at 4 yrs and a small proportion of them (5.9%; n=5) exhibited clinical symptoms. Between 4 and 10 yrs of age, around 44% of those with subclinical symptoms became asymptomatic, 35% remained unchanged, and 22% showed clinical symptoms. Around 20% of the children with clinical symptoms at 4 yrs still showed these symptoms at 10 yrs, while the symptoms had become subclinical in 60% (Table 2). The prevalence of subclinical symptoms differed as a function of the informant, being 78.8% at 4 yrs and 40.9% at 10 yrs according to parental reports and 38.1% at 4 yrs and 34.4% at 10 yrs according to teacher reports (Tables 1 and 2).

The level of agreement between parent-and teacher-rated ADHD symptoms at the 4-yr follow-up was low ( $r=0.19-0.27$ ), with a poor correlation in total scores ( $r=0.24$ ) and inattention scores



( $r=0.25$ ) and no correlation in hyperactivity/impulsivity scores (Table 3). The agreement between parent and teacher reports was higher at 10 yrs ( $r=0.30-0.60$ ), with a moderate correlation in total scores ( $r=0.54$ ), a good correlation in inattention scores ( $r=0.60$ ) and a higher but still modest correlation in hyperactivity/impulsivity scores ( $r=0.38$ ) (Table 3).

#### **Role of cognitive functions in the time course of ADHD symptoms**

According to the parental reports, significant differences in some neuropsychological test parameters (processing speed index, attention index, correct responses, omission errors, and cognitive and motor inhibition) were found at 10 yrs between children in the IG and those in the SG or WG (Table 4). In the IG, the median processing speed index (PSI) was higher than in the SG (102.00 vs. 97.00;  $p<0.001$ ) or WG (102.00 vs. 89.50;  $p<0.001$ ), and the attention index was higher in the IG than in the SG (0.74 vs. 0.64;  $p=0.02$ ) or WG (0.74 vs. 0.63;  $p=0.05$ ), with more correct responses than in the SG (67.00 vs. 64.00;  $p=0.01$ ) or WG (67.00 vs. 63.50;  $p=0.02$ ) and fewer omission errors than in the SG (3.00 vs. 6.00;  $p=0.01$ ) or WG (3.00 vs. 6.00;  $p=0.03$ ). Cognitive inhibition (Stroop color condition) scores were higher in the IG than in the SG (82.00 vs. 80.50;  $p<0.01$ ) and higher in the SG than in the WG (80.50 vs. 76.50;  $p=0.02$ ). Finally, motor inhibition (hit rate) scores were higher in the IG than in the WG (1.00 vs. 0.98;  $p<0.01$ ) (Table 4).

According to the teacher reports, significant differences in some neuropsychological test parameters (cognitive and motor inhibition and verbal fluency) were also found at 10 yrs among the IG, SG, and WG (Table 5). In the IG, cognitive inhibition scores (Stroop color-word and Stroop interference) were higher than in the WG (52.00 vs. 46.00;  $p=0.02$  and 3.60 vs. 0.70;  $p=0.05$ , respectively); the reaction time in the go/no-go test was shorter in the IG than in the WG (574.59 vs. 670.32;  $p=0.02$ ) or SG (574.59 vs. 623.61;  $p=0.01$ ). Finally, the median verbal fluency score was higher in the SG than in the WG (17.50 vs. 15.00;  $p=0.05$ ) (table 5)

### DISCUSSION

We have evaluated the developmental course of ADHD symptoms among boys from 4 to 10 yrs based on evaluations performed by parents and teachers, because the manifestation of symptoms in two or more settings (educational, social, and/or family) is a requirement for diagnosing ADHD. Most researchers analyzing the development of ADHD symptoms have focused on changes in the quality of inattention, hyperactive, or combined symptoms (Galéra *et al.*, 2011; Larsson *et al.*, 2011; Romano *et al.*, 2006). The present study centered on the improvement, stability, or worsening of symptoms, irrespective of their type, in an attempt to identify risk factors for their deterioration between the ages of 4 and 10 yrs and to explore the role of neuropsychological functions.

Differences were observed between parents and teachers in their rating of ADHD symptoms at both 4 and 10 yrs old, with parents reporting more ADHD symptoms than teachers. These results are consistent with previous reports in both community-based (Papageorgiou *et al.*, 2008) and clinical samples (Coutinho *et al.*, 2009). This divergence may be attributable to the distinct way in which parents and teachers perceive and rate child behavior or to differences in child behavior between home and school settings. In addition, teachers are familiar with a broader range of children and have greater expertise on normative child development (Cho *et al.*, 2011; McLoughlin *et al.*, 2011; de Nijs *et al.*, 2004). According to the present data, there is closer agreement between parents and teachers in inattention symptoms than in hyperactive symptoms, as previously reported (Coutinho *et al.*, 2009; Van der Oord *et al.*, 2006).

The level of parent-teacher agreement was greater at the age of 10 yrs, when the correlation was moderate for hyperactivity symptoms and satisfactory for inattention symptoms and was

increased for total symptoms (inattention and hyperactivity) in comparison to the 4-yr follow-up. A tentative explanation may be that ADHD symptoms can be confused with the untiringly curious and active behavior at the younger age and may therefore be present early but not reported until the child enters the more structured environment of the school, with its greater environmental and cognitive demands. It has been proposed that attentional problems occur after hyperactive behavior, and hyperactive symptoms are more common in preschoolers than in older children. Given that hyperactivity tends to decrease with age, inattention symptoms become more apparent as the child grows older (Cherkasova *et al.*, 2013).

According to both parents and teachers, around one third of symptoms remained at older age in our study population, i.e., 34-41% of subclinical symptoms and 20-37% of clinical symptoms. In the evaluation of the time course of ADHD symptoms from 4 to 10 yrs old and its association with cognitive function at 10 yrs old, we found that scores in several cognitive functions were higher in the children in the IG than in those in the SG or WG. In fact, significant differences were found between groups in motor and cognitive inhibition, speed processing, verbal fluency, and sustained attention (correct responses, omission errors, and attention index). These results are in line with previous reports. Thus, Barkley's seminal model of ADHD (1997b) suggested that ADHD is grounded in early deficits in three types of inhibitory control, which in turn give rise to impairments in later-developing and more complex EF components, such as working memory (WM) and planning. Inhibitory control has been associated with each domain of ADHD symptoms (inattentive/hyperactive) in preschool and younger schoolchildren (Brocki & Bohlin, 2006) and, more specifically, "cognitive inhibition" has been associated with WM (Kipp, 2005). Although attention ability is not considered a main EF component, it may play a relevant role in the relationship between EF and ADHD symptoms. Posner and Rothbart (1998) proposed that a central attention system underlies the important changes taking place in executive control during preschool years (Posner and Rothbart, 1998; Rueda *et al.*, 2005). In

agreement with the present findings, Vaughn *et al.*, (2011) found that children with ADHD had more errors of omission and commission than children without ADHD. López-Vicente *et al.*, (2014) also observed that the presence of inattention symptoms predicted more omission errors and slower hit reaction times. Our results are in line with other reports of significantly worse phonologic verbal fluency (Pineda *et al.*, 1999) and letter word fluency scores (Mahone *et al.*, 2001) in children with than without ADHD.

The relationship between the time course of ADHD symptoms and neuropsychological deficits may help to distinguish between the neuropsychological deficits that are core to this disorder and those that are epiphenomenal (Vaughn *et al.*, 2011). In our study, the children whose symptoms decreased between the ages of 4 and 10 yrs (IG) had better neuropsychological functions in several areas in comparison to the SG and WG, while a smaller difference was found between the SG and WG. This is a relevant issue because, although most differences were found between the IG and the WG, there were also discrepancies between the IG and the SG, implying that the lack of change in symptoms was also associated with worse neuropsychological outcomes.

The most recent Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (American Psychiatric Association, 2013) considers ADHD as a developmental disorder and includes a new classification based on this consideration. The manual also indicates a change in the age limits for symptom onset, requiring the onset of ADHD symptoms before the age of 12 yrs rather than 7 yrs, the age specified in the 2000 edition (American Psychiatric Association, 2000). This change increases the “waiting time” before a diagnosis is confirmed and may increase the number of children who do not meet the full diagnostic criteria for ADHD (subclinical cases).

In our study, there was an elevated prevalence of subclinical symptoms in boys at both 4 and 10 yrs of age, substantially higher than previous reports in children aged between 8 and 11 yrs [8.6% (Kim *et al.*, 2009), 11.7% (Cho *et al.*, 2011)]. This difference may be attributable to the diagnostic procedure and the more flexible criteria adopted in our study, which used the ADHD-DSM-IV form list as an easy-to-use instrument for application by parents and teachers, whereas most authors have conducted structured diagnostic interviews (Cho *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2009; Malmberg *et al.*, 2011). Nevertheless, subclinical ADHD may impact on functioning in some cases and is associated with comorbidities, with reports of at least one comorbid disorder in 12 to 70% of children and adolescents with subthreshold symptoms (Balázs & Keresztény, 2014). Hence, a focus on subthreshold ADHD may be important for preventive interventions.

Our study has several limitations. First, the children have only been followed up for 11 yrs, and further or different associations between developmental neuropsychological functions and ADHD symptoms may emerge during early and late adolescence. Second, our behavioral results are based on reports on ADHD symptoms by teachers and parents rather than by trained psychologists. Third, the study sample only included boys, and it has been suggested that the proportion of children with ADHD symptoms decreases with age when girls are included (Cole *et al.*, 2008). Finally, fewer reports were obtained from the teachers than from the parents. Nevertheless, our investigation sheds light on the time course of ADHD symptoms in children with no history of a neuropsychological disorder and reports for the first time on the relationship between changes in the number of symptoms and neuropsychological functioning domains. Sensitive and specific tests were used to examine the association between ADHD symptoms and a wide range of cognitive functions at a stage of EF maturation (9-11 yrs) when some psychopathologic symptoms may emerge (Brocki & Bohlin, 2004, Paus *et al.*, 2008).

Additional strengths of this study are the representative nature of the cohort, and cognitive and behavioral performance of these children will be followed up during adolescence.

In conclusion, these results contribute to the scant empirical research data available on the time course of ADHD symptoms in children with no history of neuropsychological disorder. It is critically important to achieve the early detection of ADHD symptoms, a widely prevalent syndrome with important negative effects on the future lives of affected children. According to the present findings, it would be useful to evaluate ADHD symptoms over shorter intervals during critical developmental periods (e.g. early childhood and early adolescence) in order to elucidate the course of ADHD and the role of neuropsychological functioning.

### **Acknowledgements**

The authors are grateful to Richard Davies for editorial assistance. The results would not have been achieved without the selfless collaboration of the study participants, pediatricians, and the Monitoring and Early Stimulation Unit (USEP) of the University Hospital.

### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**REFERENCES**

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text revision)*. Washington, DC: Author.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Washington, DC: Author.

Balázs, J., & Keresztény, A. (2014). Subthreshold attention deficit hyperactivity in children and adolescents: a systematic review. *European Child and Adolescent Psychiatry, 23*(6), 393-408.

Barkley, R. A. (1997a). Advancing age, declining ADHD. *The American Journal of Psychiatry, 154*(9), 1323–1325.

Barkley, R. A. (1997b). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin, 121*(1), 65-94.

Barkley, R. A. (2010). Deficient emotional self-regulation: a core component of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of ADHD and Related Disorders, 1*, 5-37.

Benedet, M. J., Alejandre, M. A., & Pamos, A. (2001). In *TAVECI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, Infantil*. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.

Benton, A.L., & Hamsher, K. (1989). In *Multilingual Aphasia Examination*. 2<sup>a</sup> ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa.

Berger, A., Alyagon, U., Hadaya, H., Atzaba-Poria, N., & Auerbach, J. G. (2013). Response inhibition in preschoolers at familial risk for attention deficit hyperactivity disorder: a behavioral and electrophysiological stop-signal study. *Child Development, 84*(5), 1616-1632.

Brassett-Harknett, A., & Butler, N. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and life course outcomes for men and women. *Clinical Psychology Review, 27*(2), 188-210.

Brocki, K. C., & Bohlin, G. (2004). Executive functions in children aged 6 to 13: A dimensional and developmental study. *Developmental Neuropsychology, 26*(2), 571–593.

Brocki, K. C., & Bohlin, G. (2006). Developmental change in the relation between executive functions and symptoms of ADHD and co-occurring behaviour problems. *Infant and Child Development, 15*(1), 19-40.



Brocki, K. C., Nyberg, L., Thorell, L. B., & Bohlin, G. (2007). Early concurrent and longitudinal symptoms of ADHD and ODD: Relations to different types of inhibitory control and working memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *48*(10), 1033-1041.

Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(3), 117-123.

Cherkasova, M., Sulla, E. M., Dalena, K. L., Pondé, M. P., & Hechtman, L. (2013). Developmental course of attention deficit hyperactivity disorder and its predictors. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *22*(1), 47-54.

Cho, S. C., Kim, B. N., Kim, J. W., Rohde, L. A., Hwang, J. W., Chungh, D. S., Shin, M. S., Lyoo, I. K., Go, B. J., Lee, S. E., & Kim, H. W. (2009). Full syndrome and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorder in a Korean community sample: comorbidity and temperament findings. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *18*(7), 447-457.

Cho, S. C., Kim, H. W., Kim, B. N., Shin, M. S., Yoo, H. J., Kim, J. W., Bhang, S.Y. & Cho, I. H. (2011). Are teacher ratings and parent ratings differently associated with children's intelligence and cognitive performance? *Psychiatry Investigation*, 8(1), 15-21.

Cicchetti, D. V. & Domenic, V. (1994). Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment*, 6(4), 284-290.

Cole, W. R., Mostofsky, S. H., Larson, J. G., Denckla, M. B., & Mahone, E. M. (2008). Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. *Neurology*, 71(19), 1514-1520.

Conners, C.K. (1995). In *Conners' continuous performance test computer program: User's manual*. Toronto, ON: Multi-Health Systems.

Coutinho, G., Mattos, P., Schmitz, M., Fortes, D., & Borges, M. (2009). Agreement rates between parents' and teachers' reports on ADHD symptomatology: findings from a Brazilian clinical sample. *Archives of Clinical Psychiatry*, 36(3), 97-100.

de Nijs, P. F., Ferdinand, R. F., de Bruin, E. I., Dekker, M. C., van Duijn, C. M., & Verhulst, D. C. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): parents'

judgment about school, teachers' judgment about home. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13(5), 315-320.

Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.

Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30, 412-431.

Faraone, S. V., Biederman, J., Doyle, A., Murray, K., Petty, C., Adamson, J. J., & Seidman, L.

(2006a). Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 60(10), 1081-1087.

Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006b). Decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159-165.

Faraone, S. V., Kunwar, A., Adamson, J., & Biederman, J. (2009). Personality traits among ADHD adults: implications of late-onset and subthreshold diagnoses. *Psychological Medicine*, 39(4), 685-693.

Fernandez, M. F., Olmos, B., Granada, A., Lopez-Espinosa, M. J., Molina-Molina, J. M., Fernandez, J. M., Cruz, M., Olea-Serrano, M. F. & Olea, N. (2007). Human

exposure to endocrine disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias. A nested case-control study. *Environmental Health Perspectives*, 115(Suppl 1), 8-14.

Freire, C., Ramos, R., Amaya, E., Fernández, M. F., Santiago-Fernández, P., Lopez-Espinosa, M. J., Arrebola, J. P. & Olea, N. (2010). Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *European Journal of Endocrinology*, 163(6), 901-909.

Galéra, C., Côté, S. M., Bouvard, M. P., Pingault, J. B., Melchior, M., Michel, G., Boivin, M., & Tremblay, R. E. (2011). Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Archives of General Psychiatry*, 68(12), 1267-1275.

Gau, S. S., Lin, Y. J., Cheng, A. T., Chiu, Y. N., Tsai, W. C., Soong, & W. T. (2010). Psychopathology and symptom remission at adolescence among children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(4), 323-332.

Golden, C. J. (2005). In *Stroop, Test de Colores y Palabras*. 4a ed. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.

Jensen, C. M., & Steinhausen, H. C. (2014). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, [Epub ahead of print]

Kaufman, A.S. & Kaufman, N.L. (1997). *Kaufman Brief Intelligence Test (K.BIT) Manual*. Spanish Adaptation: Cordero A, Calonge I. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.

Kim, H. W., Cho, S. C., Kim, B. N., Kim, J. W., Shin, M. S., & Kim, Y. (2009). Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold attention-deficit hyperactivity disorder in a Korean community sample. *Psychiatry Investigation*, 6(4), 278-285.

Kipp, K. (2005). A developmental perspective on the measurement of cognitive deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1256-1260.

Koolwijk, I., Stein, D. S., Chan, E., Powell, C., Driscoll, K., & Barbaresi, W. J. (2014). "Complex" attention-deficit hyperactivity disorder, more norm than exception? Diagnoses and comorbidities in a developmental clinic. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 35(9), 591-597.

Lahey, B. B., Pelham, W. E., Loney, J., Lee S. S., & Willcutt, E. (2005). Instability of the DSM-IV subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 896-902.

Larsson, H., Dilshad, R., Lichtenstein, P., & Barker, E. D. (2011). Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(9), 954-963.

Lewinsohn, P. M., Shankman, S. A., Gau, J. M., & Klein, D. N. (2004). The prevalence and co-morbidity of subthreshold psychiatric conditions. *Psychological Medicine*, 34(4), 613-622.

López-Vicente, M., Sunyer, J., Forns, J., Torrent, M., & Júlvez, J. (2014). Continuous Performance Test II outcomes in 11-year-old children with early ADHD symptoms: a longitudinal study. *Neuropsychology*, 28(2), 202-211.

Mahone, E., Koth, C. W., Cutting, L., Singer, H. S., & Denckla, M. B. (2001). Executive function in fluency and recall measures among children with Tourette syndrome or ADHD. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(1), 102-111.

Malmberg, K., Edbom, T., Wargelius, H.L., & Larsson, J. O. (2011). Psychiatric problems associated with subthreshold ADHD and disruptive behaviour diagnoses in teenagers. *Acta Paediatrica*, *100*(11), 1468-1475.

McLoughlin, G., Rijdsdijk, F., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2011). Parents and teachers make different contributions to a shared perspective on hyperactive-impulsive and inattentive symptoms: a multivariate analysis of parent and teacher ratings on the symptom domains of ADHD. *Behavior Genetics*, *41*(5), 668-679.

Papageorgiou, V., Kalyva, E., Dafoulis, V., & Vostanis, P. (2008). Differences in parent's and teachers' rating of ADHD symptoms and other mental health problems. *European Journal of Psychiatry*, *22*(4), 200-210.

Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(12), 947-957.

Pineda, D. A., Restrepo, M. A., Henao, G. C., Gutiérrez-Clellen, V., & Sánchez, D. (1998). Different verbal behavior in children with attention deficit between 7 and 12 years of age. *Revista de Neurologia*, *29*(12), 1117-1127.

Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1377), 1915-1927.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual & Motor Skills*, 8, 271-276.

Romano, E., Tremblay, R. E., Farhat, A., & Côté, S. (2006). Development and prediction of hyperactive symptoms from 2 to 7 years in a population-based sample. *Pediatrics*, 117(6), 2101-2110.

Rueda, M. R., Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2005). The development of executive attention: Contributions to the emergence of self-regulation. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 573-594.

Scahill, L., Schwab-Stone, M., Merikangas, K. R., Leckman, J. F., Zhang, H., & Kasl, S. (1999). Psychosocial and clinical correlates of ADHD in a community sample of school-age children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(8), 976-984.

Shankman, S. A., Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., Small, J. W., Seeley, J. R., & Altman, S. E. (2009). Subthreshold conditions as precursors for full syndrome disorders: a 15-year longitudinal study of multiple diagnostic classes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(12), 1485-1494.



Sonuga-Barke, E. J., Auerbach, J., Campbell, S. B., Daley, D., & Thompson, M. (2005). Varieties of preschool hyperactivity: multiple pathways from risk to disorder. *Developmental Science*, 8(2), 141-150.

Sonuga-Barke, E. J., & Halperin, J. M. (2010). Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(4), 368-389.

Van der Oord, S., Prins, P. J., Oosterlaan, J., & Emmelkamp, P. M. (2006). The association between parenting stress, depressed mood and informant agreement in ADHD and ODD. *Behaviour Research and Therapy*, 44(11), 1585-1595.

Vaughn, A. J., Epstein, J. N., Rausch, J., Altaye, M., Langberg, J., Newcorn, J. H., Hinshaw, S. P., Hechtman, L., Arnold, L. E., Swanson, J. M., & Wigal, T. (2011). Relation between outcomes on a continuous performance test and ADHD symptoms over time. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 39(6), 853-864.

Vierhile, A., Robb, A., & Ryan-Krause, P. (2009). Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: closing diagnostic, communication, and treatment gaps. *Journal of Pediatric Health Care*, 23(Suppl 1), 5-23.

Wechsler, D. (2007). In *Escala de inteligencia de Wechsler para Niños-IV (WISC-IV)*. Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.

Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1336–1346.

Zito, J. M., Safer, D. J., dosReis, S., Gardner, J. F., Boles, M., & Lynch, F. (2000). Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *Journal of the American Medical Association*, 283(8), 1025-1030.

## **V. DISCUSIÓN**

### DISCUSIÓN

El objetivo planteado en el inicio del presente trabajo de Tesis Doctoral era, de una parte, describir de forma pormenorizada el desarrollo cognitivo y conductual de una población de niños sanos, pertenecientes a la cohorte prospectiva INMA-Granada, seguida desde el nacimiento hasta los diez años de edad. Además, dado el entorno clínico en que nos movemos, propusimos investigar cómo influyen sobre el neurodesarrollo de los niños ciertas actividades hormonales que son cruciales en las fases tempranas del crecimiento, como es el caso de las alteraciones de la homeostasis del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas y el aporte de yodo en la dieta, investigado a través de los niveles de yodo en orina.

En principio, el simple hecho de definir cuándo una alteración en el neurodesarrollo es clínicamente significativa y, por tanto, debe considerarse algún tipo de intervención al respecto, es una cuestión compleja en la que se imbrican parámetros muy diversos. Por lo aprendido a lo largo de este trabajo, podemos afirmar que las alteraciones en el neurodesarrollo son la consecuencia de una coincidencia de factores que tienen su origen básicamente en tres niveles: biológico (alteraciones bioquímicas, metabólicas, e incluso anatómicas), psicológico (aprendizaje, vivencias), y social (ambiente, cultura). Y que su presentación tiene que ponerse de manifiesto en la población de estudio mediante la aplicación de tests suficientemente sensibles y específicos dada la sutileza de las alteraciones en una población sana.

En primer lugar hay que hacer algunos comentarios en relación a la muestra de estudio. Podemos afirmar que el grupo infantil estudiado es homogéneo en cuanto a la edad y procedencia territorial. Todos los sujetos del estudio pertenecen al ámbito geográfico del área de atención primaria del Distrito Metropolitano de Granada y parte del área sanitaria del Distrito Granada (zona sur de la capital), cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario San Cecilio (HUSC). Además, como era de esperar, los resultados obtenidos en la evaluación antropométrica de la muestra global, en cuanto a peso, talla e IMC, se encuentran dentro de los valores de la normalidad, según las tablas propuestas por Carrascosa (Carrascosa *et al.*, 2008) y Hernández (Hernández *et al.*, 1988). Los valores bioquímicos de función tiroidea también se consideran para la

mayoría de la población dentro de la normalidad, después de haber sido analizados en el laboratorio de bioquímica del HUSC, y haberse cotejado con las tablas propuestas por el *Manual de Intervalos de referencia de niños y adultos*, para la población pediátrica, según edad y sexo (Roche Diagnostics, 2009). Así también, pudimos estratificar la población de estudio según los niveles de yoduria siguiendo los criterios propuestos por la OMS para categorizar el estado nutricional de yodo, y observamos que un grupo de 42 niños (17,5%) presentaron niveles deficitarios de yodo. Esta información nos sugiere la importancia de evaluar yoduria en una población a priori sin déficit de yodo, y el interés de incrementar el aporte de yodo a toda la población para que no se den estas situaciones deficitarias.

Los resultados de los tests neuropsicológicos estuvieron dentro de la normalidad para la mayoría de los niños estudiados, ya que tan sólo algunos de ellos obtuvieron puntuaciones superiores o inferiores a las dos desviaciones típicas, punto de corte establecido como criterio clínico para diagnosticar una alteración o disfunción significativa. No obstante, los resultados obtenidos en las escalas de comportamiento han permitido poner de manifiesto una moderada prevalencia subclínica de algunos síntomas tanto, internalizantes, como de inatención e hiperactividad, principalmente.

En consecuencia, consideramos que la muestra de niños investigada, perteneciente a una cohorte prospectiva de nacimiento (INMA-Granada), es representativa de la población infantil de género masculino del área geográfica de estudio y por tanto los resultados obtenidos pueden ser extrapolados a la población general.

El análisis pormenorizado de los resultados de los distintos trabajos realizados para dar respuesta a los objetivos planteados nos permite concluir que cualquier estudio en el campo de la salud infantil y el medio ambiente necesita de una aproximación holística, que identifique y caracterice de manera individual las diferentes exposiciones, que contemple el análisis combinado de la exposición multifactorial y que tenga en consideración factores socioeconómicos y psicosociales. Por ello, en este trabajo de investigación, ha sido necesaria la participación de expertos en diferentes áreas

-psicólogos, pediatras, ambientalistas, epidemiólogos, entre otros- cuya integración ha permitido abordar la hipótesis de trabajo desde una perspectiva multidisciplinar.

La posibilidad de realizar un estudio epidemiológico con diseño de cohorte prospectiva, en un área geográfica concreta presenta la gran ventaja de ofrecer la posibilidad de abarcar un rango amplio de exposiciones y condiciones sociodemográficas diversas. Ésta es una de las fortalezas de este estudio, que se ha realizado en un área extensa de la provincia de Granada y bien definida por su dependencia sanitaria, cuyo hospital de referencia, el HUSC, ha permitido la colaboración de un grupo multidisciplinar de profesionales que indicábamos anteriormente, como condición indispensable para el éxito.

Por otra parte, el diseño tipo cohorte de seguimiento prospectivo nos ha permitido evaluar el curso de desarrollo de algunos comportamientos, así como disponer de información recogida con anterioridad a este trabajo, durante el embarazo o los primeros años de vida, que pudieron ser utilizados en modelos de predicción a largo plazo. La recogida de múltiples variables de muy diversa índole -ambientales, alimentarias, sociodemográficas, y psicosociales- facilita la aproximación holística del neurodesarrollo, desde un planteamiento etiológico, interactivo o predictivo, que reclamábamos más arriba. Es más, esta cohorte consolidada como está y seguida por otros, una vez que se finalice este estudio particular de tesis, proporcionará, sin duda, nueva información sobre el desarrollo neuroconductual en períodos críticos del desarrollo, como es la adolescencia, pudiendo confirmar, o por el contrario descartar, algunas de las asociaciones encontradas.

Es interesante destacar, entre los hallazgos del trabajo, que a pesar de la creencia extendida de que un resultado dentro del rango de la normalidad, en un test estandarizado, implica un funcionamiento también normotípico, nuestros resultados ponen de manifiesto la insuficiencia de los análisis basados únicamente en estudios conductuales (Tomalski *et al.*, 2013; Massand *et al.*, 2013; Karmiloff-Smith *et al.*, 2004). De la misma manera, tampoco puede considerarse exento de cierta relatividad el mero hecho de presentar niveles bioquímicos u hormonales dentro de un rango *normal* de referencia, y se hace necesario ser más preciso en la distribución exacta de los

niveles y las desviaciones respecto a los valores medios encontrados en la población de estudio.

Por último, como reflejo de la transición existente desde modelos de enfermedad, que analizaban las causas de procesos patológicos bien definidos, a modelos basados en una perspectiva evolutiva de la psicopatología, la investigación sobre la vulnerabilidad en niños y adolescentes ha cambiado profundamente. Hemos pasado de la identificación de procesos únicos de vulnerabilidad a un análisis de la interacción más coherente entre mecanismos múltiples de efecto y protección, factores ambientales de riesgo y compensación y cambios evolutivos. Por lo tanto, este nuevo paradigma permite la investigación de cambios sutiles en la *normalidad* que pueden desempeñar un papel importante en la génesis de algunos procesos patológicos. Estas observaciones fundamentan el trabajo de investigación que se presenta en esta Tesis Doctoral. Desde una perspectiva de psicopatología evolutiva, el objetivo es dilucidar qué procesos del desarrollo subyacen a todos los ámbitos del funcionamiento, y en particular, cómo se produce la compleja integración de los sistemas biológicos, psicológicos y sociales de la persona para explicar tanto la conducta adaptada como la desadaptada. Bajo el supuesto de que la vulnerabilidad para los trastornos psicológicos se deriva de la organización entre dichos sistemas, y no tanto de su consideración como elementos aislados, el contemplar los distintos sistemas de forma conjunta e interactiva va a suponer un avance en el entendimiento de las alteraciones psicológicas. En nuestro propio trabajo hemos prestado interés tanto a los niños que presentan características que confieren una elevada predisposición a desarrollar alteraciones psicológicas y que no las desarrollan, como a aquéllos que llegan a manifestarlas. Nuestro propósito inicial centrado en el examen de los procesos de riesgo y de compensación, así como sus transacciones dinámicas y cómo influyen en el desarrollo del niño, ha quedado cubierto con las actuaciones llevadas a cabo.

### **Yoduria y neurodesarrollo**

El estudio presentado en el British Journal of Nutrition "*Iodine level and its association with cognitive and behavioural functioning in healthy 10-year-old boys*" ha servido para ilustrar el estado del aporte dietario de yodo en la muestra de estudio, niños sanos de 9-

11 años de edad de la cohorte INMA-Granada. La mediana del yoduria fue de 210  $\mu\text{g/l}$ , ligeramente superior al valor considerado más que adecuado por la OMS de 200  $\mu\text{g/l}$ . Sólo el 1,7% ( $n= 4$ ) de los niños tenía concentraciones de yodo urinario por debajo de 50  $\mu\text{g/l}$ . Además, ninguno de los niños tenía bocio y aproximadamente el 50% de los hogares analizados consumían de manera habitual sal yodada. La yoduria sirve para definir si el estado de yodo de la población infantil se ajusta a los criterios establecidos por WHO/UNICEF/ICCIDD (2007). El único aspecto en el cuál la población de estudio no sigue las recomendaciones propuestas fue en el uso de sal yodada, de lo cual parece que no se esperan consecuencias severas derivadas del incumplimiento de un único requisito. No obstante, a pesar de que nuestra población se ajusta a lo establecido para una población yodo-suficiente, un análisis más detenido ha servido para poner de manifiesto algunas asociaciones que merecen una discusión más extensa.

Nuestros resultados muestran que hay una relación entre la yoduria individual y el funcionamiento neuropsicológico y conductual de los niños. Así, aquellos niños con yoduria superiores a 200  $\mu\text{g/l}$  mostraron mejores puntuaciones en los tests de funcionamiento cognitivo y conductual cuando se compararon con los del grupo de referencia (establecido para niveles de yoduria de 100-199  $\mu\text{g/l}$ ). Esto es, los niños con yoduria superior a 200  $\mu\text{g/l}$  presentan mejor capacidad de memoria verbal inmediata, medido por el test TAVECI, mostrando una mayor retención de palabras durante un corto período de tiempo, facilitando los procesos de aprendizaje y el desarrollo de habilidades, tales como la lectura y escritura (Salvador, 2012). Además, los niños con yoduria igual o superior a 300  $\mu\text{g/l}$  mostraron mejor capacidad de razonamiento abstracto y una mayor puntuación de CI ( $\beta= 7,40$ ; 95%CI=0,424, 14,394;  $p=0,03$ ;  $\beta= 1,42$ ; 95%CI=-0,087, 2,937;  $p=0,06$ ; respectivamente). Estos resultados sugieren que los niños con las mayores concentraciones de yoduria son capaces de razonar con mayor facilidad y resolver problemas por la incorporación de nueva información, sin depender de una base explícita de conocimiento declarativo (Kauffman *et al.*, 1997). Además presentaban una mejor inteligencia general. Es interesante recordar que en nuestros análisis, la puntuación de CI estuvo compuesta por la suma de las puntuaciones de la escala verbal y de razonamiento abstracto (Kauffman & Kauffman, 1997) y, por lo tanto, un mayor CI estaría indicando también la presencia de una mayor capacidad de expresión y comprensión verbal.



Cuando la población de estudio fue estratificada en grupos, de acuerdo a los valores propuestos por OMS y UNICEF (2007), los niños con yoduria inferior a 100 µg/l mostraron puntuaciones peores en la escala de comportamiento. Este grupo de 42 niños (17,5%) con niveles de yoduria inferiores a lo adecuado (<100 µg/l), puntuó a la baja en la mayoría de las capacidades, aunque ninguna de las puntuaciones fue estadísticamente significativa, cuando se tomó como grupo de referencia el de niveles adecuados de yoduria. El hecho de no encontrar una asociación significativa entre yoduria “insuficiente” y funciones cognitivas puede indicar que la deficiencia de yodo no fue lo bastante pronunciada como para afectar a alguna variable intelectual concreta (lenguaje, memoria, viso-espacial, razonamiento abstracto, etc.). No obstante, teniendo en cuenta el tamaño muestral de niños en esta situación, no podemos establecer conclusiones firmes a este respecto.

Una forma de evaluar los procesos psicopatológicos es la proporcionada por las puntuaciones obtenidas de diferentes escalas en relación a diversos aspectos del funcionamiento comportamental, emocional y social (Achenbach *et al.*, 2001). Comparados con el grupo de referencia, los niños con yoduria inferior a 100 µg/l presentaron mayores problemas de atención y ansiedad y un incremento del riesgo de sufrir problemas somáticos, es decir, ciertos síntomas somáticos (con evidencia corporal) pueden tener su origen en procesos emocionales.

Tanto los problemas de ansiedad como los de quejas somáticas se engloban dentro del grupo “problemas internalizantes”, junto con la depresión, síntomas esquizoides y de retraimiento (Achenbach *et al.*, 1992). En nuestra población, los niños con yoduria inferior a 200 µg/l tenían más problemas internalizantes y externalizantes, que aquéllos con yoduria igual o superior a 200 µg/l. Considerando estos resultados de una manera conjunta se sugiere la presencia de procesos específicos tempranos de desarrollo de este tipo de problemas, indicando que los niños con insuficiente aporte de yodo podrían mostrar un mayor riesgo de desarrollo de alteraciones psicológicas en un futuro.

Por otra parte, los niños con yoduria entre 200 y 299 µg/l mostraron un menor riesgo de tener una conducta disruptiva, mientras que aquéllos con yoduria superior a 300 µg/l

tuvieron menos probabilidad de presentar problemas de conducta y agresividad, cuando se comparan con los niños con niveles “suficientes” de yoduria (100-199  $\mu\text{g/l}$ ). Todos estos problemas mencionados se encuentran clasificados dentro del grupo de los externalizantes, junto a problemas como agitación psicomotora y desobediencia.

Los resultados obtenidos confirman observaciones de investigaciones previamente publicadas por otros grupos. De hecho, estudios llevados a cabo en áreas con moderada deficiencia de yodo han demostrado la presencia de déficits en el desarrollo psiconeuromotor y comportamiento en niños que clínicamente eran considerados eutoriodeos (Delange *et al.*, 2001). Estos hallazgos incluyen baja capacidad visomotora, déficits en habilidades motoras y perceptuales y bajo CI (Benton, 2008; Bougma *et al.*, 2013; Black, 2003; Santiago *et al.*, 2004; Delange *et al.*, 2001), así como desarrollo del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Vermiglio *et al.*, 2004), déficit de atención (Hermann *et al.*, 2004, Rovet *et al.*, 2001) y síntomas de ansiedad-depresión (Hermann *et al.*, 2004).

Otros autores también pusieron de manifiesto, hace más de diez años, que niños con yoduria superior a 100  $\mu\text{g/l}$  tienen un CI significativamente mayor que aquéllos con niveles inferiores y que el riesgo de tener un CI por debajo del percentil 25 se relaciona, de manera significativa, con el consumo de sal no yodada y una escasa ingesta diaria de leche (menos de una vez al día) (Santiago *et al.*, 2004). En esta misma línea, Muela y colaboradores (2008), han mostrado que los niños con yoduria inferior a 100  $\mu\text{g/l}$  tienen un CI menor y más comportamientos disruptivos que aquéllos con yoduria superior a 100  $\mu\text{g/l}$  (Martínez *et al.*, 2008). Estos resultados ponen de manifiesto que tanto el CI como el comportamiento de niños en edad escolar en un país desarrollado puede estar influenciado por la ingesta de yodo, lo que permite mejorar la capacidad intelectual y conductual de niños residentes en áreas que presenten una deficiencia de yodo leve, asegurando un consumo adecuado que permita alcanzar concentraciones de yoduria superiores a 100  $\mu\text{g/l}$  (Santiago *et al.*, 2004). Zimmermann y colaboradores (2006) proponen, por ejemplo, el tratamiento de yodo ya que mejora significativamente las habilidades de razonamiento abstracto y velocidad de procesamiento en niños escolares de áreas yodo-deficientes (Zimmermann *et al.*, 2006).

En relación a nuestros datos, los niños con yoduria superior a 300 µg/l, lo que supone un tercio de la población de estudio, no presentaban efectos adversos en relación al comportamiento y capacidades intelectuales, contrastando con la advertencia de la OMS del riesgo de problemas para la salud en individuos con exceso de yodo (OMS, 2007). Corroborando nuestros hallazgos, Zimmermann (2005) y Leung (2014) sugirieron que un exceso de la exposición de yodo no tiene, generalmente, consecuencias clínicas, aunque los individuos que presentan ciertos factores de riesgo específicos podrían desarrollar una disfunción tiroidea (Zimmermann *et al.*, 2005; Leung *et al.*, 2014).

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, los datos presentados suponen una contribución original al campo del aporte de yodo a la población y su influencia en el neurodesarrollo, ya que se han publicado muy pocos artículos en relación a las concentraciones de yoduria y al funcionamiento cognitivo y conductual en niños escolares sanos, especialmente en áreas yodo-suficientes (Martínez *et al.*, 2008). Además, el trabajo incluye niños de una cohorte de nacimiento prospectivo seguida a lo largo de un intervalo de diez años, con datos disponibles para múltiples covariables desde el nacimiento, y con un tamaño muestral relativamente grande (Fernández *et al.*, 2007; Freire *et al.*, 2010). Además, hemos aplicado una batería de test neuropsicológicos y de comportamiento evaluados en una ventana temporal, 9-11 años de edad, que nos permite investigar un amplio rango de funciones cognitivas y de comportamiento ya desarrolladas, empleando test específicos y sensibles.

Por otro lado, el estudio realizado también tiene algunas limitaciones, como por ejemplo aquéllas en relación al método usado para medir el aporte de yodo en la dieta. La yoduria no proporciona información directa del aporte, pero es una medida fiable de la exposición a yodo en niños escolares. La dieta es la principal fuente para lograr una adecuada ingesta de yodo. Los productos lácteos, algunos panes y mariscos, además de la sal yodada, son los alimentos que contienen mayor concentración de yodo. Es cierto que el consumo de yodo en la dieta puede ser recogido a través de cuestionarios específicos y mediante la medida de la exposición a contaminantes ambientales; sin embargo esta información nutricional no estuvo disponible en nuestro estudio. No obstante, sí se ha incluido la pregunta específica del cuestionario sobre uso de sal yodada. Por otra parte, los efectos en las capacidades cognitivas y de conducta

evaluadas pudieron haber estado mediados por otras variables como por ejemplo algunas de tipo socio-cultural, económico o genético, no controladas en este estudio.

Ya que como hemos mencionado anteriormente, el consumo adecuado de sal yodada puede influir de forma positiva la capacidad intelectual del niño (Santiago *et al.*, 2004), se ha prestado especial atención a la suplementación de yodo en población gestante e infantil. Por ejemplo, Gutiérrez-Repiso y colaboradores (2014) describen que el incremento de yoduria observado durante once años en población adulta se asoció con el consumo de sal yodada y con el consumo de productos lácteos. Sin embargo, la variabilidad individual de yoduria no fue totalmente explicada por el consumo de yodo únicamente, si no que las concentraciones previas de yoduria, medidas en años anteriores, fueron también una variable importante para explicar el incremento observado en esta población (Gutiérrez-Repiso *et al.*, 2014). Otro estudio, evaluó en población adulta la concentración de yodo en la leche de vaca observando un incremento en los últimos años, mostrando resultados que ponen de manifiesto que la leche de vaca, especialmente la desnatada, es una fuente relevante de yodo en la dieta (Soriguer *et al.*, 2011a).

Otros estudios han asociado la suplementación de yodo aportada a la madre gestante y la relación con el subsecuente neurodesarrollo de sus hijos, observando que los hijos de madres que eran suplementadas con 300 µg/l obtenían mejores puntuaciones en los tests de psicomotricidad y de comportamiento durante los dos primeros años de vida (Velasco *et al.*, 2009). Sin embargo, en un estudio controlado aleatorizado posterior del mismo grupo no encontraron diferencias significativas entre el grupo de mujeres suplementadas con yodo durante el embarazo y el grupo control, en relación al neurodesarrollo de sus hijos en sus primeros meses de edad. Una de las principales diferencias entre este último estudio y el anterior fue que en el primero el grupo control no consumía sal yodada y tenía una mayor deficiencia de yodo, en contraste con el grupo control del estudio más reciente (Santiago *et al.*, 2013).

En otro estudio, la administración de un suplemento de yodo entre 100 y 300 µg/l no modificaba la función tiroidea en población adulta con adecuado consumo de yodo,

mostrando, no obstante, ligeras acciones anti-inflamatorias y antioxidantes del yodo (Soriguer *et al.*, 2011b)

Teniendo en cuenta que el consumo de sal yodada en nuestra población de estudio está por debajo de los niveles recomendados por la OMS, y en vista a los beneficios de un mayor consumo de yodo, nuestro principal reto debería ser asegurar que el 90% de los hogares consuman de este tipo de sal. Los programas en este sentido necesitan ser cuidadosamente monitorizados para asegurar que se logre un adecuado consumo de yodo, con la participación y el conocimiento tanto de las autoridades de salud como del público en general (OMS, 2008; Zimmermann, 2013).

El Ministerio de Sanidad y Consumo (Arena, 2006) formuló una serie de recomendaciones, para la prevención de la deficiencia de yodo en nuestro país: i) ingesta de alimentos ricos en yodo; ii) realizar campañas informativas para la población general, especialmente a embarazadas; iii) comunicar a los profesionales sanitarios las dosis farmacológicas necesarias de yoduro potásico en mujeres embarazadas y lactantes y iv) recomendar la utilización de sal yodada en los comedores escolares de todas las Comunidades Autónomas.

En España, trabajos realizados en cuatro de las cohortes pertenecientes al proyecto multicéntrico *Infancia y Medio Ambiente* (INMA) en Ribera d'Ebre, Menorca, Valencia y Granada, ya habían mostrado asociaciones inversas entre niveles alterados de HT y/o deficiencia de yodo y neurodesarrollo infantil en edades preescolares. Generalmente, esta asociación se ha observado considerando la ingesta normal o suplementación de yodo y HT en la madre gestante (Julvez *et al.*, 2003; Murcia *et al.*, 2011; Rebagliato *et al.*, 2013), o se han medido HT en niños recién nacidos (Freire *et al.*, 2009. Álvarez-Pedreros *et al.*, 2007). Otros estudios se han centrado en la investigación de las fuentes principales de yodo, así como en describir los niveles en el período de gestación (Álvarez-Pedreros *et al.*, 2010; Rebagliato *et al.*, 2010; Murcia *et al.*, 2010), o en la asociación de HT y contaminantes (Álvarez-Pedreros *et al.*, 2008, 2009; López-Espinosa *et al.*, 2009). Sin embargo, ningún estudio ha investigado la influencia de

distintos niveles de HT y yoduria y su asociación con el desarrollo neuroconductual a la edad de 10 años, de ahí su originalidad y oportunidad.

En resumen, los resultados de nuestro estudio sugieren que la yoduria es un buen marcador de las funciones cognitivas y de conducta, estableciéndose una relación entre ambas variables que bien pudiera ser de dependencia. Por esta razón, y con objeto de esclarecer la importancia del consumo de yodo sobre el desarrollo mental y conductual en el niño, proponemos la realización de estudios de seguimiento que permitan evaluar su impacto a largo plazo sobre el funcionamiento neuroconductual y nos ayuden a establecer valores de referencia para la yoduria en la población infantil y durante la gestación.

### **Hormonas tiroideas y desarrollo cognitivo**

La determinación sérica de la hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH) es de utilidad en el diagnóstico de la función tiroidea porque pequeñas variaciones en la concentración de la fracción libre de las hormonas tiroideas suponen una variación significativa y evidente en el nivel de TSH circulante. Esto hace de su determinación un parámetro altamente sensible y específico para la interpretación de la función tiroidea, e idóneo para la detección y/o exclusión de alteraciones en el mecanismo de regulación central del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Por otra parte, también, la determinación de la tiroxina libre (FT4) se ha convertido en un método esencial de diagnóstico clínico de rutina. La medida de T4 libre tiene la ventaja de no depender de variaciones en la concentración ni en la capacidad de fijación de las proteínas transportadoras y por ello no requiere la determinación adicional de un parámetro de fijación (captación de tiroxina, globulina transportadora de tiroxina).

El estudio de asociación realizado entre los niveles de hormonas tiroideas y el funcionamiento neuropsicológico sugiere que una pequeña desviación de los niveles de TSH y de FT4 desde los rangos de referencia aceptados como *normales*, puede poner de manifiesto una alteración sutil de las funciones cognitivas. Así, niveles de TSH alrededor del límite superior del rango de referencia se asociaron negativamente con la

capacidad de comprensión verbal y el recuerdo verbal, tanto inmediato como a largo plazo; mientras que los niveles de FT4 en torno al límite superior del rango de la normalidad se asociaron positivamente con la capacidad de atención y negativamente con la impulsividad. Además, los niños que presentaban niveles superiores de FT4, situados en el tercil superior de la distribución, mostraron un riesgo menor de puntuar más bajo en la evaluación del CI, además de una menor capacidad de razonamiento abstracto, en comparación con niños con niveles de FT4 situados en el segundo tercil.

Las diferencias en las capacidades cognitivas en los niños con niveles hormonales en los diferentes terciles de TSH y FT4, aunque estadísticamente significativas, fueron pequeñas; observación de alguna manera esperada dado el estado no patológico de la población de estudio, en relación a la función tiroidea y el estado neuropsicológico. Sin embargo, el objetivo primordial era establecer los valores de los rangos de hormonas (TSH y FT4) asociados con un riesgo mayor de presentar puntuaciones más bajas en los test neuropsicológicos e identificar qué capacidades específicas estarían afectadas, con objeto de implementar un seguimiento más cercano de esos niños. Tras el estudio, hemos sido capaces de identificar algunos niños que tendían a mostrar menores puntuaciones en los test neuropsicológicos, que aunque no entraban dentro de un rango establecido como situación clínica, sí podían considerarse como puntuaciones *bajas o subclínicas*. De esta manera, hemos podido también distinguir entre puntuaciones *normales* o aquellas que indicaban un peor funcionamiento (Jacobson *et al.*, 2005).

Las HT son importantes en el neurodesarrollo, especialmente durante períodos en los que el sistema nervioso central aún es inmaduro (Muela *et al.*, 2008; Murcia *et al.*, 2010; Akinci *et al.*, 2009; García *et al.*, 2014.). Nuestros hallazgos indican que hay un intervalo relativamente estrecho de concentraciones óptimas de HT que debería ser identificado en distintas poblaciones con objeto de desarrollar estrategias para prevenir efectos adversos en salud, especialmente aquellos relacionados con neurodesarrollo. Parecería que los rangos de referencia establecidos como normal para los niveles de HT pueden no ser adecuados para detectar niños con riesgo de presentar bajo desarrollo cognitivo.

En este sentido, algunos autores han sugerido que los rangos de referencia de HT no son las herramientas más adecuadas para establecer eutiroidismo o distiroidismo en los individuos, indicando que cada persona puede tener un único punto de ajuste para la función del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (Andersen *et al.*, 2002). Por otra parte, la metodología tradicional para determinar los límites de referencia no refleja las posibles diferencias en la distribución hormonal entre los grupos en relación a las influencias medioambientales o sus características étnicas y genéticas (Boucai *et al.*, 2011). De hecho, el rango de referencia de las concentraciones de TSH es controvertido, especialmente en relación a la toma de decisiones terapéuticas (Surks *et al.*, 2005), de manera que algunos autores recomiendan una reducción del límite superior a 2,5  $\mu\text{IU/mL}$  (Stephens, 2004; Lee, 2003; Haugen, 2003) y otros asocian niveles séricos de 5–10  $\mu\text{IU/mL}$  con un incremento del riesgo de progresión a un hipotiroidismo manifiesto (Vanderpump *et al.*, 1995).

Nuestras observaciones son consistentes con resultados previos en la misma cohorte de madres-niños INMA-Granada. Así, un estudio transversal anidado en esta cohorte mostró una menor capacidad general, cuantitativa y de funcionamiento ejecutivo, a los cuatro años de edad, en niños con mayores niveles de TSH neonatal (4,2-17,0  $\mu\text{IU/mL}$ ) (Freire *et al.*, 2010). Además, los niños y niñas de cuatro años de la cohorte INMA-España que presentaban concentraciones neonatales de TSH en el rango de 2,43-5,01  $\mu\text{IU/mL}$ , mostraron déficits en las capacidades verbales y de memoria y una mayor sintomatología de déficit de atención e hiperactividad/impulsividad cuando se comparaban con niños con concentraciones menores de TSH (Alvarez-Pedrerol *et al.*, 2007). En este mismo estudio, niños con mayores niveles de FT4 presentaron un menor riesgo de obtener peores puntuaciones en el test de atención, lo que concuerda con las observaciones de nuestro trabajo (Alvarez-Pedrerol *et al.*, 2007).

Muy pocos estudios han investigado la asociación entre HT y funcionamiento neuropsicológico en niños sanos pre-adolescentes, y la mayoría de ellos han focalizado sus objetivos en las consecuencias de la disfunción tiroidea materna (Ahmed *et al.*, 2008; Muela *et al.*, 2008; Morreale de Escobar *et al.*, 2000; Murcia *et al.*, 2010; Akinci *et al.*, 2009). Otros autores han estudiado subpoblaciones específicas con enfermedad del tiroides manifiesta o en entornos de alto riesgo, incluyendo niños con hipotiroidismo



congénito (Rovet *et al.*, 2001), trastornos neurológicos, o síndrome de resistencia a la hormona tiroidea o aquéllos que viven en áreas yodo-deficientes (Muela *et al.*, 2008; Ahmed *et al.*, 2008; Freire *et al.*, 2010).

Aunque está bien documentado que el desarrollo severo de un hipotiroidismo es profundamente perjudicial para el neurodesarrollo, la información disponible en relación a los efectos de déficits modestos de HT es menos abundante. Lo mismo ocurre con el impacto sobre la salud de bajos niveles de HT asociadas con los contaminantes ambientales, incluyendo los compuestos químicos que causan disrupción endocrina (DEs) (Langer *et al.*, 2012). A pesar de ello, cada vez hay más evidencia epidemiológica sobre la influencia de la exposición medioambiental a bajas dosis de contaminantes ambientales sobre algunas enfermedades y trastornos endocrinológicos (Langer *et al.*, 2012; Vandenberg *et al.*, 2012).

Nuestro grupo de investigación publicó con anterioridad que el equilibrio hormonal de TSH y FT4 puede verse afectado por factores ambientales tales como la exposición a DEs (Freire *et al.*, 2011). Nuestros propios resultados sugieren, además, que la asociación entre estas hormonas y las funciones cognitivas, puestos de manifiesto mediante la aplicación de tests neuropsicológicos específicos, podrían seguir una relación no lineal y en cierto modo paradójica. Así, las puntuaciones cognitivas más bajas se asociaron significativamente tanto con mayores como con menores niveles de TSH pero no con niveles intermedios, sugiriendo una curva de dosis-respuesta en forma de U invertida. Además, la relación entre niveles mayores y menores de FT4 y el funcionamiento en los test neuropsicológicos mostraba un patrón similar de dosis-respuesta en forma de U, pero en sentido opuesto al de TSH. Esta relación dosis-respuesta no monotónica, también ha sido observada para la asociación entre el consumo de yodo y los trastornos tiroideos (Laurberg *et al.*, 2010), con un incremento del riesgo de enfermedad tiroidea en individuos con un consumo de yodo inferior o superior al rango recomendado. Las respuestas no-monotónicas y los efectos a bajas dosis son más frecuentes de lo que se esperaba en estudios de hormonas y exposición a algunos compuestos DEs (Vandenberg *et al.*, 2012).

Por otra parte, el neurodesarrollo infantil se ha asociado positivamente con una mayor educación materna (Koutra *et al.*, 2012), con la duración de la lactancia, y con varios factores de estilo de vida maternos durante el embarazo, incluida su dieta (especialmente el consumo de pescado) y negativamente con el hábito tabáquico (Mendez *et al.*, 2008; Julvez *et al.*, 2014). Así, por ejemplo, el hábito de fumar durante el embarazo parece ser responsable de los cambios en la función tiroidea tanto fetal como materna (Shields *et al.*, 2009), y con niveles de concentración de yodo menores en la leche materna (Zimmermann *et al.*, 2008). En nuestro estudio hemos encontrado mayores concentraciones de TSH en los hijos de madres fumadoras durante el embarazo que en los niños de madres no fumadoras ( $p=0,006$ ).

La obesidad es otro factor asociado con el neurodesarrollo infantil (Liang *et al.*, 2013), y a este respecto resulta interesante la asociación existente en nuestra serie entre los niveles de TSH más elevados en niños obesos cuando se comparan con niños de peso normal (Reinehr, 2011). A pesar de ello, en nuestro trabajo no se pudo asociar el nivel de TSH y el índice de masa corporal (IMC) de los niños estudiados ( $r_s=0,123$ ;  $p=0,105$ ), a pesar de que la tendencia orientaba hacia la significación estadística. Una revisión reciente indica que entre el 10 y 23% de los niños obesos tienen niveles moderadamente elevados de TSH (rango de 4-10  $\mu\text{IU/mL}$ ) y niveles de FT4 normales o ligeramente elevados (Reinehr, 2011). Por el contrario, la pérdida de peso se asocia con la normalización de TSH, pudiendo sugerir que la hipertirotropinemia es una consecuencia más que una causa de la obesidad (Reinehr, 2011).

Es importante, aquí también, señalar las limitaciones de nuestro estudio. El efecto observado de las HT sobre las capacidades cognitivas puede haber estado mediado por otras variables socio-culturales, económicas, o genéticas que no fueron controladas en nuestro trabajo, tales como el peso del niño al nacimiento, la ingesta de yodo (dieta), o la exposición a contaminantes ambientales que pudieran interferir con un desarrollo normal. Tampoco nos fue posible disponer de otros biomarcadores hormonales tales como anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, y/o anticuerpos anti-tiroglobulina. No podemos olvidar, por último, que la cohorte INMA-Granada sólo incluye niños y que el diseño de nuestro estudio es transversal, lo que impide la evaluación de la variabilidad

de los valores hormonales durante el tiempo, aspecto que parecería ser de gran importancia (Stephens, 2004).

Las fortalezas de este estudio incluyen, entre otras, su novedad, dada la escasez de publicaciones sobre la relación investigada en niños sanos. Además, como comentábamos anteriormente, la cohorte de niños ha sido seguida durante un intervalo de diez años, y los datos referentes a múltiples covariables desde su nacimiento están disponibles para análisis. Insistimos también en que se ha utilizado una amplia batería de tests neuropsicológicos, específicos, sensibles y aplicados a la edad de 9-11 años, que nos permite la exploración y valoración en una ventana temporal importante, de un amplio rango de funciones cognitivas lo suficientemente desarrolladas para ser evaluadas.

En resumen, nuestro trabajo revela que las puntuaciones para algunas funciones cognitivas en niños sanos de 10 años son menores en aquéllos con mayores niveles de TSH. Por otra parte, las puntuaciones para otras funciones cognitivas se vieron incrementadas en aquéllos niños con niveles de FT4 más altos. Estos hallazgos sugieren que los valores circulantes de HT, aun dentro de los límites del rango de referencia establecido, permiten distinguir diferencias en las funciones cognitivas. La utilización de la medida rutinaria del perfil hormonal tiroideo en niños sanos, en combinación con la aplicación de los tests neuropsicológicos apropiados, nos permitiría investigar si los efectos sutiles encontrados sobre en el funcionamiento cognitivo persisten a través del tiempo y si tienen un impacto adverso en su rendimiento académico.

### **Funciones ejecutivas y problemas de comportamiento**

También ha sido objetivo de este trabajo de Tesis doctoral el estudio de la asociación entre los componentes de la función ejecutiva (FE) y un amplio rango de problemas de comportamiento, emocionales y de competencias, en los niños de la cohorte INMA-Granada. Éstos han sido evaluados en el seguimiento efectuado a los 9-11 años. El análisis de nuestros propios resultados sugiere que, después de controlar por los factores de confusión establecidos, los niños con mejores puntuaciones en los tests de FE presentan una menor frecuencia de problemas de comportamiento y/o emocionales y

mejores competencias, además de un menor riesgo de situarse en el grupo de alteraciones subclínicas/clínicas.

Los parámetros que definen el funcionamiento cognitivo presentan una distribución normal cuando se refieren a poblaciones sanas. Sin embargo, en poblaciones de individuos con algún síntoma subclínico/clínico, aunque *a priori* no presenten ningún trastorno neuropsicológico, los parámetros de desarrollo cognitivo pueden seguir una distribución no normal, atribuible a déficits en FE asociados con un perfil predominante de síntomas subclínicos. Por lo tanto, dada la complejidad que implica definir el constructo de FE, debido a todos los componentes y elementos que lo componen y a la falta de acuerdo en su composición (Brocki *et al.*, 2004), son de especial relevancia los hallazgos referentes a la asociación entre las habilidades de memoria de trabajo, fluidez verbal, inhibición, flexibilidad y razonamiento abstracto y los problemas de comportamiento y competencias, observados en nuestra cohorte de pre-adolescentes.

### *Memoria de trabajo (MT) y fluidez verbal*

La MT se asoció con la competencia social, lo que es acorde con otras observaciones en las que esta capacidad predice la competencia en matemáticas, necesaria para el desarrollo de la socialización, en niños preescolares (Barnett *et al.*, 2008; Ramos *et al.*, 2013). Otros estudios han referido una asociación entre niños pre-adolescentes con peor MT y peor competencia social y alteraciones sociales específicas como la agresión física, o los problemas en la resolución de conflictos (McQuade *et al.*, 2013). La MT también se ha asociado en adolescentes con síntomas de ansiedad, depresión o retraimiento (Matthews *et al.*, 2008) y con problemas de inatención (Lui *et al.*, 2007).

Otro componente de actualización es la fluidez verbal, que se asoció positivamente, en nuestra población de estudio, con problemas internalizantes (retraimiento-depresión y quejas somáticas). En este sentido, Nigg *et al.*, (1999) sugieren que el comportamiento internalizante y la asertividad se asocian también con la fluidez verbal. La fluidez verbal fonética y semántica, como medidas de la capacidad de un individuo para generar palabras que empiecen por una letra específica (p.ej. FAS y CFL) o de una categoría semántica (p.ej. animales), han jugado un rol prominente en las investigaciones neuropsicológicas. La fluidez verbal es dependiente de lesiones en el lóbulo frontal,

temporal y núcleo caudado (Tombaugh *et al.*, 1999). Desafortunadamente, la falta de investigaciones referentes a la asociación entre fluidez verbal y los problemas de comportamiento impide progresar en esta parcela del conocimiento.

### *Inhibición*

En el presente estudio, una mayor capacidad de inhibición cognitiva se asoció con menos problemas de atención y mayor competencia escolar. Inesperadamente, una menor capacidad de inhibición motora se asoció con un menor número de problemas de retraimiento, depresión y quejas somáticas. Posiblemente la variable “tiempo de reacción” puede no haber ofrecido una medida exacta de inhibición motora en esta población de estudio, aunque resultó ser la que se asociaba con una mayor significación estadística. Dado que la evaluación de la capacidad inhibitoria basada en tareas específicas podría diferir significativamente de unas tareas a otras, la inhibición motora podría ser analizada de forma más apropiada con el uso de otros tests adicionales (Welsh *et al.*, 2002). Algunos estudios han encontrado una relación entre problemas de atención (Raaijmakers *et al.*, 2008), externalizantes e internalizantes y competencia social (Nigg *et al.*, 1999) en preescolares con problemas inhibitorios. Déficits en control inhibitorio también se han asociado con depresión (Wagner *et al.*, 2014) y problemas afectivos (Van Deurzen *et al.*, 2012) en adolescentes, y con peor competencia escolar y social en niños escolares (Barnett *et al.*, 2008; Ramos *et al.*, 2013).

### *Flexibilidad*

El análisis de los resultados en nuestra población ha permitido también asociar la capacidad de flexibilidad con un mayor número de problemas externalizantes - comportamiento disruptivo y agresivo-, y problemas sociales y de atención. Una posible explicación para las asociaciones encontradas podría ser el hecho de que ante estímulos que sean motivacionalmente significativos para el individuo se puedan producir reacciones más difíciles de inhibir en ausencia de control ejecutivo, pudiendo darse conductas de impulso agresivo, consumo de drogas y humor negativo (Baskin-Sommers *et al.*, 2012). La inflexibilidad puede conllevar a que patrones de respuesta establecidos de impulsividad y agresividad sean difíciles de modificar, debido a la dificultad de cambiar el patrón de respuesta y elegir una opción alternativa no agresiva. No hemos encontrado otros estudios que encuentren esta relación, aunque una asociación entre

peor flexibilidad y mayor riesgo de depresión, ansiedad y un peor funcionamiento social sí ha sido descrita (Kashdan *et al.*, 2010), así como que bajos niveles de emocionalidad positiva en edades preescolares se relacionan con una mayor inflexibilidad y rigidez en etapas posteriores de la vida conduciendo a problemas de retraimiento (Ghassabian *et al.*, 2014).

### *Razonamiento abstracto*

Finalmente, el razonamiento abstracto que es un componente de alto orden de la FE, se asoció negativamente, en nuestra población de estudio, con ansiedad/depresión y otros problemas internalizantes. La mayoría de los autores no han estudiado esta capacidad en niños, probablemente debido a que no es considerada entre las incluidas en el núcleo fundamental del funcionamiento ejecutivo eficaz (Clair-Thompson *et al.*, 2011; Lui *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 1996). En pacientes adultos con depresión se observan déficits en razonamiento abstracto que reducen su capacidad para encontrar posibles soluciones a un problema y aumentan la probabilidad de perseverar en hipótesis que ya habían considerado como erróneas (Silberman *et al.*, 1983).

Nuestros propios resultados pueden ser explicados mediante la interacción entre lo emocional y la cognición. Desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva del desarrollo, lo emocional y lo cognitivo realizan un trabajo conjunto para procesar la información y ejecutar acciones (García-Andrés *et al.*, 2010). Las influencias son bidireccionales, de manera que las emociones ayudan a organizar el pensamiento, el aprendizaje y la acción (emoción como regulador), y los procesos cognitivos juegan un rol en la regulación de las emociones (emociones son reguladas). Las FE pueden mediar en la asociación entre problemas de comportamiento con la capacidad verbal y la desventaja social (Hughes *et al.*, 2007). La psicopatología del desarrollo está interesada no sólo en las diferencias en la presentación de los síntomas en diferentes momentos del desarrollo, sino también en el grado de convergencia o divergencia en los sistemas de organización biológica, psicosocial y social-contextual, en relación al desarrollo de los síntomas y trastornos (Boyce *et al.*, 1998; Cicchetti *et al.*, 1995).

Los adolescentes pueden exhibir características asociadas con el estrés típico de este período, tales como estado de humor alterado, comportamientos de riesgo y conflicto

con los padres (Arnett, 1999). Aunque la mayoría de los adolescentes hacen frente con éxito a las exigencias del desarrollo de este período, otros muestran un incremento de comportamientos de riesgo asociados con problemas internalizantes y externalizantes. La interfase entre el comportamiento normal y anormal es particularmente informativa para el entendimiento del curso de desarrollo, y el período de la adolescencia es especialmente valorable en este sentido, de manera que, incluso antes de la emergencia de un trastorno, es presumible poder detectar alteraciones en el desarrollo normal que pueden predecir la psicopatología posterior (Cicchetti *et al.*, 2002).

Nuestros resultados muestran una moderada prevalencia de algunos síntomas sub-clínicos en una muestra poblacional sana, incluyendo problemas internalizantes (37,4%), específicamente en las escalas de ansiedad/depresión (29%), retraimiento/depresión (26,6%) y quejas somáticas (29,85%). Los pre-adolescentes que presentan más problemas de comportamiento pueden ser más vulnerables al desarrollo de un trastorno mental en la adolescencia, como ansiedad, bipolaridad, depresión, trastornos de alimentación, psicosis o abuso de sustancias (Paus *et al.*, 2008). Una organización diversa prototípica de los sistemas biológico y psicosocial emergen durante este período de transición, y algunos de estos prototipos puede ser más susceptibles a un desarrollo anormal (Cicchetti *et al.*, 1998). Por lo tanto, este período ofrece una oportunidad importante para la implementación de medidas de prevención e intervención (Holmbeck *et al.*, 2000). Además, una detección temprana de los déficits en determinadas FE pueden ilustrar sobre el rol de los déficits neuropsicológicos en el desarrollo de los trastornos de comportamiento (Cicchetti *et al.*, 2002; Clair-Thompson *et al.*, 2011; Hughes *et al.*, 2008; Lundy *et al.*, 2010; Raaijmakers *et al.*, 2008; Riggs *et al.*, 2006). Así, algunos autores han propuesto que un entrenamiento temprano en ciertos componentes de la FE podría mejorar el comportamiento y la competencia escolar en etapas posteriores (Diamond, 2013).

Nuestro estudio tiene, no obstante, algunas limitaciones, además de las ya mencionadas en apartados anteriores. En primer lugar, los resultados en varones no pueden ser extrapolados a niñas, dado las diferencias de género en distintos factores sociales y culturales y su relación con trastornos psicológicos (Paus *et al.*, 2008). En segundo lugar, la evaluación del comportamiento del niño fue realizada a través de la

información aportada por los padres mediante un cuestionario, pudiendo haber sido útil incluir otra evaluación similar del comportamiento del niño realizada por el profesor, además de una evaluación más formal realizada por un psicólogo. Finalmente, nuestro protocolo aplica una batería de tests que consiste en seis medidas neuropsicológicas, por lo que otras medidas de FE podrían haber aportado otros componentes del funcionamiento ejecutivo, así como otros parámetros más sensibles.

Las puntuaciones neuropsicológicas no son suficientes para establecer un modelo de desarrollo integral, debido a que comprenden sólo un componente etiológico del modelo de desarrollo multifactorial y transaccional (Barkley, 1997). Así, la etapa pre-adolescente está influida por factores psicosociales (por ejemplo, actitud y rendimiento en el colegio y relación entre padres e iguales), y/o biológicos (por ejemplo, cambios hormonales en la pubertad, o genética), o ambientales (drogas de abuso), entre otros. Por lo tanto, la variabilidad total de factores emocionales o de comportamiento no puede ser predicha solamente con medidas de FE, porque una sola causa necesaria y suficiente es improbable para la mayoría de las psicopatologías del desarrollo.

Los puntos fuertes de nuestro estudio incluyen, de nuevo, su primicia, dada la ausencia de publicaciones que aborden la relación entre FE y problemas de comportamiento y competencias en niños sanos preadolescentes; así como, la evaluación de un amplio rango de funciones cognitivas y de comportamiento en una etapa de maduración cerebral de la FE (9-11 años) (Brocki *et al.*, 2004) en la que algunos síntomas psicopatológicos pueden emerger (Paus *et al.*, 2008).

Este estudio se une al corpus de literatura científica centrada en el papel de la función neuropsicológica sobre el comportamiento. En relación a los resultados obtenidos, los déficits en FE parecen estar relacionados con problemas emocionales y de comportamiento, así como con competencias peores, sugiriendo que cada componente de la FE afecta a áreas específicas, mostrando un gran impacto clínico/subclínico. La inclusión de evaluaciones neuropsicológicas, rápidas y de bajo coste, en los sistemas de salud ayudaría, por tanto, a identificar posibles problemas futuros. Son necesarios, no obstante, más estudios longitudinales en niños escolares con objeto de explorar el rol de los déficits en FE como predictores del desarrollo y persistencia de los trastornos en la



adolescencia, que ayuden a crear perfiles de funcionamiento cognitivo que, en última instancia, apoyen estrategias de intervención educativa.

### **Trastorno de déficit de atención e hiperactividad**

También hemos tenido ocasión de evaluar en los niños de la cohorte prospectiva INMA-Granada, el curso del desarrollo de los síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en el periodo de 4 a 10 años de edad. Esto se ha llevado a cabo mediante las evaluaciones que sus padres y profesores han hecho de los síntomas pertinentes. El hecho de recoger esta información en dos contextos distintos es muy relevante debido a que la manifestación de los síntomas en dos o más ambientes es un requerimiento para el diagnóstico de esta patología (APA, 2000). De manera singular, establecimos además, tres grupos de población diferenciales, con objeto de investigar la evolución y desarrollo de la sintomatología: i) niños sin síntomas, ii) niños con síntomas subclínicos y iii) niños con síntomas clínicos.

Lo primero a destacar entre los resultados son las diferencias detectadas entre padres y profesores en lo que respecta a sus puntuaciones de los síntomas de TDAH, tanto a los 4 como a los 10 años de edad; en el sentido de que los padres advierten una mayor sintomatología frente a los profesores. Estudios previos de base poblacional (Papageorgiou *et al.*, 2008) o en muestras clínicas (Coutinho *et al.*, 2009), coinciden con estos resultados. Estas diferencias en la evaluación entre padres/profesores pueden ser atribuidas bien a las diferentes maneras en las que los padres y profesores perciben y evalúan el comportamiento infantil o bien a las diferencias en el comportamiento del niño en el contexto familiar y escolar. Además, los profesores están en contacto con un mayor grupo de niños y tienen mayor pericia en la apreciación de su desarrollo normativo, pudiendo comparar comportamientos en niños de la misma edad (Cho *et al.*, 2011; McLoughlin *et al.*, 2011; de Nijs *et al.*, 2004). De forma particular, nuestro resultados indican una concordancia mayor entre padres y profesores en lo que se refiere a síntomas de inatención cuando se comparan con los de hiperactividad, de acuerdo con otros estudios (Coutinho *et al.*, 2009; Van der Oord *et al.*, 2006).

Por otra parte, el nivel de acuerdo entre padres y profesores fue mayor a los 10 años de edad, con una correlación moderada para los síntomas de hiperactividad, satisfactoria para los síntomas de inatención y aumentada para los síntomas totales (inatención e hiperactividad) respecto a lo encontrado a los 4 años. Probablemente, los síntomas de TDAH pueden ser confundidos por la incansable curiosidad y el comportamiento activo en etapas más tempranas de desarrollo y aunque la sintomatología podría estar presente no se detecte hasta etapas posteriores, en las que el contexto académico y ambiental exige más demanda intelectual. En este sentido se ha planteado que los problemas de atención ocurren después del comportamiento hiperactivo, y los síntomas hiperactivos son más comunes en preescolares que en niños más mayores. Dado que los síntomas de hiperactividad tienden a decrecer con la edad, los síntomas de inatención comienzan a ser más aparentes cuando el niño es más mayor (Cherskasova *et al.*, 2013).

En nuestra población de estudio y de acuerdo con ambos informantes -padres y profesores- alrededor de un tercio de los síntomas de TDAH observados en el seguimiento de los 4 años, permanecen a los 10 años de edad. Concretamente, entre el 34 y 41% de los síntomas subclínicos y entre el 20 y 37% de los síntomas clínicos, persistieron en la segunda evaluación. La mayoría de las investigaciones realizadas hasta el momento han analizado el desarrollo de los síntomas de TDAH focalizando la atención en los cambios de tipología de los síntomas de inatención, hiperactividad o combinados (Galera *et al.*, 2011; Larsson *et al.*, 2011; Romano *et al.*, 2006). Nosotros, hemos querido conocer su evolución, es decir, si existe mejoría, estabilidad o empeoramiento de los síntomas, independientemente de su tipo, con la intención de identificar factores de riesgo en la evolución de la sintomatología y de explorar el rol de las funciones neuropsicológicas en este desarrollo. Así, las puntuaciones para la mayoría de las funciones neuropsicológicas fueron mayores en los niños en el grupo de mejora (GM) que en aquéllos que pertenecían estables (GE) o empeoraban (GEM).

Estudios previos, como el modelo propuesto por Barkley de TDAH (1997), sugieren que el TDAH se fundamenta en déficits tempranos en tres tipos de control inhibitorio, que a su vez darían lugar a alteraciones en su desarrollo posterior y en más componentes complejos de la función ejecutiva (FE), como memoria de trabajo (MT) y planificación. Estos resultados coinciden con lo encontrado en nuestro estudio, donde las puntuaciones

que fueron estadísticamente diferentes se hallaron en las habilidades de inhibición cognitiva y motora, velocidad de procesamiento, fluidez verbal, y atención mantenida (respuestas correctas, omisiones e índice de atención).

El control inhibitorio ha sido asociado con cada dominio de los síntomas de TDAH (inatento/hiperactivo) tanto en preescolares como en escolares (Brocki y Bohlin, 2006); y más específicamente, la “inhibición cognitiva” se ha asociado con MT (Kipp, 2005). Aunque la capacidad de atención no es considerada un componente principal de la FE, podría jugar un papel relevante en la relación entre FE y síntomas de TDAH. Así, Posner y Rothbart (1998) proponen que el sistema de atención central subyace a los cambios importantes que tienen lugar en el control ejecutivo durante los años preescolares (Posner y Rothbart, 1998; Rueda *et al.*, 2005).

En relación con los resultados de nuestro estudio, Vaughn y colaboradores (2011) encuentran que los niños con TDAH cometen más errores de omisión y comisión que los niños sin TDAH. López-Vicente y colaboradores (2014) también observaron que la presencia de síntomas de inatención predice más errores de omisión y tiempos de reacción más lentos. Nuestros resultados también coinciden con otras investigaciones que mostraban peor fluidez verbal fonética (Pineda *et al.*, 1999; Mahone *et al.*, 2001) en niños con TDAH frente a aquéllos que no lo tenían.

La relación entre el curso temporal de los síntomas de TDAH y los déficits neuropsicológicos pueden ayudarnos a distinguir cuales son los fundamentales para este trastorno de aquéllos que son epifenómenos (Vaughn *et al.*, 2011). En nuestro estudio, los niños cuyos síntomas disminuían a lo largo del tiempo presentaban capacidades neuropsicológicas más elevadas para la mayoría de los dominios, en comparación con los niños que pertenecían estables o empeoraban, observando diferencias menores entre estos dos últimos grupos. Estos resultados son muy relevantes porque aunque la mayoría de las diferencias se advierten entre el grupo de mejora y el que empeora, también percibimos discrepancias entre el grupo de mejora y en el que los síntomas permanecen estables, sugiriendo que el mantenimiento de la sintomatología también estaría asociado con peores resultados neuropsicológicos.

El manual más reciente para el diagnóstico de los trastornos mentales (DSM-V) (American Psychiatric Association, 2013) considera el TDAH como una “trastorno del desarrollo” e incluye una nueva clasificación basado en esta consideración. El manual también incluye un cambio en los límites de edad de presentación de los síntomas para poder establecer el diagnóstico, requiriendo la presencia de éstos antes de los 12 años, contrastando con la versión anterior del manual que requería la presencia de síntomas antes de los 7 años. Este cambio incrementa el “tiempo de espera” antes de que el diagnóstico sea establecido, permitiendo que niños con síntomas subclínicos en etapas más tempranas puedan desarrollar más sintomatología.

En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de síntomas subclínicos tanto a los 4 como a los 10 años, sustancialmente mayor que la descrita en otros estudios. La prevalencia de síntomas subclínicos en niños de entre 8 y 11 años, sin diagnóstico previo, está descrita entre el 8,6% (Kim *et al.*, 2009) y el 11,7% (Cho *et al.*, 2011), mientras que nosotros encontramos que un tercio de los síntomas subclínicos, permanecían a los 10 años. Esta diferencia podría ser atribuida al procedimiento de evaluación del diagnóstico y al posible criterio más flexible aplicado en nuestro estudio, ya que hemos empleado la lista del TDAH-DSM-IV como instrumento de fácil aplicación para padres y profesores, mientras otros autores optan por entrevistas diagnósticas estructuradas (Cho *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2009; Malmberg *et al.*, 2011). Los síntomas subclínicos de TDAH pueden tener un impacto en otras áreas de funcionamiento psicológico y en algunos casos se ha asociado con otros trastornos comórbidos en niños y adolescentes (12-70%). Por lo tanto, el grupo de niños con síntomas subclínicos de TDAH puede ser importante para posibles intervenciones preventivas que evitarían el desarrollo de una sintomatología mayor.

Nuestros resultados precisan de algunas matizaciones. Primero, la capacidad para detectar asociaciones entre el desarrollo neuropsicológico y la trayectoria de los síntomas puede depender del periodo de seguimiento realizado, requiriendo periodos más largos para aquellas áreas cerebrales que no terminan de madurar hasta el final de la adolescencia (Schmithorst *et al.*, 2002; Thompson *et al.*, 2005). Segundo, nuestros resultados de comportamiento están basados en el cuestionario cumplimentado por los padres y profesores; y tercero, es conveniente de nuevo insistir en que la muestra de

estudio sólo incluye niños varones y no niñas. Cierta evidencia sugiere que cuando las niñas son incluidas en la muestra de estudio, la proporción de sujetos con síntomas de TDAH decrece con la edad (Cole *et al.*, 2008). No obstante, nuestro trabajo aporta información sobre la trayectoria de los síntomas de TDAH en niños sin diagnóstico previo, examinando, por primera vez, la relación entre el cambio en el número de síntomas y el funcionamiento en distintos dominios neuropsicológicos. Además, hemos podido examinar la relación entre los síntomas de TDAH con un amplio rango de funciones cognitivas proporcionadas por tests específicos y sensibles en una etapa de maduración de las FE (Brocki y Bohlin, 2004), en la que además algunos síntomas psicopatológicos tienen más probabilidad de emerger (Paus *et al.*, 2008). La cohorte prospectiva de nacimiento INMA-Granada, nos ofrece la posibilidad de continuar el seguimiento del funcionamiento cognitivo y conductual de los niños indexados durante la adolescencia.

En conclusión, el análisis de nuestros resultados complementa la información proporcionada por los pocos estudios existentes sobre la trayectoria de los síntomas de TDAH realizadas en el desarrollo de niños sin previo diagnóstico del trastorno y subraya la relevancia de los estudios longitudinales para profundizar a este respecto. La información que proporcionamos sugiere la necesidad de evaluar los síntomas de TDAH en períodos más cortos de tiempo dentro de algunas de las etapas más críticas de desarrollo cerebral (infancia temprana, adolescencia temprana), para clarificar el curso de su desarrollo, así como, para establecer el papel de las variables neuropsicológicas en el mismo. El TDAH es un síndrome con características particulares y con consecuencias relevantes sobre la salud que pueden afectar a otros comportamientos, y verse reflejados en los contextos social y académico. Por estas razones, merece prestar una atención especial su detección temprana.

### **Dimensionalidad de los trastornos del neurodesarrollo**

La evaluación psicológica infantil, y en especial la valoración neuropsicológica en la población, presentan un matiz que las hacen especialmente complejas. La forma más objetiva de evaluar una función cognitiva es a través de un test neuropsicológico adecuado a la edad y cultura del niño. El problema principal radica en la separación

categoría de los trastornos, en lo que se refiere a entidades discretas, es decir, establecer si el niño los presenta o no. Las categorías diagnósticas se entienden como prototipos ya que el diagnóstico de un trastorno se sustenta en la aproximación al prototipo, marcándose los límites entre normalidad y anormalidad a través de las puntuaciones obtenidas por el sujeto en el test. Desde esta perspectiva categórica, está muy bien definido cómo considerar a un niño que obtiene puntuaciones que se alejan notablemente de los valores establecidos como normales. Sin embargo, no se tiene en cuenta si el niño tiene un funcionamiento cognitivo/comportamental algo menor que lo esperado para su edad, ya que éste no puede incluirse de acuerdo a criterios estrictamente clínicos. El modelo categórico y politético implícito en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales -DSM-IV- (APA, 2000), aunque contiene muchas incongruencias y planteamientos dicotómicos, es no obstante, una herramienta útil para los profesionales involucrados en la salud mental ya que permite emplear un lenguaje común.

A través de las aportaciones de la psicopatología evolucionista y de los avances en la genética clínica, ha surgido una nueva vía de interpretación de los trastornos mentales que aboga por una transformación profunda del modelo categórico. La psicopatología evolucionista permite entender los trastornos mentales como conductas adaptativas en su origen, pero desajustadas en el individuo que las padece. La genética, a partir de las prometedoras expectativas derivadas de estudios basados en un gran número de variaciones, abre también las puertas a una conceptualización de los trastornos sensiblemente distinta a la del modelo actual. De todo ello se infiere la necesidad de iniciar el camino hacia un cambio de paradigma, que sin abandonar la conceptualización categórica, incorpore escalas dimensionales y escalas transversales centradas en problemas propios de los distintos períodos del desarrollo vital, mostrando una expresividad de los trastornos distinta para cada edad (Artigas-Pallarés, 2011).

Estas observaciones plantean la cuestión de si es siempre necesario establecer puntos de corte para separar niños sin síntomas de los que cumplen los criterios diagnósticos de un trastorno (Julvez *et al.*, 2011), o si el funcionamiento subclínico y/o la consideración de la aparición de algunos síntomas del trastorno (aún sin cumplir todos los criterios diagnósticos) sean considerados relevantes en población infantil sana. De hecho, la

clasificación de síntomas subclínicos ya se está considerando en algunos trastornos como el TDAH como otro nivel adicional de clasificación (Balázs, 2014). Además, en estudios epidemiológicos, son cada vez más los autores que consideran puntos de corte menos estrictos para establecer los efectos de determinadas sustancias en el neurodesarrollo (Jacobson *et al.*, 2005).

### **Consideraciones finales e implicaciones clínicas de nuestros resultados**

Los estudios sobre la homeostasis hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides así como el análisis de la suplenencia de yodo en la población investigada nos han servido para poner de manifiesto un hecho de gran interés clínico. Si bien las desviaciones de los rangos de normalidad de los niveles de HT y de la yoduria en esta población de niños sanos no son lo suficientemente importantes como para causar trastornos evidenciables a nivel neuropsicológico o conductual, sí que se asocian con alteraciones sutiles en las funciones cognitivas que bien pudieran tener consecuencias a largo plazo y presentarse de forma más evidente y tardía en la evolución de los niños.

Por otro lado, las desviaciones de la normalidad obtenidas tras la aplicación de los tests de medida de las capacidades cognitivas en la población de estudio, tampoco parecen ser lo suficientemente importantes como para ocasionar trastornos de conducta, pero sí que han servido para poner de manifiesto signos y síntomas de carácter subclínico de muy diversa índole. De hecho, nuestra población presenta una moderada prevalencia de algunos síntomas sub-clínicos, incluyendo problemas internalizantes en las escalas de ansiedad/depresión, retraimiento/depresión y quejas somáticas.

El hecho de que en diferentes situaciones se puedan detectar alteraciones sutiles de los niveles hormonales, de la yoduria o de las puntuaciones en los tests de evaluación neuropsicológica es de la mayor importancia ya que supone la posibilidad de actuar en épocas tempranas del desarrollo aplicando medidas de prevención con el propósito de minimizar los problemas derivados.

Aunque ha habido un avance significativo en el campo de la neuropsicología infantil, el estudio de las características de desarrollo cognitivas y conductuales en etapas pre-

adolescentes ha recibido una atención menor. Su implementación en la práctica clínica se ha visto limitada por una falta de tests de evaluación estandarizados apropiados para cada momento del desarrollo infantil. Resulta evidente que los resultados de unos tests neuropsicológicos y conductuales no son suficientes para entender las dificultades que el niño experimenta en su vida diaria, ni para conocer los mecanismos subyacentes de las capacidades o habilidades evaluadas. Pero también está claro que sí pueden aproximarnos a la evaluación de aquello que está interfiriendo en la vida del niño, pudiendo expresarse de múltiples maneras, bien como una alteración cognitiva, un síntoma psicopatológico, un problema emocional, una transformación de su personalidad o el conjunto de todos ellos. El uso concomitante de otras técnicas, como la entrevista a padres y a profesores, así como la evaluación continua, son imprescindibles para el abordaje de los problemas que presente el niño. Una buena evaluación guiará y determinará, en su caso, el inicio de un tratamiento apropiado.

Precisamente, el abordaje de las acciones preventivas ha sido un objetivo preferente de este trabajo desde su concepción. Por esta razón actuar antes de que aparezcan los síntomas más evidentes nos permitiría anticipar el daño y actuar de manera temprana. A este respecto, Shonkoff (2011), planteó que para fortalecer el desarrollo del niño hay que adoptar medidas preventivas y actuar de forma proactiva favoreciendo las condiciones en las que se desarrolla el aprendizaje: 1) *evitando los efectos del estrés tóxico desde sus diversas fuentes*: a) ambiente físico: exposición a contaminantes y compuestos tóxicos; b) ambiente familiar: falta de cuidados, familia desestructurada, abuso infantil, conductas paternas peligrosas (alcohol); c) ambiente social: malnutrición, marginación, pertenencia a minorías; y 2) *implantando estrategias innovadoras*: a) protegiendo a los niños y niñas del efecto del estrés tóxico lo que requiere entrenamiento en habilidades específicas (función ejecutiva y autorregulación), no sólo dando información y apoyo a los adultos (padres y profesorado) que los cuidan; b) interviniendo para entrenar a los padres vulnerables en función ejecutiva y autorregulación que mejorará su empleabilidad y por ende la estabilidad socioeconómica de la familia; c) con iniciativas comunitarias y sistémicas más efectivas que se centren en potenciar recursos de barrio y aumenten las habilidades para afrontar el estrés tóxico de los niños y niñas (Shonkoff, 2011).



Los términos desarrollo, maduración y aprendizaje son recíprocamente complementarios de factores -propios del desarrollo humano- en los que se entremezclan fenómenos socioculturales y ambientales. Pero no sabemos todavía cómo preservar totalmente la plasticidad cerebral y desarrollar su potencial recuperación. Por ello, las técnicas de estimulación precoz más obvias son las que facilitan el camino de la naturaleza orientado a desarrollar la función correcta desde el principio, y tratan, si hay una lesión, de mitigar sus efectos. Para ello no se requieren programas de entrenamiento complejos o costosos, sino simplemente suprimir las barreras al desarrollo normal del cerebro. Se trata, por tanto, de facilitar los procesos normales de desarrollo a partir de intervenciones con el niño, la familia y el entorno.

## **VI. CONCLUSIONES**

### CONCLUSIONES

Tras el análisis de los resultados presentados en este trabajo de Tesis Doctoral y su discusión a la luz de la información disponible en la literatura científica, enunciamos las siguientes conclusiones:

1. Los valores de HT circulantes, aun estando dentro de los límites del rango de referencia establecido para la normalidad, han permitido clasificar a la población de estudio según sus funciones cognitivas. La categorización de niños sanos de 10 años de edad, en función de los niveles de TSH y de FT4, tras controlar por las variables de confusión, distingue sub-poblaciones con diferente desarrollo y funcionamiento cognitivo. Así, presentar niveles elevados de TSH se asocia con peores puntuaciones en los test neuropsicológicos de comprensión verbal y memoria inmediata y a largo plazo. Presentar niveles elevados de FT4 se asocia con mejores resultados en los tests de atención, menor impulsividad y menor riesgo de tener peores puntuaciones de razonamiento abstracto y de cociente intelectual. Creemos que la utilización de la medida rutinaria del perfil hormonal tiroideo en el estudio longitudinal de niños sanos, en combinación con la aplicación de tests neuropsicológicos apropiados, permitirá explorar si los efectos cognitivos sutiles encontrados persisten y si éstos tienen un impacto en el rendimiento académico.

2. Los valores de yoduria encontrados en nuestra población infantil sugieren que los niños tienen, en general, un aporte apropiado de yodo, ajustándose a lo establecido para una población yodo-suficiente. A pesar de ello, la mitad de las familias declaró no consumir sal yodada de manera habitual –proporción inferior a las recomendaciones de la OMS- por lo que dados los beneficios del consumo de yodo nuestro principal reto debería ser asegurar que el 90% de los hogares consuman este tipo de sal, mediante programas, cuidadosamente monitorizados, en los que participen tanto las autoridades de salud como del público en general. Estas recomendaciones se fundamentan en nuestras propias observaciones: i) los niños con una yoduria superior a 200 µg/l -criterio establecido por la OMS como más que suficiente- presentaron mejor capacidad de memoria verbal inmediata, mostrando una mayor retención de palabras durante un corto

período de tiempo, además de tener un menor riesgo de presentar peores comportamientos externalizantes, en comparación con los niños situados en el grupo de referencia -niveles de yoduria de 100-199  $\mu\text{g/l}$ -; ii) los niños con yodurias superior a 300  $\mu\text{g/l}$  mostraban mayor cociente intelectual y menos problemas de comportamiento externalizantes, comparados con los niños del grupo de referencia.

3. Los niños de nuestra población de estudio muestran una moderada prevalencia de síntomas sub-clínicos en el comportamiento, lo cual contrasta con lo esperable en una población sana. Creemos que es necesario realizar más estudios en población escolar que permitan investigar las causas y predictores de las alteraciones del desarrollo emocional y conductual, lo que nos permitiría establecer perfiles de funcionamiento, basados en variables cognitivas, de gran utilidad si se implantaran diferentes estrategias de intervención educativa. Nuestros propios resultados sugieren que: i) tras controlar por los factores de confusión establecidos, los niños con mejores resultados en los tests de función ejecutiva presentaron menores problemas de comportamiento y/o emocionales y mejores competencias, además de un menor riesgo de situarse en el grupo subclínico/clínico de comportamiento; ii) los déficits en los componentes de función ejecutiva de razonamiento abstracto, fluidez verbal e inhibición se asociaron significativamente con más problemas internalizantes -ansiedad, depresión, retraimiento y quejas somáticas-, mientras que la flexibilidad lo hizo con más problemas externalizantes -agresividad, comportamiento disruptivo-; las competencias, por su parte, se asociaron significativamente con inhibición cognitiva, flexibilidad y memoria de trabajo.

4. Nuestros propios resultados indican la importancia de la detección temprana de síntomas de TDAH y ayudan a identificar los factores de riesgo asociados con la persistencia o empeoramiento de sus síntomas. En primer lugar, al menos un tercio de los síntomas observados en el seguimiento de los niños de la cohorte INMA-Granada, desde los 4 a los 10 años de edad, se mantiene a los 10 años, siendo el grupo de síntomas subclínicos el más prevalente. Concretamente, entre el 34 y el 41% de los síntomas subclínicos y entre el 20 y el 37% de los síntomas clínicos, persistieron en la segunda evaluación. En segundo lugar, aunque padres y profesores puntúan de manera desigual los síntomas de TDAH, refiriendo los progenitores una mayor sintomatología

que los educadores, la información proporcionada por ambos informantes coincide en la mayor parte de los casos. En tercer lugar, el curso de desarrollo de los síntomas se asocia con el funcionamiento cognitivo, de manera que los niños en que estos síntomas se reducían presentaron mejores puntuaciones en los test neuropsicológicos para la mayoría de las funciones evaluadas, a diferencia de los que mantenían o incrementaban la sintomatología. Por último, los tres grupos de niños establecidos -mejoría, estabilidad o empeoramiento de los síntomas- mostraron diferencias significativas en las capacidades de inhibición motora y cognitiva, velocidad de procesamiento, fluidez verbal, y atención sostenida.

5. El análisis de los resultados de este Trabajo de tesis Doctoral nos permite afirmar que las alteraciones en el neurodesarrollo infantil son la consecuencia de un conglomerado de factores biológicos, psicológicos y sociales, cuya presentación y evaluación requiere tanto de la aplicación de tests suficientemente sensibles y específicos, como de la identificación y caracterización de las diferentes exposiciones, considerando además en el análisis combinado de la exposición multifactorial, factores socioeconómicos y psicosociales.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

**BIBLIOGRAFÍA**

Achenbach, T. M., y McConaughy, S. H. (1992). Taxonomy of internalizing disorders of childhood and adolescence. En W. M. Reynolds (Ed.), *Internalizing disorders in children and adolescents* (19-60). New York: Wiley.

Achenbach, T.M. y Rescorla, L.A. (2001). *Manual of the ASEBA school-age forms and profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families.

Ahmed, O.M., El-Gareib, A.W., El-bakry, A.M., El-Tawab, S.M. y Ahmed, R.G. (2008). Thyroid hormones states and brain development interactions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 26, 147–209.

Akinci, A. y Muammer, K.H. (2009). The effects of hypothyroidism due to iodine deficiency in neonatal brain: the changes in brain metabolites detected by magnetic resonance spectroscopy. En V. Preedy, G. Burrow, D.P. Smith y R. Watson (Ed.), *Comprehensive Handbook of Iodine, Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects*, 625–634. United Kingdom: Academic Press.

Alderman, N., Evans, J., Burgess, P. y Wilson, B.A. (1991). Behavioural assesment of the dysexecutive syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 69 – 70.

Alvarez-Pedrerol, M., Guxens, M., Ibarluzea, J., Rebagliato, M., Rodriguez, À., Espada, M., Goñi, F., Basterrechea, M., y Sunyer, J. (2009). Organochlorine compounds, iodine intake, and thyroid hormone levels during pregnancy. *Environmental science y technology*, 43(20), 7909-7915.

Alvarez-Pedrerol, M., Ribas-Fitó, N., García-Esteban, R., Rodriguez, À., Soriano, D., Guxens, M., Mendez, M., y Sunyer, J. (2010). Iodine sources and iodine levels in pregnant women from an area without known iodine deficiency. *Clinical endocrinology*, 72(1), 81-86.

Álvarez-Pedrerol, M., Ribas-Fitó, N., Torrent, M., Carrizo, D., Garcia-Esteban, R., Grimalt, J. O., y Sunyer, J. (2008). Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to  $\beta$ -hexachlorocyclohexane. *Environment international*, 34(6), 737-740.

Álvarez-Pedrerol, M., Ribas-Fitó, N., Torrent, M., Julvez, J., Ferrer, C., y Sunyer, J. (2007). TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers. *Clinical endocrinology*, 66(6), 890-898.

Amar, J. J. A., Llanos, R. A., García, D. T., y Sotomayor, Z. (2004). *Desarrollo infantil y construcción del mundo social*. Universidad del Norte.

Amaya, E. (2013). *Exposición placentaria a contaminantes ambientales en un estudio de cohorte*. (Tesis doctoral inédita). Universidad de Granada. Granada. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarSeleccion.do>

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4<sup>th</sup> edition) – Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. (2002). Barcelona: Masson.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Washington, DC: Author.

Andersen, S., Pedersen, K.M., Henrik, B.N., y Laurberg, P. (2002). Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 1068–1072.

Anderson, V., Northam, E., Hendy, J., y Wrenall, J. (2001). *Developmental Neuropsychology: A clinical approach*. New York: Psychology Press.



Arena, J. (2006). Necesidades de yodo durante la gestación. Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo. *Guía para la Prevención de defectos congénitos*. Ministerio de Sanidad y Consumo, (21-24).

Arnett, J. J. (1999). Adolescent storm and stress, reconsidered. *American psychologist*, 54(5), 317.

Artigas-Pallarés, J. (2007). Atención precoz de los trastornos del neurodesarrollo. A favor de la intervención precoz de los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol*, 44(3), S31-S34.

Balázs, J., y Keresztény, Á. (2014). Subthreshold attention deficit hyperactivity in children and adolescents: a systematic review. *European child y adolescent psychiatry*, 1-16.

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.

Barkley, R.A. (2001). The executive functions and self-regulation: An evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology Review*, 11, 1-29.

Barnett, W. S., Jung, K., Yarosz, D. J., Thomas, J., Hornbeck, A., Stechuk, R., y Burns, S. (2008). Educational effects of the Tools of the Mind curriculum: A randomized trial. *Early childhood research quarterly*, 23(3), 299-313.

Baron, I. S. (2004). *Neuropsychological evaluation of the child*. Oxford University Press.

Baskin-Sommers, A. R., Curtin, J. J., Larson, C. L., Stout, D., Kiehl, K. A., y Newman, J. P. (2012). Characterizing the anomalous cognition–emotion interactions in externalizing. *Biological psychology*, 91(1), 48-58.

Bechara, A., Damasio, H., y Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.

Benedet, M.J., Alejandre, M.A., y Pamos, A. (2001). En *TAVECI, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, Infantil*. Madrid, España: TEA Ediciones, S.A.

Benton, D. (2008) Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood. *Eur J Nutr* 47, 38-50.

Benton, A.L. y Hamsher, K. (1989). En *Multilingual Aphasia Examination*, 2a Ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa.

Bernal, J. (2005). Thyroid hormones and brain development. *Vitamins y Hormones*, 71, 95-122.

Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., y Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine reviews*, 23(1), 38-89.

Black, M.M. (2003). The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr*, 133(5 Suppl. 1), 1473S-1476S.

Boucai, L., Hollowell, J.G. y Surks, M.I. (2011). An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*, 21, 5–11.

Bougma, K., Aboud, F. E., Harding, K. B., y Marquis, G. S. (2013). Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 5(4), 1384-1416.

Boyce, W. T., Frank, E., Jensen, P. S., Kessler, R. C., Nelson, C. A., y Steinberg, L. (1998). Social context in developmental psychopathology: Recommendations for future research from the MacArthur Network on

Psychopathology and Development. *Development and Psychopathology*, 10(2), 143-164.

Brassett-Harknett, A., y Butler, N. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clinical psychology review*, 27(2), 188-210.

Brocki, K. C., y Bohlin, G. (2004). Executive functions in children aged 6 to 13: A dimensional and developmental study. *Developmental Neuropsychology*, 26(2), 571–593.

Brocki, K. C., y Bohlin, G. (2006). Developmental change in the relation between executive functions and symptoms of ADHD and co-occurring behaviour problems. *Infant and Child Development*, 15(1), 19-40.

Brocki, K. C., Nyberg, L., Thorell, L. B., y Bohlin, G. (2007). Early concurrent and longitudinal symptoms of ADHD and ODD: Relations to different types of inhibitory control and working memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(10), 1033-1041.

Carrascosa, A., Fernandez, J.M., Fernández, C., Ferrández, A., López-Siguero, J. P., Sánchez, E., y Fernández, D. (2008). Estudio transversal español de crecimiento. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *Anales de Pediatría (Barc)*, 68 (6), 552–569.

Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J., Milham, M. P., y Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in cognitive sciences*, 10(3), 117-123.

Cho, S. C., Kim, B. N., Kim, J. W., Rohde, L. A., Hwang, J. W., Chungh, D. S., Shin, M. S., Lyoo, I. K., Go, B. J., Lee, S. E., y Kim, H. W. (2009). Full syndrome and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorder in a Korean community sample:

comorbidity and temperament findings. *European Child y Adolescent Psychiatry*, 18(7), 447-457.

Cho, S. C., Kim, H. W., Kim, B. N., Shin, M. S., Yoo, H. J., Kim, J. W., Bhang, S.Y. y Cho, I. H. (2011). Are teacher ratings and parent ratings differently associated with children's intelligence and cognitive performance? *Psychiatry Investigation*, 8(1), 15-21.

Cicchetti, D. y Cohen, D. (1995). *Developmental psychopathology, Vol. 1: Theory and methods*. John Wiley y Sons.

Cicchetti, D., y Rogosch, F. A. (2002). A developmental psychopathology perspective on adolescence. *Journal of consulting and clinical psychology*, 70(1), 6.

Cicchetti, D., y Toth, S. L. (1998). The development of depression in children and adolescents. *American psychologist*, 53(2), 221.

Ciesielski, K., y Harris, R. (1997). Factors related to performance failure on executive tasks in autism. *Child Neuropsychology*, 3,1-12.

Clair-Thompson, S., y Helen, L. (2011). Executive functions and working memory behaviors in children with a poor working memory. *Learning and Individual Differences*, 21(4), 409-414.

Cole, W. R., Mostofsky, S. H., Larson, J. G., Denckla, M. B., y Mahone, E. M. (2008). Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. *Neurology*, 71(19), 1514-1520.

Conners CK. (1995). En *Conners' Continuous Performance Test Computer Program: User's Manual*. Toronto: Multi-Health Systems.

Coutinho, G., Mattos, P., Schmitz, M., Fortes, D., y Borges, M. (2009). Agreement rates between parents' and teachers' reports on ADHD symptomatology:

findings from a Brazilian clinical sample. *Archives of Clinical Psychiatry*, 36(3), 97-100.

De Escobar, G. M., Obregón, M. J., y del Rey, F. E. (1987). Fetal and maternal thyroid hormones. *Hormone Research in Paediatrics*, 26(1-4), 12-27.

De Nijs, P. F., Ferdinand, R. F., de Bruin, E. I., Dekker, M. C., van Duijn, C. M., y Verhulst, D. C. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): parents' judgment about school, teachers' judgment about home. *European Child y Adolescent Psychiatry*, 13(5), 315-320.

Delange, F., de Benoist, B., Pretell, E., y Dunn, J.T. (2001). Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid*, 11, 437-447.

Delgado-Mejía, I., y Etchepareborda, M.C. (2013). Trastornos de las funciones ejecutivas. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*, 57 (Supl 1): S95-S103.

Dennis, E. L., y Thompson, P. M. (2013). Typical and atypical brain development: a review of neuroimaging studies. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(3), 359.

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135-168.

Diamond, A., Barnett, W.S., Thomas, J., y Munro, S. (2007). The early years - Preschool program improves cognitive control. *Science*, 318, 1387-1388.

Diamond, A., y Lee, K. (2011). Interventions and programs demonstrated to aid executive function development in children 4–12 years of age. *Science*, 333,959–64.

Donders, F.C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30, 412–431.

Duckworth, A.L., y Seligman, E.P. (2005). Self-Discipline Outdoes IQ in Predicting Academic Performance of Adolescents. *Psychological Science*, 16 (12), 939-944.

El marco teórico de la psicopatología. (2003). La psicopatología de la infancia y la adolescencia: consideraciones básicas para su estudio. *Papeles del psicólogo*, 24(85), 19-28.

Farel, P.B., y Hooper, C.R. (1995). Biological limits to behavioral recovery following injury to the central nervous system: implications for early inter-vention. *Infants Young Child*, 8, 1-7.

Flores, S.H. (2013). La importancia de las pruebas para evaluar el neurodesarrollo de los niños. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 70(3), 178-194.

Fuster, J. (1993). Frontal lobes. *Current Opinion in Neurobiology*, 3, 160-165.

Fuster, J.M. (2000). Executive frontal functions. *Experimental Brain Research*, 133, 66-70.

Fuster, J.M. (2004). Upper processing stages of the perception-action cycle. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 143-145.

Fuster, J. (2008). *The prefrontal cortex*. 4 ed. London: Academic Press.

Gabor, R., Nagle, R., Johnson, D.A., y Gibbs, R.B. (2003). Estrogen enhances potassium-stimulated acetylcholine release in the rat hippocampus. *Brain Res*, 962, 244-247.

Galéra, C., Côté, S. M., Bouvard, M. P., Pingault, J. B., Melchior, M., Michel, G., Boivin, M., y Tremblay, R. E. (2011). Early risk factors for hyperactivity-

impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Archives of General Psychiatry*, 68(12), 1267-1275.

García-Molina, A., Enseñat-Cantallops, A., Tirapu-Ustárrroz, J., y Roig-Rovira, T. (2009). Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Rev Neurol*, 48(435), 40.

Gereben, B., Zavacki, A. M., Ribich, S., Kim, B. W., Huang, S. A., Simonides, W. S., y Bianco, A. C. (2008). Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling 1. *Endocrine reviews*, 29(7), 898-938.

Cherkasova, M., Sulla, E. M., Dalena, K. L., Pondé, M. P., y Hechtman, L. (2013). Developmental course of attention deficit hyperactivity disorder and its predictors. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 22(1), 47-54.

Giedd, J. N., Lalonde, F. M., Celano, M. J., White, S. L., Wallace, G. L., Lee, N. R., y Lenroot, R. K. (2009). Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(5), 465.

Giedd, J. N., y Rapoport, J. L. (2010). Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going?. *Neuron*, 67(5), 728-734.

Gilbert, S. J., y Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18(3), R110-R114.

Gillberg, C. (2003). Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Archives of disease in childhood*, 88(10), 904-910.

Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., Hayashi, K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C., Nugent, T.F. III, Harman, D.H., Clasen, L.S., Toga, A.W., Rapoport, J.L., y Thompson, P.M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during

childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America*, 101, 8174–8179.

Golden, C.J. (2005). En *Stroop, Test de Colores y Palabras, 4a Ed.* Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.

Fernández, M.F., Olmos, B., Granada, A., Lopez-Espinosa, M.J., Molina-Molina, J.M., Fernández, J.M., Cruz, M., Olea-Serrano, M.F. y Olea, N. (2007). Human exposure to endocrine disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias. A nested case–control study. *Environmental Health Perspectives*, 115, 8-14.

Fernández, M. F., y Olea, N. (2014). Disruptores endocrinos, ¿ suficiente evidencia para actuar?. *Gaceta Sanitaria*, 28(2), 93-95.

Freire, C., López-Espinosa, M.J., Fernández, M., Molina-Molina, J.M., Prada, R. y Olea, N. (2011). Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Science of the Total Environment*, 409, 3281–3287.

Freire, C., Ramos, R., Amaya, E., Fernández, M. F., Santiago-Fernández, P., Lopez-Espinosa, M. J., Arrebola, J.P., y Olea, N. (2010) Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol*, 63, 901-909.

García, M., Fernández, A., y Moreno, J.C. (2014). Central hypothyroidism in children. *Endocr Dev*, 26, 79-107.

García-Andrés, E., Huertas-Martínez, J.A., Aranzazu, A., y Fernández-Alcaraz, C. (2010). Emotional regulation and executive function profiles of functioning related to the social development of children. *Procedia Social and Behavioral Sciences*, 5, 2077-2081.



Ghassabian, A., Székely, E., Herba, C. M., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Oldehinkel, A. J., Verhulst, F.C., y Tiemeier, H. (2014). From positive emotionality to internalizing problems: the role of executive functioning in preschoolers. *European child y adolescent psychiatry*, 1- 13.

Graaf-Peters, V.B., y Hadders-Algra, M. (2006). Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when?. *Early Hum Dev*, 82(4), 257-66.

Grandjean, P., y Landrigan, P.J. (2006). *Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. Lancet*, 16, 368(9553), 2167-78.

Gutiérrez-Repiso, C., Colomo, N., Rojo-Martinez, G., Valdés, S., Tapia, M. J., Esteva, I., Ruiz de Adana, M.S., Rubio-Martin, E., Lago-Sampedro, A., Santiago, P., Velasco, I., Garcia-Fuentes, E., Moreno, J.C., y Soriguer, F. (2014). Evolution of urinary iodine excretion over eleven years in an adult population. *Clinical Nutrition*, S0261-5614(14), 207-6.

Guxens, M., Ballester, F., Espada, M., Fernández, M.F., Grimalt, J.O., Ibarluzea, J., Olea, N., Rebagliato, M., Tardón, A., Torrent, M., Vioque, J., Vrijheid, M., y Sunyer, J. (2012). INMA Project. Cohort Profile: the INMA--Infancia y Medio Ambiente-- (Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol*, 41(4), 930-40.

Hadders-Algra, M. (2004). General movements: a window for early identification of children at high risk of developmental disorder. *Disabil Rehabil*, 145, S12-S18.

Hadders-Algra, M., Bouwstra, H., Van Goor, S., Brouwer, J., y Frits, M. (2007) Prenatal and early postnatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med*; 35(Suppl 1),S28-34.

Hermann, D., Hewer, W., y Lederbogen, F. (2004) Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area. *J Psychiatr Neurosci*, 29, 444.

Haugen, B.R. (2003). When isn't the TSH normal and why? Clinical implications and causes. *12th Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists*, San Diego CA (thyroidtoday.com).

Hermann, D., Hewer, W., y Lederbogen, F. (2004) Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area. *J Psychiatr Neurosci*, 29, 444.

Hernández, M., Castellet, J., Narvaiza, J. L., Rincón, J. M., Ruiz, I., Sánchez, E y Zurimendi, A. (1988). Curvas y tablas de crecimiento. *Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbeagozo*. Madrid: Editorial Garsi.

Holmbeck, G. N., Colder, C., Shapera, W., Westhoven, V., Kenealy, L., y Updegrove, A. (2000). *Working with adolescents: Guides from developmental psychology*.

Hubbs-Tait, L., Seacord Kennedy, T., Droke, E.A., Belanger, D.M., y Parker, J.R. (2007). Zinc, Iron, and Lead: Relations to Head Start Children's Cognitive Scores and Teachers' Ratings of Behavior. *American Dietetic Association*, 107, 128-133.

Hughes, C., y Ensor, R. (2007). Executive function and theory of mind: Predictive relations from ages 2 to 4. *Developmental psychology*, 43(6), 1447.

Hughes, C., y Ensor, R. (2008). Does executive function matter for preschoolers' problem behaviors? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(1), 1-14.

Hulbert, A. J. (2000). Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 75(04), 519-631.

Jacobson, J.L. y Jacobson, S.W. (2005). Methodological issues in research on developmental exposure to neurotoxic agents. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 395–406.

Johnson, M. H. (2001). Functional brain development in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 475-483.

Julvez, J., Alvarez-Pedrerol, M., Rebagliato, M., Murcia, M., Forns, J., Garcia-Esteban, Lertxundi, N., Espada, M., Tardón, A., Riaño, I., y Sunyer, J. (2013). Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*, 24(1), 150-157.

Julvez, J., Forns, M., Ribas-Fitó, N., Torrent, M., y Sunyer, J. (2011). Attention behavior and hyperactivity and concurrent neurocognitive and social competence functioning in 4-year-olds from two population-based birth cohorts. *European Psychiatry*, 26(6), 381-389.

Julvez, J., Guxens, M., Carsin, A.E., Forns, J., Mendez, M., Turner, M.C. y Sunyer, J. A. (2014). Cohort study on full breastfeeding and child neuropsychological development: the role of maternal social, psychological, and nutritional factors. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56, 148–156.

Julvez, J., y GrandJean, P. (2009). Neurodevelopmental toxicity risks due to occupational exposure to industrial chemicals during pregnancy. *Industrial health*, 47(5), 459-468.

Kalff, A. C., De Sonneville, L. M., Hurks, P. P., Hendriksen, J. G., Kroes, M., Feron, F. J., Steyaert, J., van Zeben, T.M., Vles, J.S., y Jolles, J. (2003). Low-and high-level controlled processing in executive motor control tasks in 5–6-year-old children at risk of ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(7), 1049-1057.

Karmiloff-Smith, A., Thomas, M., Annaz, D., Humphreys, K., Ewing, S., Brace, N., Duuren, M., Pike, G., Grice, S., y Campbell, R. (2004). Exploring the Williams syndrome face-processing debate: The importance of building developmental trajectories. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 1258–1274.

Kashdan, T. B., y Rottenberg, J. (2010). Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clinical psychology review*, 30(7), 865-878.

Kaufman, A.S. y Kaufman, N.L. (2000). Kaufman Brief Intelligence Test (K.BIT) Manual. Adaptación Española. En A. Cordero y I. Calonge (eds.), Madrid, España: TEA Ediciones, S.A., 1997.

Kim, H. W., Cho, S. C., Kim, B. N., Kim, J. W., Shin, M. S., y Kim, Y. (2009). Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold attention-deficit hyperactivity disorder in a Korean community sample. *Psychiatry Investigation*, 6(4), 278-285.

Kipp, K. (2005). A developmental perspective on the measurement of cognitive deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1256-1260.

Köhrle, J. (1999). Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Molecular and cellular endocrinology*, 151(1), 103-119.

Koletzko, B., Lien, E., Agostoni, C., Böhles, H., Campoy, C., Cetin, I., Decsi, T., Dudenhausen, J.W., Dupont, C., Forsyth, S., Hoesli, I., Holzgreve, W., Lapillonne, A., Putet, G., Secher, N.J., y Symonds, M., Szajewska, H., Willatts, P., y Uauy, R.; World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group (2008). The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of perinatal medicine*, 36(1), 5-14.

Koutra, K., Chatzi, L., Roumeliotaki, T., Vassilaki, M., Giannakopoulou, E., Batsos, C., Koutis, A. y Kogevinas, M. (2012). Socio-demographic determinants of infant neurodevelopment at 18 months of age: Mother-Child Cohort (Rhea Study) in Crete Greece. *Infant Behavior y Development*, 35, 48–59.

Langer, P., Tajtakova, M., Kocan, A., Drobna, B., Kostalova, L., Fodor, G. y Klimes, I. (2012). Thyroid volume, iodine intake, autoimmune thyroid disorders, inborn factors, and endocrine disruptors: twenty-year studies of multiple effects puzzle in Slovakia. *Endocrine Regulations*, 46, 191–203.

Larsson, H., Dilshad, R., Lichtenstein, P., y Barker, E. D. (2011). Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(9), 954-963.

Lavigne, J.V., LeBailly, S.A., Hopkins, J., Gouze, K.R., y Binns, H.J. (2009) The prevalence of ADHD, ODD, depression, and anxiety in a community sample of 4-year-olds. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 38, 315-328.

Lee, S.L. (2003). When is the TSH normal? New criteria for diagnosis and management. *Proc 12th Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists*, San Diego, CA (thyroidtoday.com).

Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., y Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1), 59-80.

Lenroot, R.K., Gogtay, N., Greenstein, D.K., Wells, E.M., Wallace, G.L., Clasen, L.S., Blumenthal, J.D., Lerch, J., Zijdenbos, A.P., Evans, A.C., Thompson, P.M., y Giedd, J.N. (2007). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*, 36(4),1065–1073.

Leung, A.M. y Braverman, L.E. (2014) Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol*, 10, 136-142.

Lezak, M. D. (2004). Neuropsychological assessment. Oxford university press (Ed.).

Liang, J., Matheson, B.E., Kaye, W.H. y Boutelle, K.N. (2014). Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 38, 494–506.

Lopez-Espinosa, M. J., Vizcaino, E., Murcia, M., Llop, S., Espada, M., Seco, V., Marco, A, Rebagliato, M., Grimalt, J.O., y Ballester, F. (2009). Association between thyroid hormone levels and 4, 4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environmental research*, 109(4), 479-485.

López-Vicente, M., Sunyer, J., Forns, J., Torrent, M., y Júlvez, J. (2014). Continuous Performance Test II outcomes in 11-year-old children with early ADHD symptoms: a longitudinal study. *Neuropsychology*, 28(2), 202-211.

Lui, M., y Tannock, R. (2007). Working memory and inattentive behavior in a community sample of children. *Behavioral and Brain Functions*, 3(1), 12.

Lundy, S. M., Silva, G. E., Kaemingk, K. L., Goodwin, J. L., y Quan, S. F. (2010). Cognitive functioning and academic performance in elementary school children with anxious/depressed and withdrawn symptoms. *The open pediatric medicine journal*, 4, 1.

Mahone, E., Koth, C. W., Cutting, L., Singer, H. S., y Denckla, M. B. (2001). Executive function in fluency and recall measures among children with Tourette syndrome or ADHD. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(1), 102-111.

Malmberg, K., Edbom, T., Wargelius, H.L., y Larsson, J. O. (2011). Psychiatric problems associated with subthreshold ADHD and disruptive behaviour diagnoses in teenagers. *Acta Paediatrica*, 100(11), 1468-1475.

Manga, D., y Fournier, C. (1997). *Neuropsicología Clínica Infantil: Estudios de casos en edad escolar*. Madrid: Universitas.

Martos-Pérez, J., y Paula-Pérez, I. (2011). Una aproximación a las funciones ejecutivas en el trastorno del espectro autista. *Rev Neurol*, 52 (Supl 1), S147-53.

Massand, E., Bowler, D. M., Mottron, L., Hosein, A., y Jemel, B. (2013). ERP correlates of recognition memory in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 2038–2047.

Matthews, K., Coghill, D., y Rhodes, S. (2008). Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. *Journal of Affective Disorders*, 111, 113-118.

McLoughlin, G., Rijdsdijk, F., Asherson, P., y Kuntsi, J. (2011). Parents and teachers make different contributions to a shared perspective on hyperactive-impulsive and inattentive symptoms: a multivariate analysis of parent and teacher ratings on the symptom domains of ADHD. *Behavior Genetics*, 41(5), 668-679.

McQuade, J. D., Murray-Close, D., Shoulberg, E. K., y Hoza, B. (2013). Working memory and social functioning in children. *Journal of experimental child psychology*, 115(3), 422-435.

Mendez, M., Torrent, M., Julvez, J., Ribas-Fitó, N., Kogevinas, M., y Sunyer, J. (2008). Maternal fish and other seafood intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public Health Nutrition*, 12, 1702–1710.

Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., y Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their

contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn. Psychol.*, 41,49–100.

Morreale de Escobar, G., Obregón, M. J., y Escobar del Rey, F. (2000). Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or maternal hypothyroxinemia? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 3975-3987.

Muela, .JA., León, A.G., y Barahona, R.T., Santiago, P.F., y Sóriguer, F.E. (2008) Efectos de la deficiencia de yodo sobre variables intelectuales en una población infantil. *Psicothema*, 20, 279-284.

Muñoz-Céspedes, J. M., y Tirapu-Ustárroz, J. (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 38(7), 656-663.

Murcia, M., Rebagliato, M., Espada, M., Vioque, J., Santa Marina, L., Alvarez-Pedrrol, M., Lopez-Espinosa, M.J., León, G., Iñiguez, C., Basterrechea, M., Guxens, M., Lertxundi, A., Perales, A., Ballester, F., y Sunyer, J. INMA Study Group. (2010). Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain. *Journal of epidemiology and community health*, 64(12), 1094-1099.

Murcia, M., Rebagliato, M., Iñiguez, C., Lopez-Espinosa, M.J., Estarlich, M., Plaza, B., Barona-Vilar, C., Espada, M., Vioque, J. y Ballester, F. (2010). Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *American Journal of Epidemiology*, 173, 804–812.

Nigg, J. T., Quamma, J. P., Greenberg, M. T., y Kusche, C. A. (1999). A two-year longitudinal study of neuropsychological and cognitive performance in relation to behavioral problems and competencies in elementary school children. *Journal of abnormal child psychology*, 27(1), 51-63.

Ozonoff, S. (2000). Componentes de la función ejecutiva en el autismo y otros trastornos. En J. Russell (eds). *El autismo como trastorno de la función ejecutiva*. Madrid: Médica Panamericana.



Papageorgiou, V., Kalyva, E., Dafoulis, V., y Vostanis, P. (2008). Differences in parent's and teachers' rating of ADHD symptoms and other mental health problems. *European Journal of Psychiatry*, 22(4), 200-210.

Papazian, O., Alfonso, I., y Luzondo, R.J. (2006). Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*, 42, 45-50.

Paus, T., Keshavan, M., y Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 947-957.

Pérez, L. y Ramón, M.D. (2001). Valoración neuropsicológica en niños y adolescentes. *Revista Psiquiatría Psicología Niño Adolescente*, 1, 31-56

Pineda, D.A. (2000). Función ejecutiva y sus trastornos. *Rev Neurol*, 30, 764-8.

Pineda, D. A., Restrepo, M. A., Henao, G. C., Gutiérrez-Clellen, V., y Sánchez, D. (1998). Different verbal behavior in children with attention deficit between 7 and 12 years of age. *Revista de Neurologia*, 29(12), 1117-1127.

Posner, M. I., y Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1377), 1915-1927.

Quintana, J., y Fuster, J.M. (1999). From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cerebral Cortex*, 9, 213-221.

Raaijmakers, M. A., Smidts, D. P., Sergeant, J. A., Maassen, G. H., Posthumus, J. A., Van Engeland, H., *et al.*, (2008). Executive functions in preschool children with aggressive behavior: Impairments in inhibitory control. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(7), 1097-1107.

Ramón, R., Ballester, F., Rebagliato, M., Ribas, N., Torrent, M., Fernández, M., Sala, M., Tardón, A., Marco, A., Posada, M., Grimalt, J., y Sunyer, J; Red INMA.

(2005). La red de investigación —Infancia y Medio Ambiente (Red INMA): protocolo de estudio. *Rev Esp Salud Pública*, 79, 203-20.

Ramos, R., Freire, C., Julvez, J., Fernández, M. F., García-Esteban, R., Torrent, M., Sunyer, J., y Olea, N. (2013). Association of ADHD symptoms and social competence with cognitive status in preschoolers. *European child y adolescent psychiatry*, 22(3), 153-164.

Rebagliato, M., Murcia, M., Álvarez-Pedrerol, M., Espada, M., Fernández-Somoano, A., Lertxundi, N., Navarrete-Muñoz, E.M., Forns, J., Aranbarri, A., Llop, S., Julvez, J., Tardón, A., y Ballester, F. (2013). Iodine Supplementation During Pregnancy and Infant Neuropsychological Development INMA Mother and Child Cohort Study. *American journal of epidemiology*, 177(9), 944-953.

Rebagliato, M., Murcia, M., Espada, M., Alvarez-Pedrerol, M., Bolúmar, F., Vioque, J., Basterrechea, M., Blarduni, E., Ramón, R., Guxens, M., Foradada, C.M., Ballester, F., Ibarluzea, J., Sunyer, J. (2010). Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*, 21(1), 62-69.

Reed, J. y Warner-Rogers, J. (2008). Introduction. En J. Reed y J. Warner-Rogers (eds), *Child Neuropsychology. Concepts, Theory and Practice* (1-3). West Sussex: Wiley-Blackwell.

Reinehr, T. (2011). Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics*, 23, 415–420.

Reitan, R.M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–276.

Ribas-Fitó, N., Ramón, R., Ballester, F., Grimalt, J., Marco, A., Olea, N., Posada, M., Rebagliato, M., Tardón, A., Torrent, M., y Sunyer, J. (2006). Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 20(5), 403-10.

Riggs, N. R., Blair, C. B., y Greenberg, M. T. (2004). Concurrent and 2-year longitudinal relations between executive function and the behavior of 1st and 2<sup>nd</sup> grade children. *Child Neuropsychology*, 9(4), 267-276.

Riggs, N. R., Jahromi, L. B., Razza, R. P., Dillworth-Bart, J. E., y Mueller, U. (2006). Executive function and the promotion of social–emotional competence. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 27(4), 300-309.

Roberts, R. J., y Pennington, B. F. (1996). An interactive framework for examining prefrontal cognitive processes. *Developmental neuropsychology*, 12(1), 105-126.

Roche Diagnostics GmbH. Reference Intervals for Children and Adults.2009. <http://www.katrangilab.org/UploadFolder/Files/Thyroid%20Reference%20data%20Roche.pdf>.

Romano, E., Tremblay, R. E., Farhat, A., y Côté, S. (2006). Development and prediction of hyperactive symptoms from 2 to 7 years in a population-based sample. *Pediatrics*, 117(6), 2101-2110.

Rose, D. y Rose, K. (2007). Deficits in Executive Function Processes: A Curriculum-Based. En L. Meltzer (ed.), *Executive function in education: From theory to practice*. New York, NY: The Guilford Press.

Rovet, J.F. y Hepworth, S. (2001). Attention problems in adolescents with congenital hypothyroidism: a multicomponential analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 734–744.

Rueda, M. R., Posner, M. I., y Rothbart, M. K. (2005). The development of executive attention: Contributions to the emergence of self-regulation. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 573-594.

Ruiz, A.E, y Robles, C. (1997). Prevención, atención y seguimiento de niños en riesgo o con lesiones establecidas. Granada: Comares.

Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Tolbert, P. E., Altshul, L. M., y Korrick, S. A. (2010). Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *American journal of epidemiology*, 1,171(5),593-601.

Santiago-Fernandez, P., Torres-Barahona, R., Muela-Martinez, J. A., Rojo-Martinez, G., Garcia-Fuentes, E., Garriga, M. J., y Soriguer, F. (2004). Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism*, 89(8), 3851-3857.

Santiago, P., Velasco, I., Muela, J. A., Sánchez, B., Martínez, J., Rodriguez, A., y Soriguer, F. (2013). Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *British Journal of Nutrition*, 110(05), 831-839.

Sarnat, H. (1996). Growth and development of the nervous system: neuroembriology. En Berg, B.O, (ed). *Principles of child neurology*. New York: McGraw-Hill, 607-27.

Schlaggar, B. L., Brown, T. T., Lugar, H. M., Visscher, K. M., Miezin, F. M. y Petersen, S. E. (2002). *Science*, 296, 1476–1479.

Schmithorst, V.J., Wilke, M., Dardzinski, B.J., y Holland, S.K. (2002). Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology*, 222(1), 212–8.

Shields, B., Hill, A., Bilous, M., Knight, B., Hattersley, A.T., Bilous, R.W. y Vaidya, B. (2009). Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in

maternal and fetal thyroid function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 570–574.

Shonkoff, J.P. (2011) Protecting brains, not simply stimulating minds. *Science*, 333, 982-983.

Shonkoff, J., Phillips, D. (Eds.). (2000). *From neurons to neighborhoods: The science of early childhood development*. Washington, DC: National Academy Press.

Silberman, E. K., Weingartner, H., y Post, R. M. (1983). Thinking disorder in depression: Logic and strategy in an abstract reasoning task. *Archives of General Psychiatry*, 40(7), 775-780.

Soprano, M.A. (2003). Evaluación de las funciones ejecutivas en el niño. *Rev Neurol*, 37 (1), 44-50.

Soriguer, F., Gutierrez-Repiso, C., Gonzalez-Romero, S., Oliveira, G., Garriga, M.J., Velasco, I., Santiago, P., de Escobar, G.M., y Garcia-Fuentes, E. (2011a). Iodine Deficiency Disorders Group of Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clin Nutr*, 30(1), 44-8.

Soriguer, F., Gutiérrez-Repiso, C., Rubio-Martin, E., Linares, F., Cardona, I., López-Ojeda, J., Pacheco, M., González-Romero, S., Garriga, M.J., Velasco, I., Santiago, P., y García-Fuentes, E. (2011b). Iodine intakes of 100-300 µg/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *Br J Nutr*, 105(12), 1783-90.

Stephens, P.A. (2004). The Endocrine Society: current issues in thyroid disease management. *Endocrinology News*, 29, 23–26.

Stiles, J. (2000). Neural plasticity and cognitive development. *Developmental neuropsychology*, 18(2), 237-272.

Surks, M.I., Goswami, G., y Daniels, G. (2005). The thyrotropin reference range should remain unchanged. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 5489–5496.

Suvarna, B.S., y Kamath, A. (2009) Prevalence of attention deficit disorder among preschool age children. *Nepal Med Coll J*, 11,1-4.

Thatcher, R. W. (1992). Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain and cognition*, 20(1), 24-50.

Thompson, J.M., Gallagher, P., Hughes, J.H., Watson, S., Gray, J.M., Ferrier, I.N., y Young, A.H., (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br. J. Psychiatry*, 186, 32–40.

Tirapu-Ustárroz, J., y Luna-Lario, P. (2008). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Manual de neuropsicología*. Barcelona: Viguera Editores, SL, 221-256.

Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M., Pelegrín-Valero, C., y Albéniz-Ferreras, A. (2006). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol*, 41, 177-86.

Tomalski, P., Moore, D. G., Ribeiro, H., Axelsson, E. L., Murphy, E., Karmiloff-Smith, A., Johnson, M. H., y Kushnerenko, E. (2013). Socioeconomic status and functional brain development – associations in early infancy. *Developmental Science*, 16, 676–687.

Tombaugh, T. N., Kozak, J., y Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14(2), 167-177.

Van der Oord, S., Prins, P. J., Oosterlaan, J., y Emmelkamp, P. M. (2006). The association between parenting stress, depressed mood and informant agreement in ADHD and ODD. *Behaviour Research and Therapy*, 44(11), 1585-1595.

Van Deurzen, P. A., Buitelaar, J. K., Brunnekreef, J. A., Ormel, J., Minderaa, R. B., Hartman, C. A., Huizink, A.C., Speckens, A.E., Oldehinkel, A.J., y Slaats-Willemse, D.I. (2012). Response time variability and response inhibition predict affective problems in adolescent girls, not in boys: the TRAILS study. *European child y adolescent psychiatry*, 21(5), 277-287.

Vanderpump, M.P., Tunbridge, W.M., French, J.M., Appelton, D., Bates, D., Clark, F., Evans, J.G., Hasan, D.M., Rodgers, H., y Tunbridge, F. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clinical Endocrinology*, 3, 55–68.

Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs, D.R., Lee, D.H., Shioda, T., Soto, A.M., Saal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T., y Myers, J.P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33, 378–455.

Vaughn, A. J., Epstein, J. N., Rausch, J., Altaye, M., Langberg, J., Newcorn, J. H., Hinshaw, S. P., Hechtman, L., Arnold, L. E., Swanson, J. M., y Wigal, T. (2011). Relation between outcomes on a continuous performance test and ADHD symptoms over time. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 39(6), 853-864.

Velasco, I., Carreira, M., Santiago, P., Muela, J. A., García-Fuentes, E., Sánchez-Muñoz, B., [Garriga, M.J.](#), [González-Fernández, M.C.](#), [Rodríguez, A.](#), [Caballero, F.F.](#), [Machado, A.](#), [González-Romero, S.](#), [Anarte, M.T.](#), y [Soriguer, F.](#) (2009). Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism*, 94(9), 3234-3241.

Verdejo-García, A., y Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235.

Vermiglio, F., Lo Presti, V.P., Moleti, M., Sidoti, M., Tortorella, G., Scaffidi, G., Castagna, M.G., Mattina, F., Violi, M.A., Crisà, A., Artemisia, A., y Trimarchi, F. (2004). Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 6054-6060.

Vioque, J. (2006). Validez de la evaluación de la ingesta dietética. En: L. Serra Majem, J. Aranceta Bartrina (eds.). *Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Barcelona: Masson-Elsevier, 199–210.

Vulsma, T., Gons, M. H., y de Vijlder, J. J. (1989). Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New England Journal of Medicine*, 321(1), 13-16.

Wagner, S., Müller, C., Helmreich, I., Huss, M., y Tadić, A. (2014). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European child y adolescent psychiatry*, 1-15.

Welsh, M. C. (2002). Developmental and clinical variations in executive functions. En D. L. Molfese y V. J. Molfese (Eds.), *Developmental variations in learning* (139–185). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Waber, D. P., De Moor, C., Forbes, P. W., Almlí, C. R., Botteron, K. N., Leonard, G., Milovan, D., Paus, T., y Rumsey, J. (2007). The NIH MRI study of normal brain development: performance of a population based sample of healthy children aged 6 to 18 years on a neuropsychological battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(05), 729-746.

Wechsler D. (1999). En *Escala de inteligencia de Wechsler para adultos* (WAIS-III). Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.



Wechsler, D. (2007). *Wechsler intelligence scale for children (WISC-IV)*. Nueva York: The Psychological Corporation. (Adaptación española: WISC-IV. Escala de Inteligencia Wechsler para niños. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

Welshons, W.V., Thayer, K.A., Judy, B.M., Taylor, J.A., Curran, E.M., y Vom Saal, F.S. (2003). Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* 111, 994-1006.

Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., y Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological psychiatry*, 57(11), 1336-1346.

Willett, W.C., Sampson, L., Stampfer, M.J., Rosner, B., Bain, C., Witschi, J., Hennekens, C.H., y Speizer, F.E. (1985). Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol*, 122(1), 51-65.

World Health Organization. (2008). Salt as a vehicle for fortification: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization, UNICEF, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. (2007). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. En *a guide for Programme Managers*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization.

Zimmermann, M.B. (2013). Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. *Endocr Pract* 19, 839-846.

Zimmermann, M.B., Connolly, K., Bozo, M., Bridson, J., Rohner, F., Grimci, L. (2006). Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr*, 83,108-14.

Zimmermann, M.B., Ito Y, Hess, S.Y., Fujieda, K., y Molinari, L. (2005). High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr*, 81, 840-844.

Zimmermann, M.B., Jooste PL y Pandav CS. (2008). Iodine deficiency disorders. *Lancet*, 372, 12–62.

Zoeller, T. R., Dowling, A. L., Herzig, C. T., Iannacone, E. A., Gauger, K. J., y Bansal, R. (2002). Thyroid hormone, brain development, and the environment. *Environmental Health Perspectives*, 110(Suppl 3), 355.

Zoeller, R. T., y Rovet, J. (2004). Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *Journal of neuroendocrinology*, 16(10), 809-818.

Zoeller, R. T., Tan, S. W., y Tyl, R. W. (2007). General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 37(1-2), 11-53.

## **VIII. ANEXOS**

**ANEXOS**

En las siguientes páginas se adjunta el modelo de “Consentimiento informado” y la carta enviada a los padres de la cohorte INMA-Granada, así como los modelos de cuestionarios y formularios cumplimentados en la visita de los 10 años, utilizados para la recogida de datos de los niños y padres participantes en el estudio.

ANEXOS

1. Consentimiento informado
2. Carta a los participantes
3. Plantilla antropométrica 10 años
4. Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)
5. Continuos Performance test (CPT)
6. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil (TAVECI)
7. Trail Making Test-A
8. Subtest de Claves y Búsqueda de Símbolos del WISC-IV
9. Subtest de Letras y Números del WISC-IV
10. Test de fluidez verbal categórica (FAS)
11. Test de Colores y Palabras de Stroop
12. Tarea Go/no-go
13. Trail Making Test-B
14. Cuestionario Infantil de Comportamiento (CBCL/6-18)
15. Cuestionario de síntomas de criterios diagnósticos de TDAH (TDAH-DSM-IV)
16. Cuestionario general 9-10 años
17. Encuesta Salud general 9-10 años
18. Cuestionario Frecuencia Alimentaria (CFA)
19. Subtest de Semejanzas y Vocabulario del WAIS-III
20. Cuestionario de Radiación no ionizante

**Anexo 1**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ con  
DNI \_\_\_\_\_ como padre/madre/tutor del  
niño: \_\_\_\_\_

Autorizo libre y voluntariamente a los responsables del Proyecto de Investigación **INFANCIA Y MEDIOAMBIENTE “INMA”** y doy mi consentimiento para que se le realice una exploración física a mi hijo, para la utilización de la información obtenida a partir del cuestionario contestado y de la historia clínica, y accedo a la recogida y utilización con fines de investigación de muestras biológicas (orina y sangre).

- He comprendido previamente la hoja de información que se me ha entregado y he podido preguntar dudas sobre el mismo.

- He sido informado de que los datos de mi hijo serán manejados de acuerdo a las bases reguladoras de la ley protectora de bases de datos (Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal; Ley 1/1996 de 15 de enero de Protección Jurídica del Menor y Ley 41/2002 de 14 de noviembre reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

- Comprendo que tengo derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento sin que ello afecte negativamente a la futura atención médica que requiera mi hijo.

En Granada, a \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Fdo,(Padre/madre/tutor)

Anexo 2



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD



Granada, enero de 2010

Queridas familias,

En el año 2000 comenzó en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada un estudio sobre la salud y el medio ambiente, conocido como **Infancia y Medio Ambiente** (Red INMA). Bajo el lema "*Preparemos el futuro: ambientes saludables para nuestros niños*", nos proponíamos estudiar la calidad del aire que respiran nuestros niños y niñas, del agua que beben, conocer su dieta y evaluar cómo crecen y se desarrollan en ambientes saludables. Actualmente la Red INMA está formada por más 5.000 niños y niñas de distintas áreas geográficas de España, y vuestro hijo es un miembro de esta red en Granada.

Hemos acudido a vosotros en varias ocasiones: cuando vinisteis al Hospital a propósito del nacimiento de vuestro hijo y de manera generosa nos disteis vuestro consentimiento para participar en este estudio, contestando a unas preguntas sobre el embarazo, el parto, etc... Volvimos a contactar cuando vuestro hijo cumplió 4 años, y acudisteis de nuevo al Hospital donde se realizó una prueba psicológica, un examen pediátrico y contestasteis a varios cuestionarios relacionados con su entorno ambiental y su salud. Os agradecemos enormemente la participación e interés que prestasteis durante aquellas visitas. Gracias a vuestra generosidad nuestra tarea investigadora es posible.

Actualmente, seguimos trabajando en la Red INMA y para completar la información necesaria para alcanzar los objetivos del estudio, requerimos nuevamente de vuestra colaboración. Por ello, os informamos que en las próximas semanas os llamaremos por teléfono para invitaros a venir una tarde al Hospital. Vuestro hijo cumple 9 años y es el momento de llevar a cabo una nueva visita para poder realizar un seguimiento directo y continuo. Por supuesto, se hará un informe completo de la visita, el cual se os remitirá con los comentarios de los especialistas.

Agradecemos sinceramente vuestra colaboración y no quisiéramos perder el contacto con vuestros hijos, ya que estamos empeñados en que el legado ambiental que dejemos a las generaciones futuras sea el mejor posible. Os recordamos que en la web <http://www.proyectoinma.org> podéis obtener toda la información acerca de lo que acontece en la Red Infancia y Medio Ambiente.

Finalmente, les agradeceríamos que se pusieran en contacto con nosotros en el teléfono que le indicamos abajo para dejarnos su número de teléfono más reciente y así poder localizarles para la futura cita.

Un abrazo,

Dr. Nicolás Olea  
Coordinador INMA en Granada  
Teléfonos de contacto: 958 240758 ó 958 023139

## Anexo 3

## ANTROPOMETRÍA 9-10 AÑOS

a) N° HISTORIA CLINICA NIÑO: _____
b) IDNUM NIÑO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
c) FECHA CUESTIONARIO: ____ / ____ / ____
d) ENTREVISTADOR: _____ e) ENTREVISTADO: _____

ANT 1. MEDIDAS ANTROPOMETRÍA	Talla (cm)	Peso (kg)	IMC
------------------------------	------------	-----------	-----

ANT 1a. PLIEGUES (mm) <sup>1</sup> (x0.2)	Medida
Bicipital	
Tricipital	
Subescapular	
Suprailíaco	

<sup>1</sup> Medidas en hemicuerpo izquierdo

ANT 1b. PERÍMETROS (cm)	Medida
Craneal	
Torácico	
Cintura	
Cadera	
Braquial	

## ANT 2. IMPEDANCIOMETRÍA

- Hora última comida:
- Hora orina:
- Hora medida impedanciometría:

**ANT 3. EXPLORACIÓN TIROIDEA**

Tamaño tiroideo	Clasificación por grados	
	OMS 1960	OMS 1994
No palpable	0	0
Lóbulos palpables $\leq$ falange terminal pulgar	0	1
Lóbulos palpables $\geq$ falange terminal pulgar	1A	1
Visible con el cuello extendido	1B	1
Visible con la cabeza en posición normal	2	2
Visible desde la distancia	3	2

**SEX. DESARROLLO SEXUAL****SEX1. Localización y tamaño testicular:**

- **SEX 1a. Descenso testicular:** normal / incompleto
- **SEX 1b. Tamaño testicular:**

**SEX2. Distancia anogenital-AGD y distancia anoescrotal-ASD:**

- **SEX 2a. ASD (cm):**

**SEX3. Estadíos de Tanner****a. Estadio 1**

- **G1** (pene, escroto y testículos infantiles, del mismo tamaño y forma que en la infancia).
- **P1** (ligera vellosoidad infantil).

**b. Estadio 2**

- **G2** (agrandamiento escroto y testículos, piel escrotal más roja, delgada y arrugada. Pene no agrandado o levemente).
- **P1** (vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, arraigado al pene).

**c. Estadio 3**

- **G3** (agrandamiento pene, fundamentalmente longitud).
- **P3** (vello rizado, escasamente desarrollado pero oscuro, pigmentado y arraigado al pene).



Anexo 4

**Test Breve de Inteligencia de Kaufman**

**K-BIT** Test Breve de Inteligencia de Kaufman  
 Año P. Kaufman / Norman L. Kaufman Hoja de Asociación

Apellido: \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_ Sexo: V M  
 Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_  
 Lugar de residencia: \_\_\_\_\_  
 Ocupación: Propia \_\_\_\_\_  
 De los padres: \_\_\_\_\_  
 Examinador: \_\_\_\_\_

Año	Mea	Día
Fecha de examen	Fecha de nacimiento	Edad cronológica

SUBTESTS	Punt. directa	Punt. típica ± banda de error % intervalo de confianza	Centil	Categoría descriptiva	Otros datos
Vocabulario expresivo	○				
Definiciones	○				
VOCABULARIO	○	±			
MATRICES	○	±			
Suma de las puntuaciones típicas de los subtests		○	Transferir la suma a la casilla del CI compuesto del K-BIT		

RESULTADO COMPUESTO	Suma de p. típicas de los subtests	Punt. típica ± banda de error % intervalo de confianza	Centil	Categoría descriptiva	Otros datos
CI COMPUESTO DEL K-BIT	○	±			

Comparación de las puntuaciones típicas de los subtests	Puntuación típica de Vocabulario	Puntuación típica de Matrices	Diferencia de puntuaciones típicas	Nivel de confianza: (rodar)
			NS	5% 1%

Autore: Alan S. Kaufman y Norman L. Kaufman  
 Copyright © 1987 by TEA Ediciones, Inc.  
 Traducción y adaptación española: A. Correas y J. Calvo - Traducido y adaptado con permiso del propietario original.  
 Copyright de la edición española © 1989 by TEA Ediciones, S.A. Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Este ejemplo está impreso en tinta azul y gris. Si lo presentas otro en otro negro, es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el mejor provecho, NO LA VULGAS. Edita: TEA Ediciones, S.A., Pab. Benavente de Salazar, 24, 28030 Madrid - Telefon: 5041

**Subtest 1. VOCABULARIO** Parte A Vocabulario expresivo

ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodar)	ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodar)
1. Cama	_____	1 0	26. Cactus	_____	1 0
2. Tenedor	_____	1 0	27. Cangrejo	_____	1 0
3. Rana	_____	1 0	28. Candado	_____	1 0
4. Escalera	_____	1 0	29. Buzón	_____	1 0
5. Humo	_____	1 0	30. Pinzas	_____	1 0
6. Paraguas	_____	1 0	31. Ancla	_____	1 0
7. Piano	_____	1 0	32. Enchufe	_____	1 0
8. Hoja	_____	1 0	33. Calculadora	_____	1 0
9. Tambor	_____	1 0	34. Anzuelo	_____	1 0
10. Autobús	_____	1 0	35. Silla montar	_____	1 0
11. Martillo	_____	1 0	36. Esc.mecánica	_____	1 0
12. Puente	_____	1 0	37. Embudo	_____	1 0
13. Buho	_____	1 0	38. Compás	_____	1 0
14. Lámpara	_____	1 0	39. Saltamontes	_____	1 0
15. Pinguino	_____	1 0	40. Balanza	_____	1 0
16. Pluma	_____	1 0	41. Microscopio	_____	1 0
17. Linterna	_____	1 0	42. Extintor	_____	1 0
18. Ventana	_____	1 0	43. Hexágono	_____	1 0
19. Regla	_____	1 0	44. Yunque	_____	1 0
20. Tornillo	_____	1 0	45. Salvavidas	_____	1 0
21. Puente	_____	1 0			
22. Lupa	_____	1 0			
23. Grapadora	_____	1 0			
24. Calendario	_____	1 0			
25. Prismáticos	_____	1 0			

Comentarios y observaciones

Ítem techo = el más alto aplicado.  
 Errores = nº de ítems puntuados con 0.

Ítem techo ○  
 Menos errores ○  
 Puntuación directa □

**Subtest 1. VOCABULARIO**

ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodar)
EJEMPLO A	<b>NEGRO</b>	
EJEMPLO B	<b>ANTIGUO</b>	
1. Jardín	_____	1 0
2. Amanecer	_____	1 0
3. Arar	_____	1 0
4. Granizo	_____	1 0
5. Delicioso	_____	1 0
6. Ventana	_____	1 0
7. Lío	_____	1 0
8. Esquimal	_____	1 0
9. Primo-a	_____	1 0
10. Escribir	_____	1 0
11. Agradecer	_____	1 0
12. Experimento	_____	1 0
13. Cordial	_____	1 0
14. Prescindir	_____	1 0
15. Simpático	_____	1 0
16. Caricatura	_____	1 0
17. Rencor	_____	1 0
18. Atentado	_____	1 0
19. Suficiente	_____	1 0
20. Energía	_____	1 0

Comentarios y observaciones

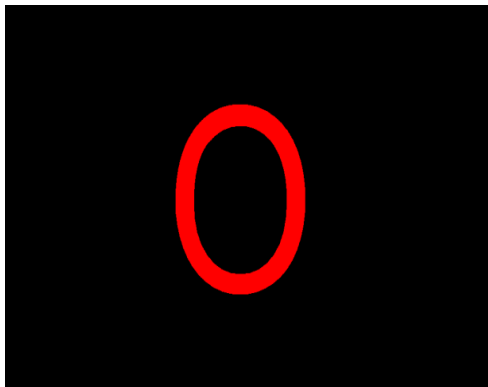
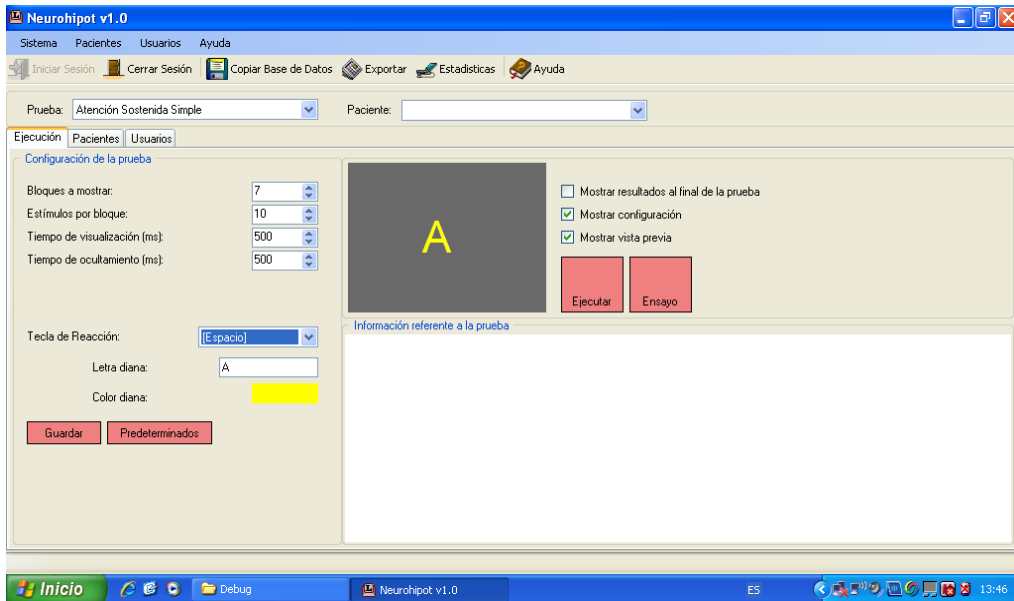
**Parte B Definiciones**

ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodar)
21. Elevado	_____	1 0
22. Infortunado	_____	1 0
23. Hipocondríaco	_____	1 0
24. Estorbar	_____	1 0
25. Constante	_____	1 0
26. Consentir	_____	1 0
27. Conversación	_____	1 0
28. Insensato	_____	1 0
29. Sobresaliente	_____	1 0
30. Enmendar	_____	1 0
31. Indeleble	_____	1 0
32. Verosímil	_____	1 0
33. Clandestino	_____	1 0
34. Prepotente	_____	1 0
35. Conectar	_____	1 0
36. Enigma	_____	1 0
37. Fanático	_____	1 0

Ítem techo ○  
 Menos errores ○  
 Puntuación directa □

Anexo 5

**Continuous Performance test (CPT)**



**Datos Generales del Paciente:**

Nombre y Apellidos:  
 Código: 000  
 Edad: 10  
 Sexo: Masculino  
 Nivel de Escolaridad: A  
 Dirección Particular:

**Resultado de la Prueba de Atención Sostenida Simple:**

Fecha: 03/21/2011,  

Bloques:	1	2	3	4	5	6	7
Aciertos:	10	8	9	8	9	9	7
Omisiones:	0	2	1	2	1	1	3
Equivocaciones:	2	1	2	1	0	1	0

 Media: 474.6666666666667  
 Desviación: 88.1921513262691

**Anexo 6**

**Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil (TAVECI)**

TAVECI (hay que leer cada palabra cada 2 segundos) y anotar el orden en el que dicen las palabras.

5 ensayos:

1 limones	1 limones	1 limones	1 limones	1 limones
2 bragas	2 bragas	2 bragas	2 bragas	2 bragas
3 carpeta	3 carpeta	3 carpeta	3 carpeta	3 carpeta
4 calcetines	4 calcetines	4 calcetines	4 calcetines	4 calcetines
5 mandarinas	5 mandarinas	5 mandarinas	5 mandarinas	5 mandarinas
6 libros	6 libros	6 libros	6 libros	6 libros
7 melones	7 melones	7 melones	7 melones	7 melones
8 falda	8 falda	8 falda	8 falda	8 falda
9 estuche	9 estuche	9 estuche	9 estuche	9 estuche
10 uvas	10 uvas	10 uvas	10 uvas	10 uvas
11 regla	11 regla	11 regla	11 regla	11 regla
12 zapatos	12 zapatos	12 zapatos	12 zapatos	12 zapatos
13 fresas	13 fresas	13 fresas	13 fresas	13 fresas
14 chaqueta	14 chaqueta	14 chaqueta	14 chaqueta	14 chaqueta
15 rotuladores	15 rotuladores	15 rotuladores	15 rotuladores	15 rotuladores

TAVECI Lista B (interferencia). Decir la lista y que te la repita

- 1 Periquito
- 2 Plátanos
- 3 Mesilla
- 4 Melocotones
- 5 Tortuga
- 6 Cama
- 7 Hámster
- 8 Sandía
- 9 Estantería
- 10 Loro
- 11 Sofá
- 12 Kiwis
- 13 Canario
- 14 Albaricoques
- 15 escritorio

TAVECI: Recuerdo Libre Corto Plazo (se pasa inmediatamente después de la lista de interferencia)

- 1 limones
- 2 bragas
- 3 carpeta
- 4 calcetines
- 5 mandarinas
- 6 libros
- 7 melones
- 8 falda
- 9 estuche
- 10 uvas
- 11 regla
- 12 zapatos
- 13 fresas
- 14 chaqueta
- 15 rotuladores

TAVECI: Recuerdo libre a largo plazo: 20 minutos después

- 1 limones
- 2 bragas
- 3 carpeta
- 4 calcetines
- 5 mandarinas
- 6 libros
- 7 melones
- 8 falda
- 9 estuche
- 10 uvas
- 11 regla
- 12 zapatos
- 13 fresas
- 14 chaqueta
- 15 rotuladores

**TAVECI:** Prueba de reconocimiento (señalar SI o NO)

- |                |                 |
|----------------|-----------------|
| 1 braga        | 25 estuche      |
| 2 flores       | 26 peras        |
| 3 cama         | 27 falda        |
| 4 carpeta      | 28 hámster      |
| 5 camiseta     | 29 muñequito    |
| 6 plátano      | 30 sandia       |
| 8 lechuga      | 31 zapato       |
| 9 limones      | 32 fresas       |
| 10 raqueta     | 33 regla        |
| 11 libros      | 34 albaricoques |
| 12 canario     | 35 bolígrafos   |
| 13 manzanas    | 36 palillos     |
| 14 estantería  | 37 kiwis        |
| 15 peluche     | 38 manilla      |
| 16 sal         | 39 rotuladores  |
| 17 calcetines  | 40 periquito    |
| 18 melones     | 41 escritorio   |
| 19 tortuga     | 42 clavos       |
| 20 goma        | 43 mandarinas   |
| 21 sofá        | 44 chaqueta     |
| 22 uvas        | 45 jersey       |
| 23 aspirinas   | 46 sifones      |
| 24 cucharillas |                 |

Anexo 7

**Trail Making Test A**

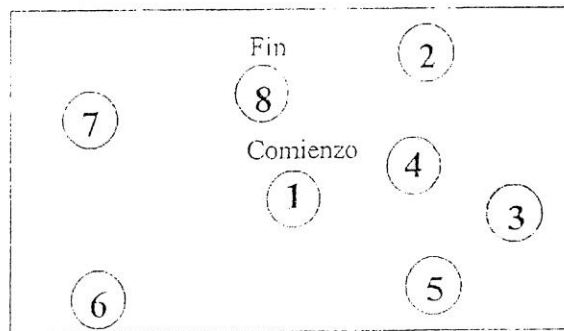
Tiempo parte A	_____	Z parte A	_____
Tiempo parte B	_____	Z parte B	_____

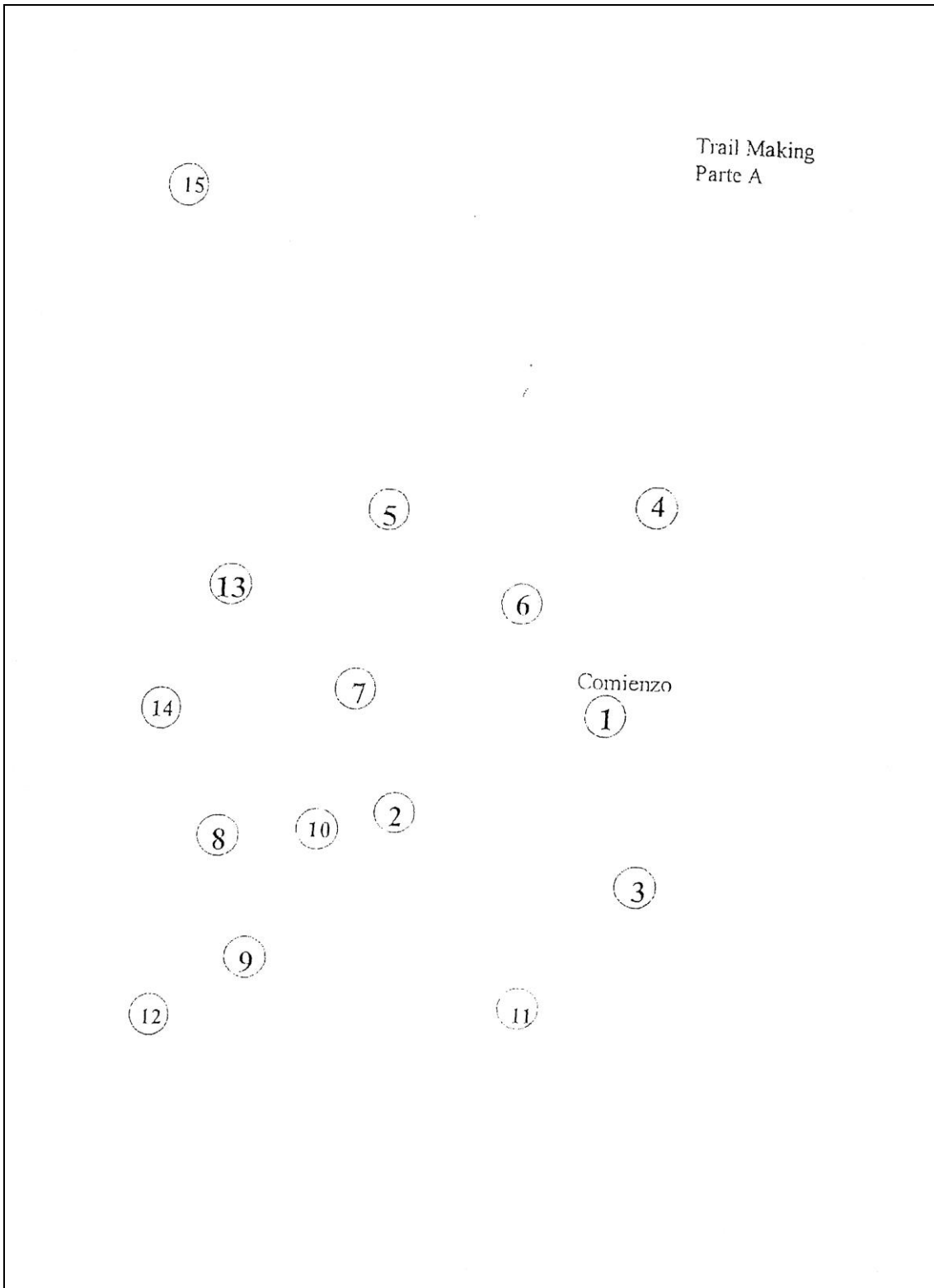
**TRAIL MAKING**

8-14 años

Parte A

EJEMPLO





Anexo 8

Claves (WISC-IV)

**WISC-IV**

**Claves B**  
8 a 16 años

1	2	3	4	5	6	7	8	9
÷	)	+	┌	└	∨	(	÷	└

EJEMPLOS

2	1	4	6	3	5	2	1	3	4	2	1	3	1	2	3	1	4	2	6	3

1	2	5	1	3	1	5	4	2	7	4	6	9	2	5	8	4	7	6	1	8

7	5	4	8	6	9	4	3	1	8	2	9	7	6	2	5	8	7	3	6	4

5	9	4	1	6	8	9	3	7	5	1	4	9	1	5	8	7	6	9	7	8

2	4	8	3	5	6	7	1	9	4	3	6	2	7	9	3	5	6	7	4	5

2	7	8	1	3	9	2	6	8	4	1	3	2	6	4	9	3	8	5	1	8



**Búsqueda de Símbolos (WISC-IV)****WS -****Búsqueda de símbolos****PARTE B: 8 a 16 años****EJEMPLOS**

$\oplus$	$\ominus$	$\oplus$	L	<	T	~	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
----------	-----------	----------	---	---	---	---	-----------------------------	-----------------------------

$\rightarrow$	L	$\neq$	$\cap$	$\gamma$	$\leq$	$\boxplus$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
---------------	---	--------	--------	----------	--------	------------	-----------------------------	-----------------------------

**ELEMENTOS DE PRÁCTICA**

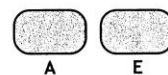
$\Vdash$	<	$\rightarrow$	$\Vdash$	$\pm$	$\triangleleft$	$\ominus$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
----------	---	---------------	----------	-------	-----------------	-----------	-----------------------------	-----------------------------

$\approx$	$\ominus$	$\bar{\cap}$	$\pm$	L	$\neq$	$\gamma$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
-----------	-----------	--------------	-------	---	--------	----------	-----------------------------	-----------------------------

**Continúe** 

**B** (Continuación)

$\ominus$	$\oplus$	$\approx$	$\approx$	$\ominus$	$\approx$	$\perp$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\vdash$	$\perp$	$\vdash$	$\approx$	$>$	$\cup$	$\otimes$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\cup$	$\cup$	$\Rightarrow$	$\perp$	$\neq$	$\boxplus$	$\triangleleft$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\otimes$	$\sim$	$\neq$	$\otimes$	$\cup$	$\neq$	$\ominus$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\neq$	$\approx$	$\neq$	$\approx$	$\subset$	$\perp$	$\rightarrow$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\triangleright$	$\triangleright$	$\sim$	$\cup$	$\approx$	$\neq$	$\approx$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\approx$	$\cup$	$\cup$	$\cup$	$\perp$	$\neq$	$\rightarrow$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\neq$	$\sim$	$\neq$	$\ominus$	$\approx$	$\cup$	$\approx$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\square$	$\neq$	$\triangleleft$	$\subset$	$\approx$	$\triangleright$	$\cup$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\boxplus$	$\sim$	$\neq$	$\perp$	$\subset$	$\boxplus$	$\perp$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\neq$	$\triangleright$	$\triangleright$	$\neq$	$\triangleleft$	$\neq$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\rightarrow$	$\rightarrow$	$\approx$	$\approx$	$\cup$	$\sim$	$\approx$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\subset$	$\perp$	$\vdash$	$\neq$	$\triangleleft$	$\neq$	$\approx$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\rightarrow$	$\otimes$	$\boxplus$	$\otimes$	$\neq$	$\perp$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\perp$	$\neq$	$\neq$	$\perp$	$\neq$	$\perp$	$\approx$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO



WS -

**B** (Continuación)

$\sqsubset$	$\sim$	$\cup$	$\approx$	$\neq$	$\cup$	$\vdash$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\ominus$	$\otimes$	$\Leftrightarrow$	$\ominus$	$\boxplus$	$\vdash$	$\cup$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\lrcorner$	$\beth$	$\sim$	$\lrcorner$	$\beth$	$\wp$	$\emptyset$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\otimes$	$\vDash$	$\Leftrightarrow$	$\otimes$	$\pm$	$\neq$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\curvearrowright$	$\sim$	$\curvearrowright$	$\curvearrowright$	$\lrcorner$	$\curvearrowright$	$\vDash$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\approx$	$\vDash$	$\vDash$	$\otimes$	$\neq$	$\vdash$	$\curvearrowright$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\curvearrowright$	$\neq$	$\neq$	$\curvearrowright$	$\Leftrightarrow$	$\emptyset$	$\curvearrowright$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\curvearrowright$	$\neq$	$\neq$	$\cup$	$\neq$	$\neq$	$\curvearrowright$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\cup$	$\neq$	$\approx$	$\lrcorner$	$\cup$	$\cup$	$\curvearrowright$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\curvearrowright$	$\vDash$	$\vDash$	$\approx$	$\sim$	$\vDash$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\vDash$	$\neq$	$\vdash$	$\lrcorner$	$\vDash$	$\vDash$	$\rightarrow$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\approx$	$\emptyset$	$\approx$	$\cup$	$\neq$	$\wp$	$\wp$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\neq$	$\subset$	$\supset$	$\lrcorner$	$\beth$	$\lrcorner$	$\supset$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\neq$	$\pm$	$\pm$	$\vDash$	$\sqsubset$	$\vDash$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\supset$	$\neq$	$\neq$	$\vdash$	$\supset$	$\wp$	$\supset$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

A  E



WS -

**B** (Continuación)

$\cap$	$\neq$	$\neq$	$\cup$	$\neq$	$\supseteq$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\notin$	$\neq$	$\notin$	$\neq$	$\rightarrow$	$\neq$	$\sim$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\boxplus$	$\ominus$	$\cup$	$\oplus$	$\neq$	$\cup$	$\top$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\approx$	$\neq$	$\neq$	$\triangleleft$	$\cup$	$\neq$	$\Rightarrow$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\neq$	$\neq$	$\neq$	$\neq$	$\neq$	$\neq$	$\neg$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\circ$	$\cup$	$\oplus$	$\subset$	$\circ$	$\square$	$\triangleright$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\otimes$	$\otimes$	$\otimes$	$\neq$	$\neq$	$\Rightarrow$	$\otimes$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\llbracket$	$\perp$	$\neq$	$\neg$	$\square$	$\perp$	$\cup$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\notin$	$\cap$	$\notin$	$\neq$	$\cup$	$\rightarrow$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\triangleleft$	$\neq$	$\triangleleft$	$\approx$	$\neq$	$\neq$	$\triangleright$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\neq$	$\neq$	$\neq$	$\neq$	$\neq$	$\neg$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\rightarrow$	$\sim$	$\rightarrow$	$\rightarrow$	$\Rightarrow$	$\sim$	$\rightarrow$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\ominus$	$\cup$	$\cup$	$\neq$	$\cup$	$\otimes$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\triangleright$	$\neq$	$\triangleright$	$\Rightarrow$	$\neq$	$\perp$	$\triangleright$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
$\neq$	$\square$	$\neq$	$\subset$	$\perp$	$\neq$	$\neq$	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

A  E

Anexo 9

**Letras y Números (WISC-IV)**

WS -

## 7 Letras y números

**COMIENZO** → 6 a 7 años: elementos de eliminación, ejemplos y elemento 1  
 8 a 16 años: ejemplos y elemento 1

**TERMINACIÓN**  
 Si el niño no realiza correctamente alguno de los elementos de eliminación o después de obtener 0 puntos en los tres intentos de un elemento

**PUNTUACIÓN**  
 En cada intento: 0 ó 1 punto en cada respuesta  
 Puntuación del elemento:  
 Intento 1+ Intento 2 + Intento 3

Elementos de eliminación		Respuesta correcta		Correcta	
6-7	Contar	El niño cuenta hasta tres.		SÍ	NO
	Abecedario	El niño dice el alfabeto hasta la letra C.		SÍ	NO

Elem.	Intento	Respuestas correctas	Respuesta literal	Punt. intento	Punt. elemento
E	1	A-2	2-A	A-2	
	2	B-3	3-B	B-3	
1	1	A-3	3-A	A-3	0 1
	Si contesta A-3, corregirle como se indica en el manual				
	2	B-1	1-B	B-1	0 1
	3	2-C	2-C	C-2	0 1
2	1	C-4	4-C	C-4	0 1
	2	5-E	5-E	E-5	0 1
	3	D-3	3-D	D-3	0 1
3	1	B-1-2	1-2-B	B-1-2	0 1
	2	1-3-C	1-3-C	C-1-3	0 1
	3	2-A-3	2-3-A	A-2-3	0 1
4	1	D-2-9	2-9-D	D-2-9	0 1
	2	R-5-B	5-B-R	B-R-5	0 1
	Si contesta 5-R-B o R-B-5 diga: Debes decir las letras en orden				
	3	H-9-K	9-H-K	H-K-9	0 1
5	1	3-E-2	2-3-E	E-2-3	0 1
	Si contesta 3-2-E o E-3-2 diga: Debes decir los números en orden				
	2	9-J-4	4-9-J	J-4-9	0 1
	3	B-5-F	5-B-F	B-F-5	0 1
6	1	1-C-3-J	1-3-C-J	C-J-1-3	0 1
	2	5-A-2-B	2-5-A-B	A-B-2-5	0 1
	3	D-8-M-1	1-8-D-M	D-M-1-8	0 1
7	1	1-B-3-G-7	1-3-7-B-G	B-G-1-3-7	0 1
	2	9-V-1-T-7	1-7-9-T-V	T-V-1-7-9	0 1
	3	P-3-J-1-M	1-3-J-M-P	J-M-P-1-3	0 1
8	1	1-D-4-E-9-G	1-4-9-D-E-G	D-E-G-1-4-9	0 1
	2	H-3-B-4-F-8	3-4-8-B-F-H	B-F-H-3-4-8	0 1
	3	7-Q-6-M-3-Z	3-6-7-M-Q-Z	M-Q-Z-3-6-7	0 1
9	1	S-3-K-4-Y-1-G	1-3-4-G-K-S-Y	G-K-S-Y-1-3-4	0 1
	2	7-S-9-K-1-T-6	1-6-7-9-K-S-T	K-S-T-1-6-7-9	0 1
	3	L-2-J-6-Q-3-G	2-3-6-G-J-L-Q	G-J-L-Q-2-3-6	0 1
10	1	4-B-8-R-1-M-7-H	1-4-7-8-B-H-M-R	B-H-M-R-1-4-7-8	0 1
	2	J-2-U-8-A-5-C-4	2-4-5-8-A-C-J-U	A-C-J-U-2-4-5-8	0 1
	3	6-L-1-Z-5-H-2-W	1-2-5-6-H-L-W-Z	H-L-W-Z-1-2-5-6	0 1

Puntuación directa (máxima=30)

**11**

**Anexo 10**

**Test de Fluidez verbal (categoría animales)**

**Fluidez verbal:** Animales: Se le pide al niño que diga todos los animales que sepa en 60 segundos.

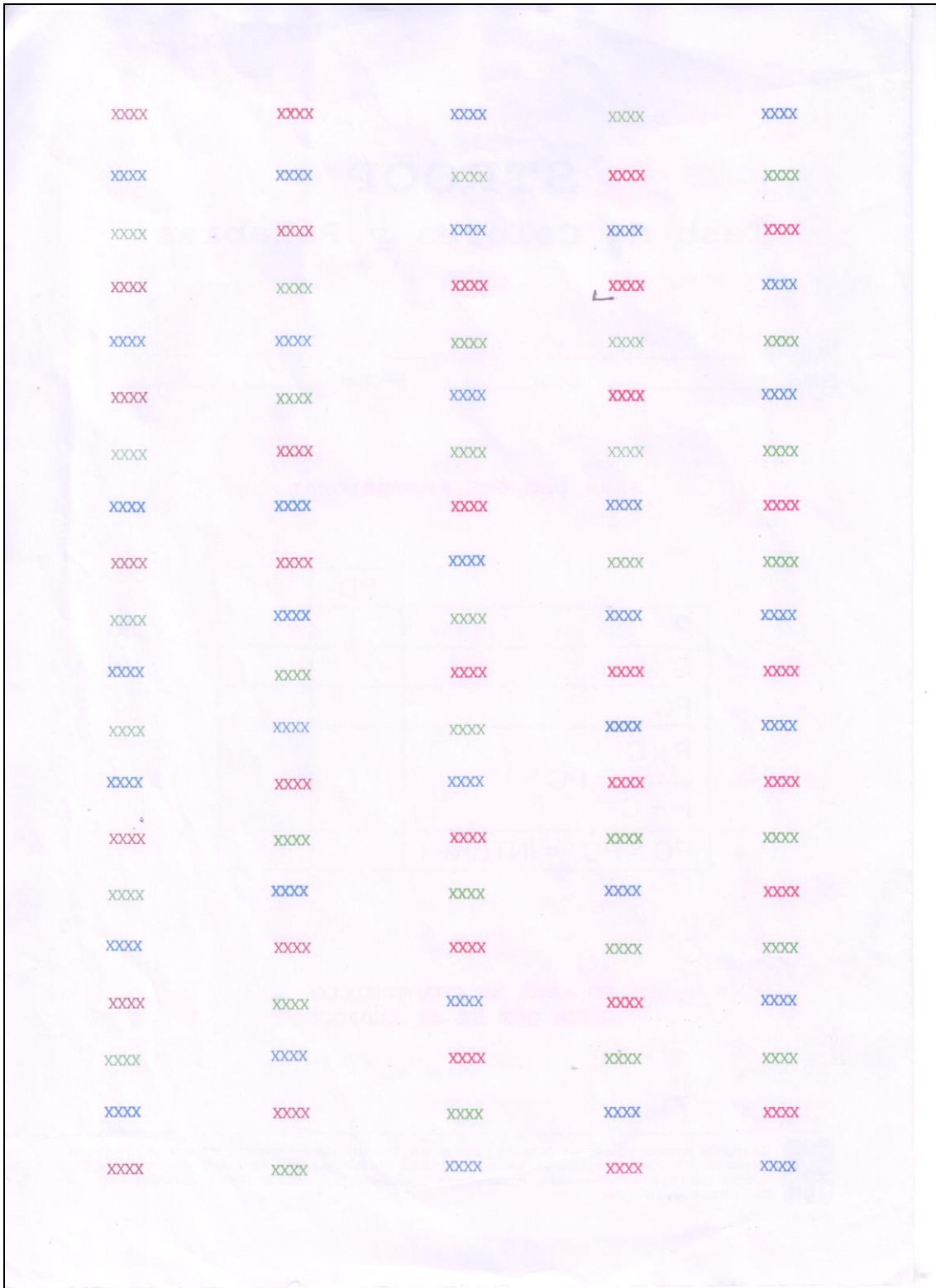

Anexo 11

**Test de colores y palabras de STROOP**

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE



# ANEXOS



# ANEXOS

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

Anexo 12

Test Go/no-go

**Codigo/Nombre** 000

**Número de sujeto** [ ]

**Ensayos/fase (par)** 50 **Total** 100

**Edad** 10

**Sexo** m

**Comentarios** [ ]

**Tipo de tarea**

- Tiempo reacción
- Go / No Go
- Reversal Learning

**Set de estímulos**

- Identidad
- Color

**Nota:**

- No utilizar la barra espaciadora ni la tecla 'Intro' como teclas de respuesta.
- El número de ensayos por fase debe ser siempre un número par.
- El número total de ensayos se calcula automáticamente. No introduzca ningún valor.
- En la tarea 'Tiempo de Reacción' no hay fases. Por tanto, el número de ensayos será igual al número de ensayos total (ensayos por fase x 2).
- En la tarea 'Reversal Learning' no hay fases. Al igual que en la tarea de tiempo de reacción, el número de ensayos será igual al número total de ensayos. De ellos, la mitad se asignarán por azar a un criterio de respuesta y la otra mitad al otro.
- Recuerde ocultar la barra de tareas de Windows.

Presentar instrucciones  
Comenzar tarea  
Salir

**Instrucciones**

En esta tarea se te presentarán dos tipos de estímulos: la silueta de un delfín y la silueta de un osito. Inicialmente tu misión es pulsar cualquier tecla del teclado, tan rápidamente como puedas, cuando veas el delfín y no hacer nada (no pulsar ninguna tecla) cuando veas el osito.

Sin embargo, en un cierto punto de la tarea sonará un zumbido (pulsar abajo para escuchar). Cuando esto ocurra, debes cambiar tu criterio de respuesta, y pulsar cualquier tecla cuando aparezca el osito y no hacer nada cuando aparezca el delfín.

En todos los casos, un sonido distintivo te indicará si has acertado o has fallado. Y recuerda: es muy importante que intentes dar tu respuesta lo más rápido posible. Intenta ir mejorando tus tiempos conforme avanza la tarea.

¿HAS COMPRENDIDO TU TAREA?  
SI TIENES ALGUNA DUDA PREGUNTA AL EXPERIMENTADOR

Volver Escuchar zumbido para el cambio de criterio



**Ensayos000Jose manuel moreno dorado - Bloc de notas**

Numero	Ensayo	Switch	Dibujo	Respuesta	Correcta
1	0	0	0		
2	0	0	0		
3	0	1	1		
4	0	1	1		
5	0	1	1		
6	0	1	1		
7	0	1	1		
8	0	0	0		
9	0	0	0		
10	0	0	0		
11	0	1	1		
12	0	1	1		
13	0	0	0		
14	0	0	0		
15	0	0	0		
16	0	1	1		
17	0	0	0		
18	0	1	1		
19	0	0	0		
20	0	0	0		
21	0	0	0		
22	0	1	1		
23	0	1	1		
24	0	1	1		
25	0	1	1		
26	0	0	0		
27	0	1	1		
28	0	1	1		
29	0	1	1		
30	0	1	1		
31	0	0	0		
32	0	1	1		
33	0	0	0		
34	0	0	0		
35	0	0	0		
36	0	0	0		
37	0	1	1		

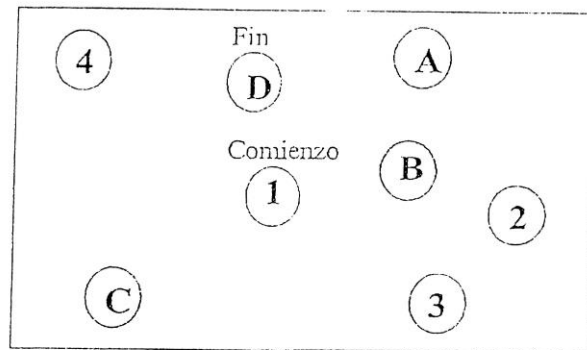
Anexo 13

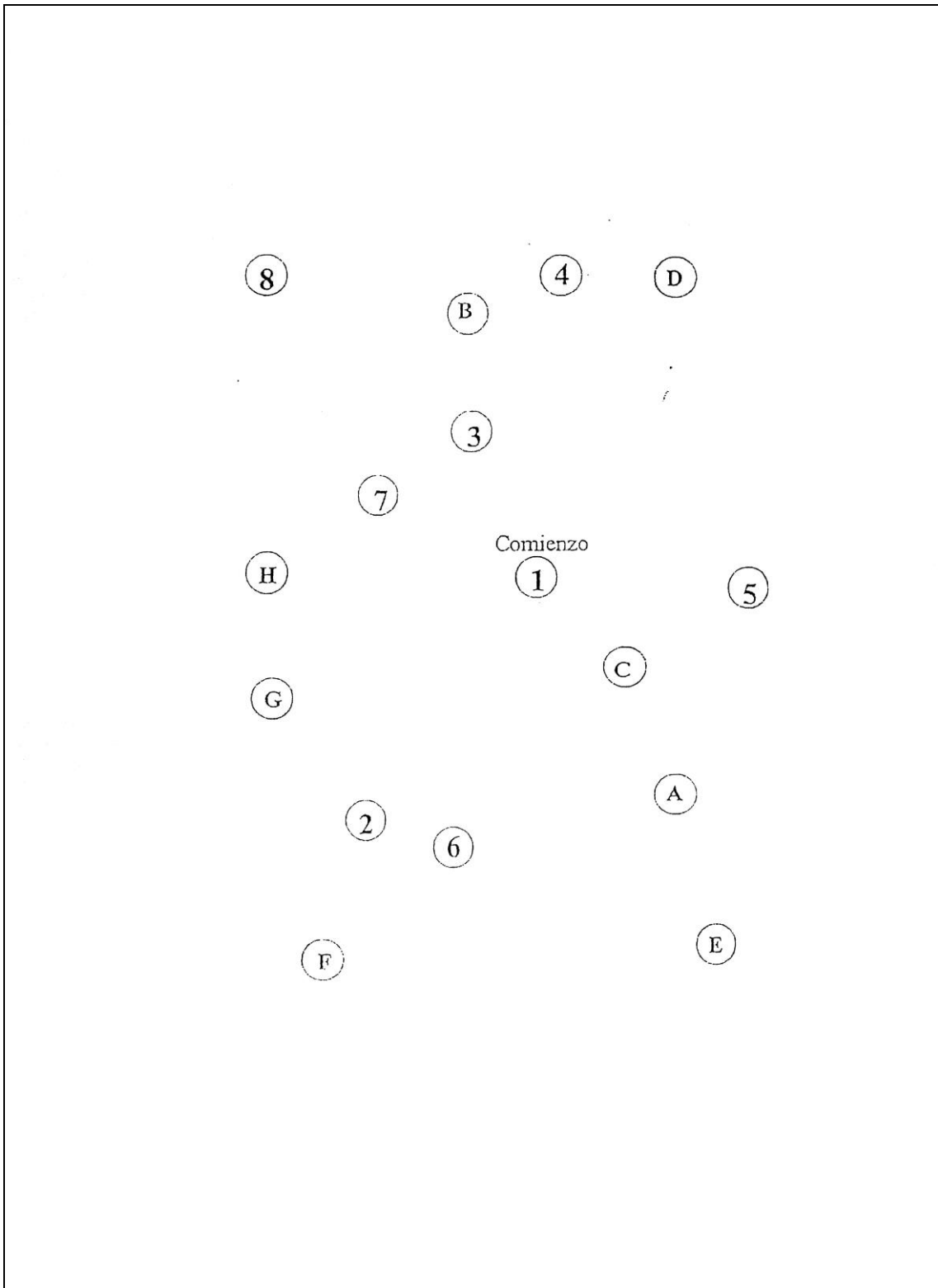
Trail Making Test B

TRAIL MAKING

Parte B


EJEMPLO





Anexo 14

**Inventario del comportamiento de niños de 6 a 18 años para padres (CBCL/6-18)**

 Por favor utilice letra de imprenta		<b>INVENTARIO DEL COMPORTAMIENTO DE NIÑOS/AS DE 6-18 AÑOS PARA PADRES (CBCL/6-18)</b>		Para llenar en el centro: ID # _____																																	
NOMBRE Nombre Apellido 1 Apellido 2 DEL NIÑO		TRABAJO HABITUAL DE LOS PADRES, incluso si ahora no están trabajando (por favor especifique - por ejemplo: Mecánico, jardinero, maestro de escuela, ama de casa, obrero, zapatero, sargento en el ejército).																																			
SEXO DEL NIÑO <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino		EDAD	RAZA O GRUPO ÉTNICO																																		
FECHA DE HOY Día _____ Mes _____ Año _____		FECHA DE NACIMIENTO Día _____ Mes _____ Año _____		TRABAJO DEL PADRE: _____ TRABAJO DE LA MADRE: _____																																	
Curso Escolar _____	Por favor complete este cuestionario con su opinión sobre el comportamiento de su hijo/a, incluso aunque piense que otras personas no están de acuerdo con usted. Si lo cree necesario anote comentarios adicionales al final de cada frase y en el espacio que se proporciona en la página 2.			ESTE CUESTIONARIO FUE CONTESTADO POR (escriba su nombre completo): _____																																	
No va a la escuela <input type="checkbox"/>				Sexo del informante: <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer Relación con el niño: <input type="checkbox"/> Padre o madre biológico/a <input type="checkbox"/> Padrastro/Madrastra <input type="checkbox"/> Abuelo/a																																	
<b>I. ¿Cuáles son las actividades deportivas en las que más le gusta participar a su hijo/a?</b>		En comparación con otros/as niños/as de su edad, ¿cuánto tiempo le dedica a cada uno de estos deportes?		En comparación con otros/as niños/as de su edad, ¿cómo hace cada uno de estos deportes?																																	
Por ejemplo: natación, fútbol, básquet, montar en bicicleta, monopatín, pescar, etc. <input type="checkbox"/> Ninguna a. _____ b. _____ c. _____		<table border="1"> <thead> <tr> <th>No lo sé</th> <th>Menos que los demás</th> <th>Igual que los demás</th> <th>Más que los demás</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>No lo sé</th> <th>Menos que los demás</th> <th>Igual que los demás</th> <th>Más que los demás</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<b>II. ¿Cuáles son las actividades, juegos o pasatiempos favoritos de su hijo/a? (No incluya deportes)</b>		En comparación con otros/as niños/as de su edad, ¿cuánto tiempo le dedica a cada una de estas actividades?		En comparación con otros/as niños/as de su edad, ¿cómo hace estas actividades?																																	
Por ejemplo: coleccionar sellos, jugar con muñecas, leer, tocar el piano, artesanía, coches, cantar, etc. (No incluya ver TV u oír la radio). <input type="checkbox"/> Ninguna a. _____ b. _____ c. _____		<table border="1"> <thead> <tr> <th>No lo sé</th> <th>Menos que los demás</th> <th>Igual que los demás</th> <th>Más que los demás</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>No lo sé</th> <th>Menos que los demás</th> <th>Igual que los demás</th> <th>Más que los demás</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<b>III. ¿A qué organizaciones, clubes, equipos u otros grupos pertenece su hijo/a?</b>		En comparación con otros/as niños/as de su edad, ¿en qué grado se implica en cada uno de estos grupos?																																			
<input type="checkbox"/> Ninguna a. _____ b. _____ c. _____		<table border="1"> <thead> <tr> <th>No sé</th> <th>Menos activo</th> <th>Promedio</th> <th>Más activo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		No sé	Menos activo	Promedio	Más activo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
No sé	Menos activo	Promedio	Más activo																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<b>IV. ¿Qué trabajos o tareas hace su hijo/a?</b>		En comparación con otros/as niños/as de su edad, ¿cómo lleva a cabo estas tareas?																																			
Por ejemplo: cuidar niños, hacer la cama, dar clases particulares, tirar la basura, repartir pizzas, etc. (Incluya tanto trabajos o tareas pagados como no pagados). <input type="checkbox"/> Ninguna a. _____ b. _____ c. _____		<table border="1"> <thead> <tr> <th>No lo sé</th> <th>Menos que los demás</th> <th>Igual que los demás</th> <th>Más que los demás</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
No lo sé	Menos que los demás	Igual que los demás	Más que los demás																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																		
Pase a la página siguiente...																																					
Copyright 2001, T.M. Achenbach ASEBA, University of Vermont, 1 S. Prospect St., Burlington, VT 05401-3456, USA Web: <a href="http://www.aseba.org">http://www.aseba.org</a> Reproducido con permiso. Traducido por Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del Desenvolupament, Universitat Autònoma de Barcelona. <a href="http://www.ued.uab.es">http://www.ued.uab.es</a> Edición 9-01 <b>LA LEY PROHIBE LA REPRODUCCION NO AUTORIZADA</b>																																					

## ANEXOS

Por favor, utilice letra de imprenta

V. 1. ¿Cuántos amigos o amigas íntimos/as tiene su hijo/a?  
(No incluya a sus hermanos/as)  Ninguno  1  2 o 3  4 o más

2. Sin contar las horas que está en la escuela, ¿cuántas veces a la semana participa en actividades con sus amigos? (No incluya a sus hermanos/as)  Menos de 1  1 o 2  3 o más

VI. En comparación con otros niños de la misma edad, ¿cómo....

	Peor que los demás	Igual que los demás	Mejor que los demás	
a. se lleva con sus hermanos y hermanas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> No tiene hermanos ni hermanas
b. se lleva con otros niños/as o jóvenes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. se comporta con sus padres?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d. juega solo/a y hace sus tareas solo/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

VII. 1. Rendimiento escolar  No va al colegio porque \_\_\_\_\_

**Marque una cruz en cada asignatura indicando el rendimiento de su hijo/a**

	Suspense (0-3)	Por debajo del promedio (4)	Promedio (5-6)	Por encima del promedio (7-10)
a. Lectura, Idiomas nacionales Literatura, Gramática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Historia, Ciencias Sociales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Matemáticas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Ciencias (física, química, biología)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras asignaturas como: Tecnología, Informática, Inglés, Francés, etc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. ¿Recibe su hijo/a algún tipo de educación especial, está en una clase o en un colegio especial?  No  Sí - Especifique en qué tipo de clase o escuela especial está: \_\_\_\_\_

3. ¿Ha repetido su hijo/a algún curso?  No  Sí - ¿Qué curso/s repitió y por qué?: \_\_\_\_\_

4. ¿Ha tenido su hijo/a algún problema académico o de otro tipo en el colegio?  No  Sí - Por favor, describalo: \_\_\_\_\_

¿Cuándo empezaron estos problemas?: \_\_\_\_\_

¿Han terminado estos problemas?  No  Sí - ¿Cuándo?: \_\_\_\_\_

¿Tiene su hijo alguna enfermedad o incapacidad (física o mental)?  No  Sí - Por favor describala: \_\_\_\_\_

¿Qué es lo que más le preocupa sobre su hijo/a? \_\_\_\_\_

Por favor, describa los aspectos más positivos del niño \_\_\_\_\_

## ANEXOS

A continuación hay una lista de frases que describen a los/as niños/as. Para cada frase que describe a su hijo/a *ahora o durante los últimos seis meses* haga un círculo en el número 2 si la frase describe a su hijo/a *muy a menudo o bastante a menudo*. Haga un círculo en el número 1 si la frase describe a su hijo/a *algo o algunas veces*. Haga un círculo en el 0 si la descripción con respecto a su hijo/a *no es cierta*.

Por favor conteste todas las frases de la mejor manera posible incluso si algunas de ellas parecen no describir a su hijo/a.

**Por favor escriba en letra de imprenta. Asegúrese de contestar todas las preguntas.**

0 = No es cierto (que sepa usted)	1 = Algo, algunas veces cierto	2 = Cierto muy a menudo o bastante a menudo
0 1 2 1. Se comporta como si fuera más pequeño	0 1 2 2. Bebe alcohol sin permiso de los padres	0 1 2 33. Cree o se queja de que nadie le quiere
0 1 2 3. Discute mucho	0 1 2 4. No termina las cosas que empieza	0 1 2 34. Cree que los demás le quieren perjudicar
0 1 2 5. Hay muy pocas cosas que le hacen disfrutar	0 1 2 6. Hace sus necesidades fuera del váter	0 1 2 35. Se siente inferior o cree que no vale nada
0 1 2 7. Es presumido/a, engreído/a	0 1 2 8. No puede concentrarse o prestar atención durante mucho tiempo	0 1 2 36. Se hace daño con mucha frecuencia o es propenso/a a tener accidentes
0 1 2 9. No puede quitarse de la mente ciertos pensamientos; está obsesionado/a (describa): _____		0 1 2 37. Se mete en muchas peleas
0 1 2 10. No puede estar quieto/a sentado/a, es movido/a, o hiperactivo/a		0 1 2 38. Los demás se burlan de él/ella a menudo
0 1 2 11. Es demasiado dependiente o apegado/a a los adultos		0 1 2 39. Va con niños/as o jóvenes que se meten en problemas
0 1 2 12. Se queja de que se siente solo/a		0 1 2 40. Oye sonidos o voces que no existen (describa): _____
0 1 2 13. Está confundido/a o parece como si estuviera en las nubes		0 1 2 41. Impulsivo/a; actúa sin pensar
0 1 2 14. Lloro mucho		0 1 2 42. Prefiere estar solo/a
0 1 2 15. Es cruel con los animales		0 1 2 43. Mentiroso/a o tramposo/a
0 1 2 16. Es agresivo/a, cruel o malo/a con los demás		0 1 2 44. Se muerde las uñas
0 1 2 17. Sueña despierto/a; se pierde en sus propios pensamientos		0 1 2 45. Nervioso/a, ansioso/a o tenso/a
0 1 2 18. Se hace daño a sí mismo/a deliberadamente o ha intentado suicidarse		0 1 2 46. Movimientos nerviosos o tics (describa): _____
0 1 2 19. Exige mucha atención		0 1 2 47. Pesadillas
0 1 2 20. Rompe sus propias cosas		0 1 2 48. No cae bien a otros niños/as o jóvenes
0 1 2 21. Rompe las cosas de sus familiares o de otras personas		0 1 2 49. Padece de estreñimiento
0 1 2 22. Desobedece en casa		0 1 2 50. Demasiado ansioso/a o miedoso/a
0 1 2 23. Desobedece en la escuela		0 1 2 51. Se siente mareado/a
0 1 2 24. No come bien		0 1 2 52. Se siente culpable por cualquier cosa
0 1 2 25. No se lleva bien con otros niños/as o jóvenes		0 1 2 53. Come demasiado
0 1 2 26. No parece sentirse culpable después de portarse mal		0 1 2 54. Se cansa demasiado
0 1 2 27. Se pone celoso/a fácilmente		0 1 2 55. Tiene sobrepeso
0 1 2 28. Se salta las normas en casa, en la escuela y en otros lugares		0 1 2 56. Problemas físicos <i>sin causa médica</i> :
0 1 2 29. Tiene miedo a ciertas situaciones, animales o lugares diferentes de la escuela (describa): _____		0 1 2 a. Dolores o molestias (no incluya dolor de estómago o de cabeza)
0 1 2 30. Le da miedo ir a la escuela		0 1 2 b. Dolores de cabeza
0 1 2 31. Tiene miedo de que pueda pensar o hacer algo malo		0 1 2 c. Náuseas, se siente mal
0 1 2 32. Cree que tiene que ser perfecto/a		0 1 2 d. Problemas con los ojos (valórello como 0 si usa gafas) (Describa) _____
		0 1 2 e. Erupciones u otros problemas en la piel
		0 1 2 f. Dolores de estómago o retortijones
		0 1 2 g. Vómitos
		0 1 2 h. Otros (describa): _____
		0 1 2 57. Ataca a otras personas físicamente
		0 1 2 58. Se mete el dedo en la nariz, se araña la piel u otras partes del cuerpo (describa): _____
		0 1 2 59. Juega con sus órganos sexuales en público
		0 1 2 60. Juega demasiado con sus órganos sexuales

**POR FAVOR, VERIFIQUE QUE HA CONTESTADO TODAS LAS PREGUNTAS**

**SUBRAYE LAS QUE LE PREOCUPAN**



# ANEXOS

*Por favor escriba en letra de imprenta. Asegúrese de contestar todas las preguntas.*

0 = No es cierto (que sepa usted)	1 = Algo, algunas veces cierto	2 = Cierto muy a menudo o bastante a menudo
0 1 2 61. Trabajo deficiente en la escuela	0 1 2 62. Mala coordinación o torpeza	0 1 2 87. Cambios repentinos de humor o sentimientos
0 1 2 63. Prefiere estar con niños/as o jóvenes mayores que él/ella	0 1 2 64. Prefiere estar con niños/as o jóvenes menores que él/ella	0 1 2 88. Malhumorado/a, pone mala cara
0 1 2 65. Se niega a hablar	0 1 2 66. Repite ciertas acciones una y otra vez, compulsiones (describa): _____	0 1 2 89. Desconfiado/a, receloso/a
0 1 2 67. Se fuga de casa	0 1 2 68. Grita mucho	0 1 2 90. Dice groserías, usa lenguaje obsceno
0 1 2 69. Muy reservado/a; se calla todo	0 1 2 70. Ve cosas que no existen (describa): _____	0 1 2 91. Habla de querer matarse
0 1 2 71. Se avergüenza con facilidad; tiene mucho sentido del ridículo	0 1 2 72. Prende fuegos	0 1 2 92. Habla o camina cuando está dormido/a (describa): _____
0 1 2 73. Problemas sexuales (describa): _____	0 1 2 74. Le gusta llamar la atención o hacerse el gracioso/a	0 1 2 93. Habla demasiado
0 1 2 75. Muy tímido/a	0 1 2 76. Dueme menos que la mayoría de los/las niños/as o jóvenes	0 1 2 94. Se burla de los demás o molesta mucho
0 1 2 77. Dueme más que la mayoría de los/las niños/as o jóvenes durante el día y/o la noche	0 1 2 78. Desatento/a, se distrae fácilmente	0 1 2 95. Tiene rabietas o mal genio
0 1 2 79. Problemas para hablar (describa): _____	0 1 2 80. Se queda mirando al vacío	0 1 2 96. Piensa demasiado sobre temas sexuales
0 1 2 81. Roba en casa	0 1 2 82. Roba fuera de casa	0 1 2 97. Amenaza a otros
0 1 2 83. Almacena cosas que no necesita (describa): _____	0 1 2 84. Comportamiento raro (describa): _____	0 1 2 98. Se chupa el dedo
0 1 2 85. Ideas raras (describa): _____	0 1 2 86. Tozudo/a, malhumorado/a, irritable	0 1 2 99. Fuma tabaco
		0 1 2 100. No duerme bien (describa): _____
		0 1 2 101. Hace novillos, falta a la escuela sin motivo
		0 1 2 102. Poco activo/a, lento/a, o le falta energía
		0 1 2 103. Infeliz, triste o deprimido/a
		0 1 2 104. Más ruidoso/a de lo común
		0 1 2 105. Toma alcohol o drogas (describa): _____
		0 1 2 106. Comete actos de vandalismo, como romper ventanas u otras cosas
		0 1 2 107. Se orina en la ropa durante el día
		0 1 2 108. Se orina en la cama
		0 1 2 109. Se queja mucho
		0 1 2 110. Desea ser del sexo opuesto
		0 1 2 111. Se aísla, no se relaciona con los demás
		0 1 2 112. Se preocupa mucho
		0 1 2 113. Por favor anote cualquier otro problema que tenga su hijo/a y que no esté incluido en esta lista: _____
		0 1 2 _____
		0 1 2 _____
		0 1 2 _____

**POR FAVOR, VERIFIQUE QUE HA CONTESTADO TODAS LAS PREGUNTAS**

**SUBRAYE LAS QUE LE PREOCUPAN**

## Anexo 15

**CUESTIONARIO SOBRE LA ATENCIÓN Y LA CONDUCTA DEL NIÑO**

a) Nº HISTORIA CLINICA NIÑO: _____
b) IDNUM NIÑO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
c) FECHA CUESTIONARIO: ___/___/___
d) ENTREVISTADOR: _____ e) ENTREVISTADO: _____

A continuación hay una serie de frases que describen la conducta del niño. Por favor, rodee con un círculo el número de la columna que mejor la describa.

	No es cierto	Le sucede algunas veces	Le sucede bastantes veces	Le ocurre casi siempre
No presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades	0	1	2	3
Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas	0	1	2	3
No parece escuchar cuando se le habla directamente	0	1	2	3
No sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones (y esto no se debe a un comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones)	0	1	2	3
Tiene dificultades para organizar tareas y actividades	0	1	2	3
Evita, le disgusta o es reacio a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)	0	1	2	3
Extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)	0	1	2	3
Se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes	0	1	2	3
Es descuidado en las actividades diarias	0	1	2	3
Mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento	0	1	2	3
Abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado	0	1	2	3
Corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo	0	1	2	3
Tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio	0	1	2	3
“Está en marcha” o suele actuar como si tuviera un motor	0	1	2	3
Habla en exceso	0	1	2	3
Precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas	0	1	2	3
Tiene dificultades para guardar turno	0	1	2	3
Interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej. se entromete en conversaciones o juegos)	0	1	2	3

*Le agradecemos muy sinceramente su colaboración*

**Anexo 16**

**CUESTIONARIO GENERAL 9-10 AÑOS**

a) N° HISTORIA CLINICA NIÑO: \_\_\_\_\_

b) IDNUM NIÑO:

c) FECHA CUESTIONARIO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

d) ENTREVISTADOR: \_\_\_\_\_

e) ENTREVISTADO: \_\_\_\_\_

**CAMBIO DOMICILIO Y COLEGIO**

**D1. ¿Ha cambiado de domicilio desde la última entrevista?**

1. Sí → Fecha cambio: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

2. No

DOMICILIO ACTUAL		
<b>D1a. Dirección actual:</b>		
<b>Calle</b>	<b>N°</b>	<b>Puerta</b>
<b>Municipio/ Urbanización /Barrio</b>		<b>C.P.</b>
<b>Teléfono casa:</b>	<b>Teléfono trabajo:</b>	
<b>Teléfono móvil:</b>		
<b>N° Teléfono de posibles contactos (amigos, familiares)</b>		
<b>Parentesco:</b>	<b>Teléfono:</b>	<b>Móvil:</b>

**D1b. ¿Cómo describiría su vivienda?**

1. Una vivienda unifamiliar separada de otras casas
2. Una vivienda unifamiliar junto a una o más casas (casa de pueblo, adosado...)
3. Un piso (finca)
4. Otros (por favor, especifique).....

**COLEGIO**

*D2. Nombre del*

*colegio:.....*

**Dirección:**

**Calle.....nº.....**

**Municipio (urbanización).....**

**CP:.....**

**D3. ¿Cómo acude habitualmente? *La opción más frecuente***

1. Caminando
2. En coche o taxi
3. Autobús
5. En bicicleta
6. Motocicleta o ciclomotor

**D4. ¿Cuánto tiempo tarda?..... (minutos)**

<b>TABACO</b>
---------------

**T1. ¿Fumó durante el embarazo de su hijo?**

1. No
2. Sí → **T1a. ¿Fumaba en el primer trimestre del embarazo?**

1. No

2. Sí

**T1b. ¿Fumaba en la semana 32 del embarazo?**

1. No

2. Sí

**T1c. ¿Qué cantidad fumaba (al día)?****T2. ¿Fumaba alguien de los que convivían con ud. durante el embarazo?**

1. No

2. Sí

**T2a. ¿Qué cantidad fumaba/n (al día)?** *(referido al promedio de los últimos 12 meses) En casa se refiere dentro de la Casa (la terraza, un patio interior, un jardín, etc, se considera fuera de la casa)*

	Sí	No	T2a1.Total cig/día	T2a2. Cig/día en casa
<b>Padre</b>	1	2	□□□□	□□□□
<b>Otro 1:</b>	1	2	□□□□	□□□□
<b>Otro 2:</b>	1	2	□□□□	□□□□

**T4. ¿Fuma alguien de los que conviven con el niño/a?**

1. No

2. Sí

**T4.a. ¿Qué cantidad fuma/n (al día)?** (referido al promedio de los últimos 12 meses) En casa se refiere dentro de la

*Casa (la terraza, un patio interior, un jardín, etc., se considera fuera de la casa)*

	Sí	No	T4a1. Total cig./d	T4a2. Cig./día en c	T4a3. ¿Fuma en casa en presencia del niño/a?
<b>Madre</b>	1	2	_ _ _	_ _ _	1. si, a menudo 2. si, ocasionalmente 3. casi nunca 4. nunca
<b>Padre</b>	1	2	_ _ _	_ _ _	1. si, a menudo 2. si, ocasionalmente 3. casi nunca 4. nunca
<b>Otro:</b>	1	2	_ _ _	_ _ _	1. si, a menudo 2. si, ocasionalmente 3. casi nunca 4. nunca

**T5. ¿Acude el niño/a a otros lugares donde se fume?**

1. Sí
2. No

**T5a. ¿Dónde?**

- a. Otras casas.....1. Sí 2. No

- b. Bares/restaurantes.....1. Sí 2. No
- c. Colegio.....1. Sí 2. No
- d. Otro:.....1. Sí 2. No Especificar.....

**T5b. Con qué frecuencia:**

1. menos de una vez por semana
2. 1-3 veces por semana
3. Más de 3 veces por semana

**LACTANCIA**

**Nota:** se entiende por **LACTANCIA MATERNA** el uso exclusivo de leche materna durante al menos una semana completa (7 días) de vida del recién nacido y por **LACTANCIA MIXTA** el empleo simultáneo de lactancia materna y artificial con biberón durante al menos una semana completa de vida del recién nacido.

Se entiende por **LACTANCIA ARTIFICIAL EXCLUSIVA** el empleo únicamente de lactancia con biberón desde el nacimiento, así como el empleo de lactancia materna (junto con biberón o no) pero durante 6 ó menos días.

**LAC1. Al nacer su hijo, ¿le dio el pecho exclusivamente?**

1. Sí → **LAC1a. ¿Durante cuánto tiempo?** \_\_\_\_\_semanas \_\_\_\_\_meses
2. No

**LAC2. ¿Realizó lactancia mixta?**

1. No
2. Sí → **LAC2a. ¿Desde qué edad del niño?** \_\_\_\_\_semanas  
\_\_\_\_\_meses

**LAC2b. ¿Durante cuánto tiempo?** \_\_\_\_\_semanas/meses

**LAC3. ¿Realizó lactancia artificial exclusiva?**

1. No
2. Sí → **LAC3a. ¿Desde qué edad del niño?** \_\_\_\_\_semanas/meses

**LAC3b. ¿Durante cuánto tiempo?** \_\_\_\_\_semanas/meses

**HISTORIAL LABORAL MADRE**

**LM1. ¿A qué grupo pertenece su formación o nivel de estudios?**

1. Sin estudios
2. Estudios primarios
3. Estudios medios (Bachillerato)
4. Formación ..... profesional.
- Especificar:.....
5. Estudios superiores (diplomada o licenciada superior).
- Especificar:.....

**LM2. Desde el último cuestionario, ¿ha habido alguna modificación respecto a su situación laboral y/o puesto de trabajo?**

1. Sí
2. No

**LM3. ¿Cuál es su situación laboral actual?**

1. Trabajadora. Especificar ocupación exacta:.....
2. Parada
3. Estudiante
4. Baja laboral, por: .....
5. Ama de casa
6. Otras (especificar): .....



**LM4.** *(Sólo si no está trabajando actualmente)* ¿Ha tenido algún trabajo desde el último cuestionario?

1. Sí
2. No

**LM5.** **En relación con su trabajo actual y/o trabajos anteriores realizados desde el último cuestionario, podría indicarnos....** *(Empezar por trabajo actual o último y continuar hacia atrás si ha habido otros trabajos previos hasta cubrir el periodo desde que la mujer fue encuestada por última vez)*

<b>Periodo de contrato</b>	<b>Actividad empresa</b>	<b>Puesto de trabajo</b>	<b>Tareas</b>
Desde..... / ..... Hasta..... / .....			
Desde..... / ..... Hasta..... / .....			
Desde..... / ..... Hasta..... / .....			

**HISTORIAL LABORAL PADRE**

**LP1. ¿A qué grupo pertenece su formación o nivel de estudios?**

1. Sin estudios
2. Estudios primarios
3. Estudios medios (Bachillerato)
4. Formación profesional.

Especificar:.....

5. Estudios superiores (diplomada o licenciada superior).

Especificar:.....

**LP2. Desde el último cuestionario, ¿Ha habido alguna modificación respecto a la situación laboral y/o puesto de trabajo (incluyendo tareas y exposiciones) del padre?**

1. Sí
2. No

**LP3. ¿Cuál es la situación laboral actual del padre?**

1. Trabajador. Especificar ocupación exacta:.....
2. Parado
3. Estudiante
4. Baja laboral, por: .....
5. Otras (especificar): .....

**LP4. (Sólo si no está trabajando actualmente) ¿Ha trabajado alguna vez desde el último cuestionario?**

1. Sí
2. No

**LP5. En relación con su trabajo actual y/o trabajos anteriores realizados desde el último cuestionario, podría indicarnos.... (Empezar por trabajo actual o último y**

*continuar hacia atrás si ha habido otros trabajos previos hasta cubrir el periodo desde que la mujer fue encuestada por última vez)*

Periodo de contrato	Actividad empresa	Puesto de trabajo	Tareas
Desde..... / ..... Hasta..... / .....			
Desde..... / ..... Hasta..... / .....			

**OTROS**

**P1. ¿Está casada/convive con su pareja?**

1. Sí
2. No → P1a. ¿Con quién vive? \_\_\_\_\_

**P2. ¿Ha cambiado su estado civil o situación de pareja desde que nació su hijo?**

1. Sí → P2a. ¿Hace cuánto tiempo? \_\_\_\_\_
2. No

**INFORMACIÓN A LAS FAMILIAS**

**¿Ha recibido el resultado de la evaluación psicológica que se hizo a su hijo en la última visita?**

1. Sí
2. No

**¿Se siente suficientemente informada acerca del estudio?**

1. Sí
2. No

**¿Querría obtener algún otro tipo de información o resultado del estudio?**

**OBSERVACIONES:**

.....  
.....

## Anexo 17

## ENCUESTA DE SALUD GENERAL 9-10 AÑOS

## Datos padres (P-M):

## a. Padre:

P1. Edad:

P2. Talla (cm):

P3. Peso (kg):

P4. IMC:

P5. Enfermedades:

P6. Actividad física-sedentarismo:

- Sedentario: sentado casi siempre, sin práctica de actividad física o deportes.
- Poco activo: actividades sentadas, escasa actividad física/deportes.
- Moderadamente activo: poco tiempo sentado, ligera AF/deportes
- Bastante activo: casi siempre de pie/moviéndose, intensa AF o deportes a diario
- Muy activo: siempre de pie/moviéndose, intensa AF o deportes a diario.
- No sabe/ no contesta

## b. Madre:

M1. Edad:

M2. Talla (cm)

M3. Peso (kg):

M4. IMC:

M5: Paridad (fórmula obstétrica: n° total emb/abortos/partos/ hijos nacidos vivos/hijos vivos ahora):

M6. Enfermedades:

M7. Actividad física-sedentarismo:

- Sedentaria: sentado casi siempre, sin práctica de actividad física o deportes.
- Poco activa: actividades sentadas, escasa actividad física/deportes.
- Moderadamente activa: poco tiempo sentado, ligera AF/deportes
- Bastante activa: casi siempre de pie/moviéndose, intensa AF o deportes a diario
- Muy activa: siempre de pie/moviéndose, intensa AF o deportes a diario.
- No sabe/ no contesta

## Datos niño (N):

**N1. Comparado con otros niños/as de su edad, ¿cómo podría decir que es la salud del niño/a?**

- Excelente
- Buena
- Regular
- Mala
- NS/NC

**N2. ¿Tiene su hijo alguna enfermedad aguda o crónica? Sí/No; ¿Cuál (si no entra en categorías N3)?**

**N3. ¿El médico ha diagnosticado que el niño/a ha sufrido alguna vez?**

- **N3a. Patología neurológica:**
  - Sí. Especificar:
  - No
  - NS/NC
- **N3b. Patología respiratoria:**
  - Sí. Especificar: Bronquitis, neumonía, otitis, sinusitis, asma, rinitis alérgica, tos ferina...
  - No
  - NS/NC
- **N3c. Patología sistema endocrino:**
  - Sí. Especificar: diabetes, hipo/hipertiroidismo, obesidad/sobrepeso, otros:
  - No
  - NS/NC
- **N3d. Patología digestiva:**
  - Sí. Especificar: diarrea, estreñimiento,...
  - No
  - NS/NC
- **N3e. Lesión en la piel:**
  - Sí. Especificar: dermatitis atópica, eczemas, psoriasis...
  - No
  - NS/NC
- **N3f. Patología cardíaca:**
  - Sí. Especificar:
  - No
  - NS/NC
- **N3g. Patología uro-genital:**
  - Sí. Especificar:
  - No
  - NS/NC
- **N3h. Sistema músculo-esquelético:**
  - Sí. Especificar:
  - No
  - NS/NC
- **N3i. Cirugía:**
  - Sí. Especificar:
  - No
  - NS/NC

**N4. ¿Tiene su hijo alergia a algún medicamento o alimento?**

- Sí. Especificar:
- No
- NS/NC

## Anexo 18



## CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA Y ACTIVIDAD FISICA N° 3. NIÑOS

## CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA N° 3

IDNUM | | | | | |

Estimada Sra., esta parte de la encuesta es para conocer la dieta que ha seguido su hijo/a a lo largo de todo el último año. Con ello tratamos de averiguar el papel que puede jugar la dieta en relación a su crecimiento y desarrollo. Sus respuestas serán muy útiles, y por ello, le agradecemos sinceramente que preste su máxima atención y colaboración. Cuando un alimento no se adapte plenamente a su consumo habitual, trate de aproximar su respuesta a las cantidades indicadas, con la ayuda de los ejemplos e indicaciones que se le den.

Para cada alimento, señalar cuantas veces como media ha tomado la cantidad que se indica durante el último año. Debe tener en cuenta las veces que toma el alimento solo y cuando lo añade a otro alimento o plato. Por ejemplo, en el caso del huevo, considere cuando lo toma solo (Ej. frito o cocido) y cuando lo toma añadido o mezclado con otros platos. Si este en este año ha venido comiendo una tortilla de 2 huevos cada 2 días, deberá marcar "1 por día". No debe considerar el huevo que va con los productos de bollería o dulces.

I. LACTEOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. Leche semi-desnatada (1 vaso, 200cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3. Leche desnatada (1 vaso, 200cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4. Leche energía y crecimiento (1 vaso, 200cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Leche enriquecida con calcio (1 vaso, 200cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. Leche enriquecida con Vitamina A + D (1 vaso, 200cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Leche condensada (1 cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Yogur entero (uno, 125 gramos)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9. Yogur desnatado (uno, 125 gramos)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. Batidos de leche o bebidas lácteas tipo Dan-up (Una botellita pequeña)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11. Petit suisse (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12. Requesón, queso blanco o fresco (una porción o ración, 30 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13. Queso curado, semicurado, o cremoso (un trozo, 30 gramos)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14. Crema o nata montada (1 cucharada, 7,5 gramos)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15. Natillas, flan, puding (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16. Helados (1 cucurucho, vasito o bola)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
17. Huevos de gallina (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18. Pollo CON piel (1 plato mediano o pieza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19. Pollo SIN piel (1 plato mediano o pieza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato principal (1 plato mediano o pieza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21. Hígado de ternera, cerdo, pollo (1 plato, ración o pieza mediana)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela, (1 ración de unos 50 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
23. Salchichas y similares (2 pequeñas o una mediana)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24. Patés, foie-gras (media ración, 25 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
25. Hamburguesa (una mediana, 100 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26. Tocino, beicon, panceta (2 tiras o lonchas, 50 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
27. Pescado frito o rebozado variado (1 plato mediano o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
28. Pescado hervido o plancha BLANCO: merluza, lenguado, dorada (1 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
29. Pescado hervido o plancha AZUL: atún, emperador, bonito, boquerón, salmón (1 plato)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
30. Una lata pequeña de conserva de atún, bonito, sardina o caballa en aceite	1	2	3	4	5	6	7	8	9
31. Almejas, mejillones, berberechos (1 ración o lata pequeña, 50 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
32. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1 ración pequeña, 50 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
33. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1 ración pequeña 50 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Si no se especifica, los platos para carne, pescado, verdura, legumbres o frutas son de tamaño pequeño-mediano




**CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA Y ACTIVIDAD FISICA N° 3. NIÑOS**

Para alimentos que se consumen por temporadas (ej. frutas, helados), calcular el consumo medio para todo el año. Por ejemplo, si para un alimento como la sandía o el melón se comen 2 tajadas diarias durante todo el verano (3 meses), entonces el consumo medio al año de una tajada se marcaría en la casilla 4 "2-4 por sem"

	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
<b>III. VERDURAS, LEGUMBRES.</b>									
34. Espinacas o acelgas cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
35. Col, coliflor, brócolis cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
36. Lechuga, endibias, escarola (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
37. Tomate (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
38. Zanahoria (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
39. Calabaza cocinada (ej plato de puré pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
40. Judías verdes cocinadas (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
41. Berenjenas, calabacín, pepino (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
42. Maíz hervido (mazorca o lata pequeña, 82 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
43. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
<b>IV. FRUTAS</b>									
44. Naranjas, mandarinas (Una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
45. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
46. Plátano (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
47. Manzana, pera (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
48. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
49. Sandía, melón (1 tajada mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
50. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
51. Fresas (plato pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
52. Cerezas, ciruelas, higos-brevas frescos (plato pequeño o dos unidades)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
53. Kiwi (una unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
54. Fruta en almíbar: melocotón, piña, pera (2 mitades o rodajas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
55. Aceitunas (un platito o tapa de unas 15 unidades pequeñas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
56. Frutos secos: almendras, cacahuetes, piñones, avellanas (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
<b>V. PAN, CEREALES Y SIMILARES</b>									
57. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde, 60 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
58. Pan integral (Pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
59. Cereales desayuno (30 g en seco)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
60. Patatas fritas (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
61. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
62. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
63. Bolsa de cortezas de maíz, conos y similares -chips, doritos- (1 bolsa pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
64. Arroz cocinado (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
65. Pastas: espaguetis, fideos, macarrones y similares (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
66. Pizza (1 porción o ración, 200 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
<b>VI. BOLLERÍA Y DULCES</b>									
67. Galletas tipo María (1 galleta)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
68. Galletas con chocolate (1 galleta doble)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
69. Magdalenas o bizcochos comerciales (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
70. Croissant, ensaimada, <b>donuts</b> u otra bollería comercial sin relleno (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
71. <b>Bollicao</b> u otra bollería comercial con relleno de crema o chocolate (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
72. Bollería o repostería casera o panadería tradicional (una unidad mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
73. Pasteles, tarta (unidad o trozo mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
74. Chocolate, bombones y similares (1 barra o 2 bombones, 30 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
75. Chocolate en polvo, <i>Cola-caó</i> y similares (1 cucharada colmada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨



**CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA Y ACTIVIDAD FISICA N° 3. NIÑOS**

	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
<b>VII. ACEITES Y GRASAS</b>									
76. Aceite de oliva añadido en la mesa a ensalada, pan y a platos (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
77. Otros aceites vegetales (idem): girasol, maíz, soja (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
78. Mantequilla añadida al pan o comida (1 cucharada o untada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
79. Margarina añadida al pan/comida (1 untada) <i>marca</i> _____	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
<b>VIII. BEBIDAS Y MISCELANEAS</b>									
80. Refrescos normales de cola, naranja, limón (ej. <i>coca-cola, fanta</i> ) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
81. Refrescos sin azúcar cola, naranja, limón (ej. <i>coca-cola o pepsi light</i> ) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
82. Agua del grifo (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
83. Agua embotellada sin gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
84. Agua embotellada con gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
85. Zumo de frutas envasado (1 vaso o envase tipo brick pequeño, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
86. Croquetas de pollo, jamón (una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
87. Croquetas, palitos o delicias de pescado fritos (una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
88. Sopa, crema o puré de verduras (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
89. Mayonesa (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
90. Salsa de tomate (media taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
91. Ketchup ó catchup (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
92. Sal añadida a los platos en la mesa (1 pizca del salero o pellizco con dos dedos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
93. Caramelos y otras chucherías (2 ó 3 unidades)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
94. Mermeladas, miel (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
95. Azúcar (ej. en la leche, postres, etc.) (1 cucharadita)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

¿Consume algún otro alimento al menos una vez a la semana?

\_\_\_\_\_ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

**SUPLEMENTOS Y OTROS HÁBITOS DIETÉTICOS**

1. Durante los 2 últimos años, ¿ha tomado suplementos de vitaminas o minerales?	Marca y presentación	Dosis semanal (unidad/sem)
a. Preparados de Calcio ① No ② Estacionalmente (3-6 meses) ③ Regularmente	_____	_____
b. Suplementos ricos en fibra ① No ② Estacionalmente (3-6 meses) ③ Regularmente	_____	_____
c. Multivitaminas ① No ② Estacionalmente (3-6 meses) ③ Regularmente	_____	_____
d. Otros suplementos ① No ② Estacionalmente (3-6 meses) ③ Regularmente	_____	_____
<b>2. ¿Ha seguido su hijo/a algún tipo de dieta en el último año? (Si responde NO pasar a pregunta 4)</b>		
① No ② Sí ③ No sabe/No contesta		
<b>3. ¿Podría indicar el motivo de seguir esta dieta? Puede marcar más de una respuesta</b>		
① para controlar su peso		
② por razones médicas		
¿cual? _____		
<b>4. ¿Con qué frecuencia come comidas fritas?</b>		
① A diario.		
② 5-6 veces por semana.		
③ 2-4 veces por semana.		
④ 1 vez por semana.		
⑤ Menos de 1 vez por semana. ⑥ Ns/Nc		
<b>5. ¿Cuándo come carne, cómo de hecha le gusta comerla?</b>		
① No come carne (pasar a pregunta 9)		
② Cruda		
③ Poco hecha		
④ Hecha		
⑤ Muy hecha. ⑥ Ns/Nc		
<b>6. ¿Cuándo come carne, qué hace Vd. con la grasa visible?</b>		
① La quita toda.		
② Quita la mayoría.		
③ Quita un poco.		
④ No quita nada. ⑤ Ns/Nc		
<b>7. ¿Cómo suele comer la carne</b>		
Veces al _____		
Nunca Mes Semana Día Ns/Nc		
a. A la plancha _____		
b. A la parrilla (grill) _____		
c. Asada (horno) _____		
d. Frita en aceite _____		
e. Guisada _____		
<b>8. ¿Qué clase de grasa o aceite suele usar para:</b>		
Mantequilla Margarina Ac oliva AcO.virgen Maiz/Girasol Mezcla Aceites		
ALIÑAR _____		
COCINAR _____		
FREIR _____		
<b>9. ¿Ha acudido su hijo al comedor escolar en el último año?</b>		
① Nunca ② <1 vez/sem ③ 1-3 veces/sem ④ 4-5 veces/sem ⑤ Ns/Nc		
<b>10. Habitualmente, ¿cuántas veces a la semana...</b>		
① Desayuna _____ veces/sem ④ Merienda _____ veces/sem		
② Almuerza _____ veces/sem ⑤ Cena _____ veces/sem		
③ Come _____ veces/sem ⑥ "Pica algo" _____ veces/sem		


**CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA Y ACTIVIDAD FISICA N° 3. NIÑOS**
**ACTIVIDAD FISICA Y EJERCICIO DEL NIÑO/A (referida al último año)**

<p><b>1. En los últimos 12 meses, ¿podría indicarme Vd. cuántas horas al día suele dormir su hijo/a, incluida la siesta?</b> _____ horas</p> <p><b>2. ¿Cuántos minutos de <u>siesta</u> suele dormir al día?</b> _____ min.</p> <p><b>3. ¿Cuántas horas ve su hijo/a la televisión a la semana?</b> <i>(ajustar al número entero más cercano)</i> _____ horas</p> <p><b>4. ¿Cuánto tiempo camina o hace bicicleta al día?</b>  <input type="radio"/> 1 Casi nunca  <input type="radio"/> 2 Menos de 20 minutos al día  <input type="radio"/> 3 20-40 minutos al día  <input type="radio"/> 4 40-60 minutos al día  <input type="radio"/> 5 Entre 1 y 1 hora y media al día  <input type="radio"/> 6 Más de 1 hora y media al día</p> <p><b>5. En su tiempo libre incluidas las actividades extraescolares deportivas, ¿cuánto tiempo dedica a hacer ejercicios o deportes?</b>  <input type="radio"/> 1 Menos de 1/2 hora al día  <input type="radio"/> 2 ½ a 1 hora / día  <input type="radio"/> 3 1 hora / día  <input type="radio"/> 4 2 horas / día  <input type="radio"/> 5 3 horas / día  <input type="radio"/> 6 4 o más horas / día</p>	<p><b>6. En su tiempo libre, ¿cuánto tiempo dedica a ver televisión, videos, juegos sedentarios, leer o a jugar con el ordenador?</b>  <input type="radio"/> 1 Menos de 1 hora al día  <input type="radio"/> 2 1 hora / día  <input type="radio"/> 3 2 horas / día  <input type="radio"/> 4 3 horas / día  <input type="radio"/> 5 4 horas / día  <input type="radio"/> 6 5 horas / día  <input type="radio"/> 7 6 o más horas / día</p> <p><b>7. Globalmente, considerando <u>toda</u> su actividad física (AF): ¿cómo considera Vd. a su hijo/a?</b>  <input type="radio"/> 1 <b>Sedentario/a:</b> sentado casi siempre, sin práctica de AF o deportes, bajo cuidados.  <input type="radio"/> 2 <b>Poco activo/a:</b> actividades sentadas, escasa AF o deportes  <input type="radio"/> 3 <b>Moderadamente activo/a:</b> poco tiempo sentado, ligera AF o deportes.  <input type="radio"/> 4 <b>Bastante activo/a:</b> casi siempre de pie, frecuente AF o deportes.  <input type="radio"/> 5 <b>Muy activo/a:</b> siempre de pie/moviéndose, intensa AF o deportes a diario)  <input type="radio"/> 6 No sabe / no contesta</p> <p><i>(Se asume una asistencia media de 5 a 6 horas/día al colegio)</i></p>
---	--

## Anexo 19

SUBTEST SEMEJANZAS (WAIS-III)

	Elemento	Respuesta	Puntuación		
			0	1	2
1	Naranja - Pera		0	1	
2	Chaqueta – Pantalón		0	1	
3	Perro – León		0	1	
4	Calcetines – Zapatos		0	1	
5	Tenedor – Cuchara		0	1	
6	Mesa – Silla		0	1	2
7	Barco – Automóvil		0	1	2
8	Piano – Tambor		0	1	2
9	Ojo – Oído		0	1	2
10	Aire – Agua		0	1	2
11	Ordenador – Libro		0	1	2

ANEXOS

---

12	Poema – Estatua		0	1	2
13	Mosca – Árbol		0	1	2
14	Huevo – Semilla		0	1	2
15	Vapor – Niebla		0	1	2
16	Amigo – Enemigo		0	1	2
17	Hibernación – Migración		0	1	2
18	Premio – Castigo		0	1	2
19	Trabajo – Juego		0	1	2

Puntuación directa	Puntuación escalar

## Anexo 19

**SUBTEST VOCABULARIO (WAIS-III)**

	Elemento	Respuesta	Puntuación		
			0	1	2
1	<b>Cama</b>		0	1	2
2	<b>Manzana</b>		0	1	2
3	<b>Peseta</b>		0	1	2
4	<b>Desayuno</b>		0	1	2
5	<b>Invierno</b>		0	1	2
6	<b>Enorme</b>		0	1	2
7	<b>Barco</b>		0	1	2
8	<b>Ocultar</b>		0	1	2
9	<b>Apresurarse</b>		0	1	2
10	<b>Calamidad</b>		0	1	2
11	<b>Monumento</b>		0	1	2

## ANEXOS

12	Compasión		0	1	2
13	Remordimiento		0	1	2
14	Reparar		0	1	2
15	Consumir		0	1	2
16	Terminar		0	1	2
17	Santuario		0	1	2
18	Organizar		0	1	2
19	Agobiar		0	1	2
20	Reflexionar		0	1	2
21	Sentencia		0	1	2
22	Inminente		0	1	2
23	Caverna		0	1	2
24	Reunir		0	1	2

## ANEXOS

<b>25</b>	<b>Empezar</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>26</b>	<b>Borde</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>27</b>	<b>Designar</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>28</b>	<b>Obstruir</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>29</b>	<b>Perímetro</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>30</b>	<b>Insolente</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>31</b>	<b>Peculiar</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>32</b>	<b>Plagiar</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>33</b>	<b>Seto</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>34</b>	<b>Tangible</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>35</b>	<b>Aséptico</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>36</b>	<b>Empalar</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>37</b>	<b>Diatriba</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>



ANEXOS

---

<b>38</b>	<b>Amanuense</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>39</b>	<b>Ominoso</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>40</b>	<b>Trasunto</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

**Anexo 20****Cuestionarios de exposición a radiación no ionizante**

<p>Infancia y Medio Ambiente</p>	<p><b>ENTREVISTA-CUESTIONARIO</b>  <b>EXPOSICION A RADIACION NO IONIZANTE (RNI 0Hz A 300 GHz)</b>  <b>DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA- PROYECTO INMA</b></p>	
<p>IDNUM: _____ FECHA: __/__/201_ AUTORIZACIÓN MEDIDAS SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>		
<p><b>DATOS PERSONALES</b></p>		
<p>MADRE: _____  PADRE: _____</p>		
<p>HIJO: _____ Nacimiento: _____</p>		
<p>Nº Tel. Móvil: _____ Nº TLF:958 _____ OTROS: _____</p>		
<p>E-MAIL : _____</p>		
<p>RESIDENCIA _____</p>		
<p>ÚNICA <input type="checkbox"/> DIRECCIÓN _____  PERIODO DE HABITABILIDAD _____</p>		
<p>SISTEMA ANTIRROBO <input type="checkbox"/> TIEMPO CON SISTEMA ANTIRROBO _____ sótano _____ encimera granito _____</p>		
<p><b>ALREDEDORES/ENTORNO</b></p>		
<p><input type="checkbox"/> ANTENAS DE RADIODIFUSIÓN, Nº Y DISTANCIA _____</p>		
<p><input type="checkbox"/> ANTENAS DE ESTACIÓN BASE DE TELEFONÍA MOVIL, Nº Y DISTANCIA _____</p>		
<p><input type="checkbox"/> ESTACIONES Y SUBESTACIONES GENERADORAS DE ELECTRICIDAD, Nº Y DISTANCIA _____</p>		
<p><input type="checkbox"/> LINEAS DE BAJA, MEDIA YA ALTA TENSIÓN, DISTANCIA _____</p>		
<p>OTRA RESIDENCIA _____</p>		
<p>OTRA RESIDENCIA <input type="checkbox"/> DIRECCIÓN _____</p>		
<p>PERIODO DE HABITABILIDAD _____</p>		
<p>SISTEMA ANTIRROBO <input type="checkbox"/> TIEMPO CON SISTEMA ANTIRROBO _____</p>		
<p>NOTAS _____</p>		
<p><b>ALREDEDORES/ENTORNO ESTIVAL</b></p>		
<p><input type="checkbox"/> ANTENAS DE RADIODIFUSIÓN, Nº Y DISTANCIA _____</p>		
<p><input type="checkbox"/> ANTENAS DE ESTACIÓN BASE DE TELEFONÍA MOVIL, Nº Y DISTANCIA _____</p>		
<p><input type="checkbox"/> ESTACIONES Y SUBESTACIONES GENERADORAS DE ELECTRICIDAD Nº Y DISTANCIA _____</p>		
<p><input type="checkbox"/> ESTACIONES Y SUBESTACIONES GENERADORAS DE ELECTRICIDAD, DISTANCIA A CASA _____</p>		
<p><input type="checkbox"/> LINEAS DE BAJA ,MEDIA Y ALTA TENSIÓN, DISTANCIA _____</p>		

