



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Diferencias en la concentración de glutamato más glutamina (Glx)
en el estriado izquierdo en pacientes escolares con trastorno por
déficit de atención e hiperactividad, determinadas por
espectroscopía ^1H por resonancia magnética

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

Dr. Manuel Enrique Soriano Aguilar

Tutores:

Dr. Rubén Espinoza Montero

Dr. Antonio Rizzoli Córdoba



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

† Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Rubén Espinoza Montero

Medico adscrito al departamento de Neurocirugía del
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Antonio Rizzoli Córdoba

Investigador en Ciencias A del Hospital Infantil de México
Federico Gómez

Co-tutor: Eduardo Flores Armas

Medico adscrito al servicio de Imaginología

Dedicatoria

Agradezco a Dios por ser quien me ha permitido soñar, y sobre todo de darme la capacidad de hacer mis sueños realidad.

A mis Padres, Hermanos y mis sobrinos quienes han sido el motor de mi vida para seguir siempre hacia delante y ser feliz.

A mi Director de tesis, Dr. Espinoza por ayudar a hacer este proyecto realidad.

Antonio Rizzoli, gracias por ser mi amigo y además mi asesor de tesis, de corazón muchas gracias.

Al Dr. Eduardo Flores, Dra. Rosana Huerta Albarrán, Psic. Silvia Liendo y técnicos radiólogos Así como mis compañeros de línea de investigación Armando Partida, José Luis Madrigal, Mauricio Cortina, Josefa López, Guillermo Haro por su tiempo y dedicación para realizar los estudios, sin ustedes no habría sido posible.

Rocio Enríquez García y familia son mi apoyo y me hacen sentir en mi hogar en el Distrito Federal, gracias por hacerme siempre feliz, los quiero mucho y los llevo muy dentro de mi corazón.

Sagrario, Karina y Sheyla están en mi corazón hermanitas por siempre.

Adela, gracias por todo tu apoyo y cariño incondicional, de todo corazón.

Mis compañeros y maestros HIM, son mi familia ahora, y en verdad los quiero a todos, y sin ustedes la especialidad no hubiese sido lo mismo.

A todos mis amigos de Guadalajara desde la primaria hasta la facultad, es difícil nombrar a todos pero gracias a ustedes soy quien soy ahora.

A sobre todo a mis pacientes quienes son los mejores maestros de medicina y pediatría.

INDICE

I. Antecedentes.....	5
II. Justificación.....	11
III. Planteamiento del problema.....	12
IV. Pregunta de investigación.....	12
V. Hipótesis.....	13
VI. Material y Métodos.....	14
VII. Resultados.....	20
VIII. Discusión.....	25
IX. Apéndice.....	27
X. Bibliografía.....	42

I. Antecedentes

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una enfermedad de inicio en la infancia, siendo el padecimiento neuropsiquiátrico más común de la infancia, que condiciona serias repercusiones en la vida del individuo. Se caracteriza por comportamientos inadecuados para la edad, de inatención y/o hiperactividad, de al menos 6 meses de duración; que afectan como mínimo dos dominios de la vida, y que inician antes de los 7 años de edad.¹ El diagnóstico se hace en base a los criterios del DSM-IV-TR (las siglas de: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases).² Se sub-clasifica en tres subtipos: combinado predominantemente inatento, y predominantemente hiperactivo-impulsivo, dependiendo de cuáles son las áreas más afectadas. La falla en el funcionamiento es el indicador de gravedad en el TDAH.³

La prevalencia en niños y adolescentes reportada en la literatura varía del 3-12%^{4, 5, 6} sin embargo Polanczyk et al⁷ obtuvieron una prevalencia conjunta global de 5.29%, demostrando que las tasas de prevalencia reportadas a nivel mundial difieren principalmente por cuestiones metodológicas entre los estudios, más que por características raciales o culturales. Se calcula una prevalencia conjunta en adultos de 2.5%.⁸

La mayoría de pacientes referidos para estudio por diagnóstico de TDAH han sido varones. Este hecho aunado a que las pacientes femeninas estudiadas mostraran menor afectación, sugirió que la enfermedad se comportaba de manera diferente dependiendo del género.^{9, 10, 11} La limitante principal de esos estudios era el exceso de participantes masculinos, comparado con el de participantes femeninos. Biederman et al¹² en un estudio balanceado y de pacientes no referenciados, no encontraron diferencias en la edad de inicio, grado de afectación, duración o síntomas individuales; tampoco en los subtipos de TDAH por género, siendo el subtipo combinado el más común en ambos, comportándose de manera similar tanto hombres como mujeres. En el subtipo inatento, sin embargo, la incidencia es mayor en el grupo femenino.

Cerca de 65% de los pacientes tienen un trastorno comórbido o asociado al momento de establecer el diagnóstico. Las principales entidades son trastornos específicos del lenguaje, trastorno oposicionista desafiante, trastornos de aprendizaje (lecto-escritura) los trastornos de ansiedad, la depresión y los trastornos bipolares.¹³

Los padres de los pacientes con diagnóstico de TDAH, reportan hasta 3 veces más problemas con sus compañeros, (21.1% vs. 7.3%), y casi 10 veces más probable tener dificultades que interfieren con las amistades (20.6 vs. 2.0%) que aquellos sin diagnóstico de TDAH.¹⁴

Un alto porcentaje de los padres de pacientes TDAH reportaron lesiones no fatales (4.5% vs. 2.5% para niños sanos).¹⁵ Los niños con TDAH presentaron mayor prevalencia de lesiones mayores (59% vs. 49%), ingresos hospitalarios (26% vs. 18%), o admisiones a urgencias (81% vs. 74%) comparado con niños sin TDAH.

El TDAH se considera un serio factor de riesgo para desarrollar comorbilidades psiquiátricas en la edad adulta,^{17,18} entre los que se incluyen el trastorno de personalidad antisocial, abuso de sustancias y trastornos afectivos.¹⁹ Además, la persistencia del TDAH sin tratamiento, se ha correlacionado con un bajo nivel de ingresos; bajo nivel educativo,²⁰ alta tasa de desempleo,²¹ tasas más altas de matrimonios improductivos, accidentes peatonales y de tránsito y criminalidad.²²

Utilizando la prevalencia del 5%, en Estados Unidos (EUA) se estimó el costo anual de la enfermedad (TDAH) entre \$36 y \$52 mil millones de dólares en 2005.²³ Se otorgaron aproximadamente 7 millones de consultas por TDAH en EUA en 2006.²⁴ En un estudio de 10 países se proyectó que el TDAH se asoció con 143.8 millones de días de productividad perdidos por año.²⁵

Su alta prevalencia, la afectación mundial y su cronicidad, hicieron que el Centro para el control y prevención de las enfermedades de EUA (Center for Disease Control and Prevention o CDC) propusiera al TDAH como un grave problema de salud pública desde 2002.²⁶

Dentro del Sustrato neurobiológico del TDAH se encuentra lo siguiente:

El control cognitivo se caracteriza por la habilidad de suprimir comportamientos inadecuados en respuesta a situaciones temporales o contextuales a los que hay que adaptarse para actuar correctamente. La mayoría de los aspectos teóricos del TDAH involucran el control cognitivo de alguna manera.²⁷

Genético: Está bien establecido que el TDAH aparece más frecuente en familias, gemelos y estudios de adopción.^{28, 29} Los niños adoptados que padecen TDAH son más similares a sus padres biológicos que a los adoptivos;³⁰ los estudios en gemelos indican una gran heredabilidad del TDAH, entre 60-91% siendo explicado por factores genéticos.³¹ Se cree que la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica está afectada, y produce los síntomas.³² Se han realizado varios estudios genéticos, y de estos destacan como hallazgos repetidamente asociados al TDAH: una repetición tándem de 48 pares de bases en número variable (VNTR), como variante del gen de dopamina D4; y un marcador microsatélite CA(n) en el receptor D5.³³ Hasta el día de hoy todos los genes estudiados han tenido un efecto pequeño, lo que sugiere como explicación el efecto de riesgo de múltiples genes y su interacción con factores de riesgo ambiental.³⁴

Neurobioquímico: La dopamina tiene un papel central en la mayoría de los modelos patogénicos del TDAH.³⁵ Bajo condiciones normales, las terminaciones dopaminérgicas regulan la integración de las entradas biológicas de otras regiones corticales. Las subdivisiones nigroestriatal y mesolímbica del sistema dopaminérgico modulan habilidades afectivas, cognitivas y de atención, las que tienen como requisito una interacción de la neurotransmisión mediada por dopamina con la de glutamato en la región prefrontal, estriado y mesencéfalo.³⁶ Se cree que los síntomas de inatención de los pacientes con TDAH se producen por bajos niveles de dopamina a ese nivel. La hiperactividad se asocia a altos niveles de dopamina en el circuito nigroestriatal, y el efecto de los medicamentos estimulantes es generar una inhibición neta de la neurotransmisión dopaminérgica en el estriado, al actuar sobre los autoreceptores que lo regulan en áreas que involucran la neocorteza.³⁷

La espectroscopía de protones (^1H) por resonancia magnética es un método confiable y no invasivo para la detección de neurometabolitos in vivo. El método más utilizado es el univoxel, y permite obtener picos absolutos y proporciones con respecto a la creatina de los neurometabolitos. Se pueden detectar por este método el glutamato (Glu), la glutamina (Gln), estos dos juntos (Glx), el N-acetil aspartato y N-acetilaspartilglutamina (NAA), el mioinositol (mlns), los compuestos que contienen colina (Cho), el ácido gama amino butírico (GABA) y la creatina (Cr). El NAA se considera un marcador de viabilidad y funcionamiento neuronal, al ser sintetizado por las mitocondrias por un mecanismo energía-dependiente.³⁸ La resonancia de colina está constituida por metabolitos de fosfatidil-colina,³⁹ y refleja el recambio membranal celular.⁴⁰ La señal de creatina es muy estable debido a su capacidad pivote como amortiguador del metabolismo energético neuronal.

La relación entre los cambios de concentraciones de estos neurometabolitos puede verse explicada por diversos mecanismos. La muerte neuronal, disminución del metabolismo neuronal, reducción en el área de arborizaciones dendríticas y disminución de la mielinización. Por lo que el describir las alteraciones neuroquímicas en estructuras específicamente involucradas en procesos cognitivos y de atención, podría dar pauta a un mejor entendimiento de la fisiopatología del TDAH.

Se han reportado aumento en la relación Glx/Cr y la concentración de Glx en el estriado izquierdo, la corteza prefrontal dosrolateral y el cíngulo anterior.^{41, 42, 43} La muestra más grande en estos estudios es de 15 pacientes enfermos, son estudios piloto y sin controles pareados. Se hipotetiza que esto sucede como un intento de estimular un sistema dopaminérgico hipofuncional por mayores concentraciones de glutamato.

Se han encontrado concentraciones elevadas de colina en el estriado izquierdo en pacientes pediátricos,⁴⁴ y un estudio en adultos en el cíngulo anterior en pacientes con TDAH,⁴⁵ pero el preciso significado de esto no se conoce, al haber pocos estudios de espectroscopía en TDAH, y no conocerse si es una alteración

constante en esa población. Se justifica teóricamente este cambio con un aumento de la población de glía y disminución neuronal.⁴⁰

Ferreira et al, realizaron un estudio de espectroscopía univoxel ¹H de la corteza prefrontal-ventromedial en adultos, encontrando una menor relación mIns/Cr en la corteza prefrontal ventromedial, y mayores relaciones Cho/Cr y Glx/Cr en el grupo combinado comparado con pacientes con subtipo inatento en el segundo y tercer caso, y con los controles en el primero y tercer caso, lo que sugiere un metabolismo energético disminuido en los pacientes con el tipo combinado, lo que sugiere patrones diferentes entre los subtipos del TDAH.

Los medicamentos estimulantes del sistema nervioso central (metilfenidato, anfetaminas) actúan como agonistas del receptor D2 de dopamina, y han demostrado ser efectivos para tratar los síntomas del TDAH,⁴⁷ y son recomendados como tratamiento por la Academia Americana de Pediatría⁴⁸ desde el 2001, esto basado en la mejora clínica de los pacientes, pero su exacto mecanismo de acción no se ha establecido aún. Se observó que el tratamiento crónico con metilfenidato induce la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria, especialmente en la corteza prefrontal (cíngulo anterior) y el estriado,⁴⁹ favoreciendo la síntesis de sustancias dependientes de energía, lo que puede ser un mecanismo de acción adicional para mejorar los síntomas del TDAH.

La atomoxetina (medicamento no estimulante), es un inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina, se cree que refuerza la función noradrenérgica al inhibir el transportador presináptico de la noradrenalina, aunque su mecanismo de acción preciso es desconocido.⁵⁰ Estas acciones al parecer favorecen una regulación de los sistemas dopaminérgicos efectuando su efecto en la misma vía que los estimulantes.

Se considera que los síntomas del TDAH son el resultado del déficit en la inhibición de la respuesta y en las funciones ejecutivas, por lo que se resume que estas características neuropsicológicas son el resultado de anomalías estructurales y funcionales en los circuitos frontoestriatales-cerebelosos. Por el momento, los

hallazgos más significativos en los estudios de imágenes cerebrales estructurales y funcionales han delineado tres regiones anatómicas: a) la corteza frontal, particularmente la corteza prefrontal (CPF); b) El estriado izquierdo y 3) el cerebelo. No obstante, las limitaciones metodológicas, tales como muestras pequeñas, magnitudes de efecto pequeñas y moderadas, la falta de consistencia en la metodología de la adquisición y el procesamiento de las imágenes de resonancia magnética (IRM), la variación de los síntomas de acuerdo al subtipo clínico, la edad y el sexo, impiden obtener conclusiones definitivas. Su alta prevalencia, la afectación mundial y su cronicidad, hicieron que el Center for Disease Control and Prevention (CDC) propusieran al TDAH como un grave problema de salud pública desde 2002.

II. Justificación

El TDAH es un serio problema de salud de inicio en la infancia. Durante el año 2008 el servicio de neurología otorgó 8000 consultas, siendo los problemas de conducta (dentro de los cuales el diagnóstico de TDAH ocupó el 95%) la segunda causa, correspondiendo al 30% del total.⁵⁰

Por semana se atienden en promedio 10 pacientes escolares de primera vez para valoración por problemas de conducta, diagnosticándose TDAH en 7 de ellos.

No se conocen a ciencia cierta los sustratos anatómicos de esta enfermedad. Los medicamentos estimulantes (metilfenidato) han demostrado ser un tratamiento efectivo para el TDAH^{51, 52, 53} pero se desconoce su exacto mecanismo de acción. La recomendación del tratamiento farmacológico y su utilidad está basada en su mayoría en datos empíricos.⁵⁴

Es de suma importancia el conocer de forma objetiva las modificaciones biológicas específicas que se observan en pacientes con TDAH dentro de la población mexicana, al ser un serio problema de salud pública.

Al integrar hallazgos de diferentes disciplinas, se puede observar los mecanismos cognitivos del desarrollo típico y atípico. La disregulación de la corteza prefrontal que incluye predominantemente al cíngulo anterior, así como su relación con el estriado, pueden ser el sitio que condicione el TDAH, y se requiere de estudios funcionales para demostrarlo.⁵⁵

Se ha realizado pocos estudios de espectroscopía en TDAH, la mayoría pilotos, de menos de 15 pacientes, algunos sin controles, y otros con pacientes con TDAH con tratamiento previo, o de concentraciones relativas de neurometabolitos. Se requieren más estudios que estudien el estriado para ayudar a clarificar el papel de los neurometabolitos en el TDAH.⁵⁶

El estudio de pacientes con la enfermedad sin tratamiento previo, excluye la posibilidad de que los hallazgos sean atribuidos a los efectos potenciales a largo

plazo de los medicamentos, además de que son pocos los estudios que hacen comparaciones entre pacientes con TDAH y sanos.⁴⁷

El conocer los cambios por espectroscopía en el estriado izquierdo permitirá correlacionar los neurometabolitos para ayudar a comprender su relación con el TDAH, aunado a esto, serán los primeros estudios publicados en la literatura de espectroscopía en TDAH, realizados en población pediátrica en México.

III. Planteamiento del problema

Existen diversos estudios que han estudiado el TDAH por medio de espectroscopía ^1H por medio de resonancia magnética en la que es de destacar que es un método seguro y confiable con alta resolución, para el estudio de neurometabolitos que están implicados en TDAH, existiendo diversos estudios en donde se comparan los sujetos sanos con los pacientes con TDAH. Sin embargo estos estudios aún son pocos y no se ha estudiado en niños, en donde con los resultados se puede determinar la fisiopatología así como mejora de la terapéutica farmacológica y mejoría de la calidad de vida del paciente. Por lo que es importante realizar este estudio.

IV. Pregunta de Investigación

¿Es diferente la media de concentración de Glutamato y Glutamina (Glx) en el estriado izquierdo por espectroscopía ^1H en pacientes escolares con TDAH comparado con un grupo de escolares sanos?

Evaluar las diferencias en la concentración neurometabolitos (Cr, NAA, Cho, Glx) en el estriado izquierdo por espectroscopía ^1H en pacientes escolares con TDAH comparado con un grupo de escolares sanos, con énfasis en Glx.

V. Hipótesis

General

Existen diferencias en la concentración de Glutamato mas Glutamina (Glx) en el estriado izquierdo por espectroscopía ^1H en pacientes con TDAH comparado con pacientes sanos

Hipótesis estadística

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 \quad \text{vs} \quad H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

Específica

La media de la concentración de Glutamato mas glutmania (Glx) por espectroscopía ^1H en el grupo de escolares con TDAH es mayor comparado con el grupo de escolares sanos

$$\mu_1 < \mu_2$$

VI. Material y métodos

Diseño

Casos y controles (Estudio Piloto)

Tamaño de la muestra

No se realizó por ser un estudio piloto, por lo que la muestra se realizó por conveniencia.

Criterios de inclusión

a) Grupo de escolares con TDAH

- Pacientes de 6 a 12 años.
- Diagnóstico de trastorno por déficit de atención por el DSM-IV documentado mediante la entrevista clínica estructurada del DSM-IV.
- IQ mayor o igual a 80 por WISC.
- Aceptar participar en el estudio, mediante carta de consentimiento informado firmada por el padre o tutor.

b) Grupo de escolares sanos

- Pacientes de 6 a 12 años.
- Sin algún diagnóstico psiquiátrico documentado mediante la entrevista clínica estructurada del DSM-IV.
- IQ mayor o igual a 80 por WISC.
- Aceptar participar en el estudio, mediante carta de consentimiento informado firmada por el padre o tutor.

Criterios de exclusión

a. Ambos grupos

- Contraindicaciones para la RMN (objetos metálicos en el cuerpo, marcapasos, claustrofobia, y peso mayor a 100 kilos).
- IQ menor de 80 por WISC.

b. Grupo de pacientes con TDAH

- Cualquier diagnóstico psiquiátrico de eje I que no sea TDAH, verificado mediante la entrevista clínica estructurada del DSM-IV.

c. Grupo de pacientes sanos

- Cualquier diagnóstico psiquiátrico de eje I documentado mediante la entrevista clínica estructurada del DSM-IV.

Criterios de eliminación (comunes a ambos grupos)

- No acudir a la cita del estudio de resonancia magnética.
- Obtener imágenes de baja calidad por que el paciente no permanezca en reposo.
- Anormalidades estructurales en la resonancia magnética de encéfalo.

Descripción general del estudio

A todos los pacientes de 6 a 12 años enviados del servicio de clasificación a la consulta de neurología con probable diagnóstico de trastorno con déficit de atención e hiperactividad, se les realizó historia clínica, exploración física pediátrica y neurológica completa por un neurólogo para descartar problemas pediátricos o neurológicos asociados. Se hizo el diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en base a los criterios del DSM-IV-R. Se les invitó a los pacientes y

familiares a que participen en el estudio y aquellos que comprendieron el estudio se dio a firmar carta de consentimiento y asentimiento bajo información. Para el grupo de pacientes sanos, se dio la invitación a participar en hijos de trabajadores del Hospital Infantil de México Federico Gómez, y el procedimiento de selección fue el mismo, se va con el paciente al equipo de resonancia se le muestra para que se familiarice con él. En la siguiente cita, se realizó la resonancia magnética de 20 minutos de duración total. Si no se obtienen imágenes adecuadas por condiciones del paciente, o se tienen anomalías en la resonancia, se excluyó del estudio.

Se extrajeron las imágenes y se procesaron para realizar la gráfica de espectroscopía y obtuvimos los resultados.

Mediciones

Se realizó estudio de espectroscopía ^1H por resonancia magnética cerebral (H1-MRS) con equipo de RMN Phillips Achieva 1.5 Teslas de acuerdo a metodología descrita por Colla (con reconstrucción del área de interés y localización de la región a estudiar mediante univoxel de 2.4cm^3 en la región del estriado izquierdo). Se midieron las concentraciones de Cho, Cr, Glx y NAA a través de LCModel.

Variables demográficas

- **Edad:** Numérica discreta. Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente, expresada en meses.
- **Género:** Nominal dicotómica. Valores posibles masculino/ femenino.

Variable de estudio

- **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad:** Nominal dicotómica. Valores posibles presencia/ausencia. Es un diagnóstico clínico basado en los criterios del DSM-IV-R.

Variables de resultado

- Concentración de Glx (glutamato más glutamina): Numérica continua. Es el valor del pico de Glx en la espectroscopía, expresado en mMol

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de la población, con media, y desviación estándar para edad y coeficiente intelectual; proporciones para género y antecedente familiar de TDAH.

Para el análisis de diferencias se utilizó la U de Mann-Whitney al ser variables continuas o categóricas ordinales sin distribución normal.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por la comisión de ética, bioseguridad e investigación del hospital, con el Número de registro HIM-2009-054.

La resonancia magnética es un método que permite el estudio de regiones cerebrales con una alta resolución temporal y espacial, enteramente no invasiva; además utiliza campos magnéticos, por lo que es altamente seguro para las personas a las que se les realiza; además, la resonancia magnética funcional requiere que el paciente esté plenamente consciente y coopere, por lo que no se utilizará sedación en el estudio. Esto respeta el principio de no maleficencia.

A todos los pacientes que aceptaron participar de manera voluntaria en ambos grupos, se les realizó los mismos estudios, y se les dio la opción de conocer o no los resultados, con lo que se cumplen los principios de equidad y autonomía.

A los pacientes participantes de ambos grupos, se les realizó una consulta pediátrica y neurológica general. La resonancia magnética funcional no añadió riesgo anestésico. Sus principales efectos adversos son la incomodidad del estudio, la duración del mismo y el ruido que produce el equipo. Tomando en

cuenta que la resonancia magnética no se realiza de rutina, se considera un estudio de riesgo mayor al mínimo, por lo cual se solicitará consentimiento informado por escrito así como asentimiento por parte del paciente participante.

- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto.**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuro-conductual más común en niños y adolescentes. El objetivo subyacente en el presente estudio es aportar conocimiento sobre el comportamiento estriado izquierdo en los pacientes con TDAH comparado con pacientes sanos, que permita conocer más sobre la fisiopatología de la enfermedad y dar paso al desarrollo de estudios que permitan mejorar de manera dirigida la calidad de vida de los pacientes, esto apoya el principio de beneficencia.

- **Confidencialidad**

Los resultados serán analizados de manera grupal, no caso por caso, por lo que no se publicarán los resultados individuales sino el comportamiento de los grupos, y los datos obtenidos serán manejados con claves asignadas a cada paciente para fines de análisis.

Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento.

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio, ya valorados por neurología, se les invitó a participar en el estudio.

Se les presentó a ambos padres y al paciente(o a la persona que posea la patria potestad) una presentación de power point en donde se les explicó el objetivo del estudio, estudios a realizar, efectos adversos.

Se llevó a al paciente junto con sus padres a la sala donde se encuentra el equipo de resonancia magnética para que conociera el equipo donde se realizó el estudio.

- Forma de selección de los participantes.

I. Pacientes con trastorno por déficit de atención.

Una vez corroborado los criterios de inclusión al estudio, se les invitó a participar en el mismo, y se les explicó que en caso de no aceptar, no modificará el continuar recibiendo atención por parte de la consulta de neurología.

II. Pacientes sanos

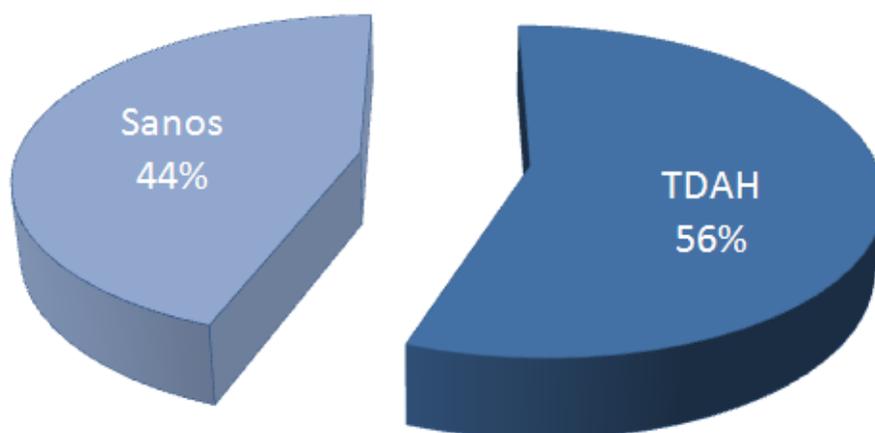
Se invitó a participar a los padres trabajadores del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se les explicó que obtendrán una consulta pediátrica general, neurológica, psiquiátrica, pruebas neuropsicológicas; se les explicó de forma verbal el procedimiento de la resonancia magnética, que no requiere anestesia. Así mismo, se les explicó la importancia que tiene su participación para ayudar a comprender más lo que sucede en el cerebro de los pacientes con trastorno por déficit de atención. En caso de quien decidió participar se pasó a firmar el consentimiento bajo información en caso de acceder a participar (ver carta de consentimiento bajo información). Se les dio a decidir a los padres si desean que se les entregue un informe escrito con los resultados de los estudios del paciente o no.

VII. Resultados

Estadística descriptiva de la muestra

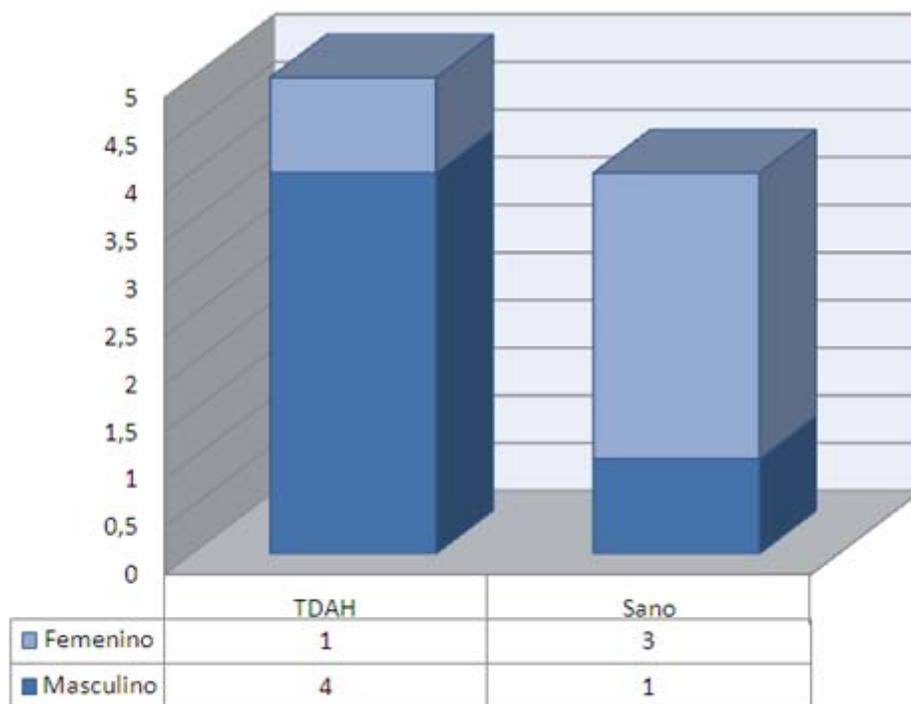
Se realizó el estudio de espectroscopía en 13 participantes escolares que aceptaron participar en el estudio. De estos no se obtuvieron gráficas con medición de neurometabolitos de forma adecuada del estriado izquierdo en 4 pacientes por falta de cooperación al paciente moverse y tener mal desarrollo de la gráfica con valores con confiables.

De los 9 pacientes a quienes se realizó la espectroscopía del estriado izquierdo 5 (56%) fueron pacientes con TDAH sin tratamiento previo, y 4 (44%) pacientes sanos (Gráfica 1). Todos fueron valorados por un neurólogo pediatra y se les realizaron pruebas psicométricas para corroborar o descartar el diagnóstico.



Gráfica 1. Relación de pacientes sanos vs TDAH.

El 55% (5) de los participantes fue de género masculino y 45% (4) femenino. No se encontraron diferencias en la distribución por género por grupo (Gráfica 2)



Prueba exacta de Fisher para diferencias en la distribución $p=0.190$

Gráfica 2. Diferencia de sexos de acuerdo a grupo de edad.

La media de edad en el grupo de pacientes con TDAH fue de 9.2 años (DE 1.9), comparado con 10.25 años (DE 1.7 años) de edad en el grupo de pacientes sanos, la diferencia entre grupos no fue significativa. La media de Coeficiente intelectual en el grupo de pacientes sanos fue de 96.8 (DE 3.11), y en el grupo de TDAH de 97.5 (DE 2.64), no hubo diferencias significativas entre los grupos en el CI (tabla 1).

Tabla 2. Edad media y coeficiente intelectual por grupo.

Grupo	Edad (años)^a		Coeficiente Intelectual^b	
	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>
TDAH	9.2	1.9	96.8	3.11
Sanos	10.25	1.7	97.5	2.64

^a Prueba U de Mann-Whitney con $p=0.413$

^b Prueba U de Mann-Whitney con $p=0.0.730$

El 100% (5) de los participantes con TDAH tenían antecedentes heredofamiliares de la enfermedad, comparado con 0% de los pacientes sanos.

Medición de los metabolitos por espectroscopía

a) Mediciones absolutas

La media de niveles de neurometabolitos (Tabla 3) de N-acetil-aspartato (NAA) tienen un valor de 5.87 (DE 1.96) para los pacientes con TDAH y de 6.49 (DE 1.15) encontrando un valor no estadísticamente significativo de los grupos. Los niveles de Glutamato más glutamina (Glx) tiene un valor de 0.67 (DE 0.17) en los pacientes con TDAH y de 1.54 (DE 0.69) el que se encuentra con un valor estadísticamente significativo entre ambos grupos. La media de Colina (Cho) fue de 3.24 (DE 1.19) para los pacientes de TDAH y de 3.59 (DE 1.26) para los pacientes sanos, con un valor no estadísticamente significativo para ambos grupos.

Tabla 3. Valores absolutos encontrados en la espectroscopía H1 del estriado izquierdo

Grupo	NAA ^a		Glx ^b		Cho ^c	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
TDAH	5.87	1.96	0.67	0.17	3.24	1.19
Sanos	6.49	1.15	1.54	0.69	3.59	1.26

^aDiferencia entre categorías por U de Mann-Whitney p=0.624

^bDiferencia entre categorías por U de Mann-Whitney p=0.014

^cDiferencia entre categorías por U de Mann-Whitney p=0.624

a) Mediciones relativas

La media de niveles de metabolitos relativos (metabolito/creatina (Cr)) (Tabla 4) de NAA/Cr tienen un valor de 2.27 (DE 0.34) para los pacientes con TDAH y de 2.49 (DE 0.74) encontrando un valor no estadísticamente significativo de ambos grupos. Los niveles de Glx/Cr tienen un valor de 0.37 (DE 0.21) en los pacientes con TDAH y de 0.54 (DE 0.29) el que se encuentra con un valor no estadísticamente significativo entre ambos grupos. La media de Cho/Cr fue de 1.23 (DE 0.21) para

los pacientes de TDAH y de 1.17 (DE 0.15) para los pacientes sanos, con un valor no estadísticamente significativo para ambos grupos.

Tabla 4. Valores relativos (metabolito/creatina) encontrados en la espectroscopía H1 del estriado izquierdo

Grupo	NAA/Cr ^a		Glx/Cr ^b		Cho/Cr ^c	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
TDAH	2.27	0.34	0.37	0.21	1.23	0.21
Sanos	2.49	0.74	0.54	0.29	1.17	0.15

^aDiferencia entre categorías por U de Mann-Whitney p=0.624

^bDiferencia entre categorías por U de Mann-Whitney p=0.462

^cDiferencia entre categorías por U de Mann-Whitney p=0.730

A continuación se muestra un ejemplo de espectroscopía en el estriado izquierdo, así como la colocación del Univoxel en el área deseada y el procesamiento de la gráfica para medición de neurometabolitos.

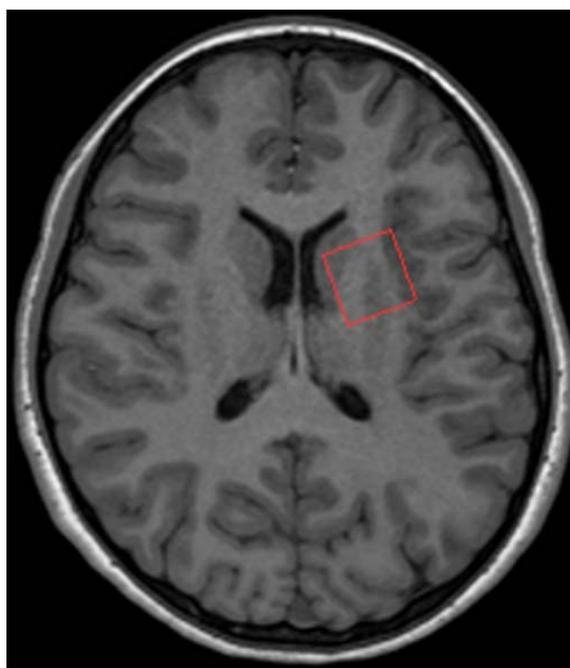


Imagen 1. Colocación del Univoxel en el estriado izquierdo.

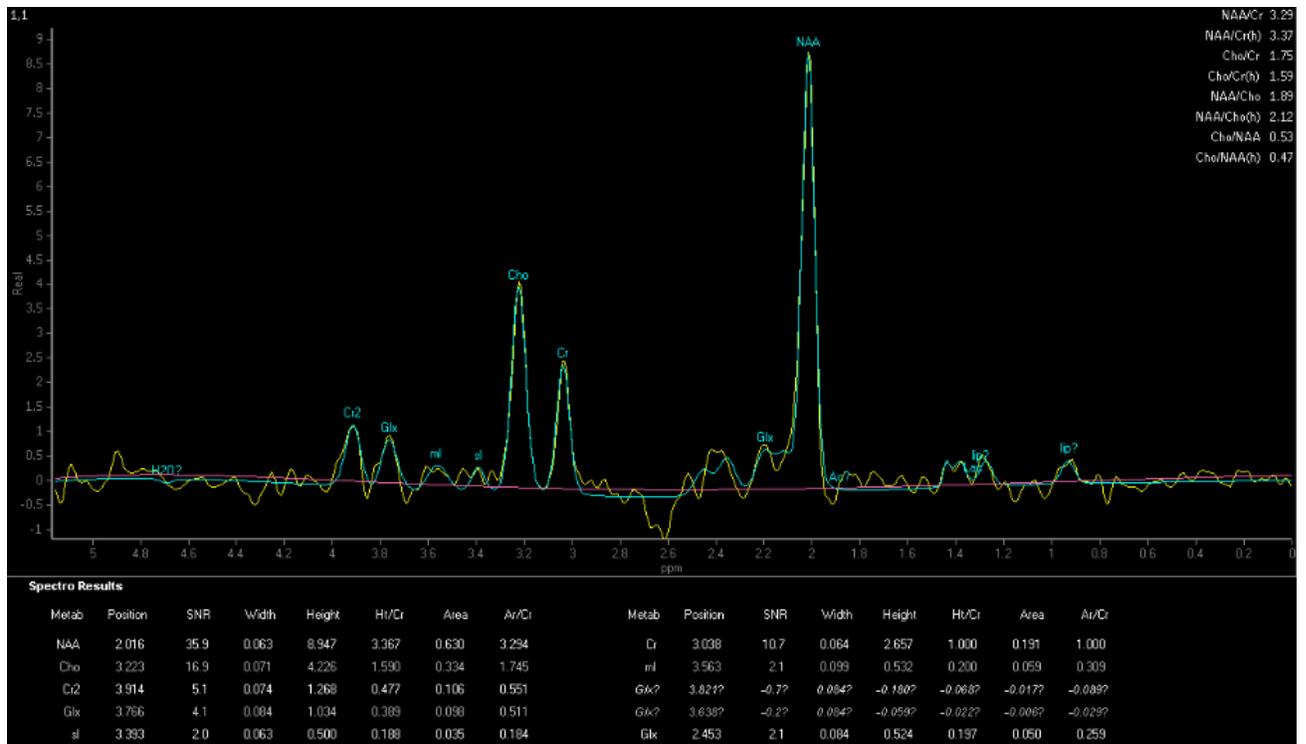


Imagen 2. Gráfica de espectroscopía con medición de los neurometabolitos del estriado izquierdo.

VIII. Discusión

El desarrollo de esta tesis tuvo como objetivo principal describir las diferencias de glutamato más glutamina (Glx) determinados por espectroscopía ^1H en el estriado izquierdo por medio de resonancia magnética, y valorar las diferencias de estos niveles en pacientes sanos con los pacientes con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) de edad similar.

Existen diversos estudios que se han realizado en niños, adolescentes y adultos en donde se reporta alteraciones en tres áreas cerebrales así como de volumen, en el cíngulo anterior, el estriado izquierdo y en el vermis cerebeloso. Por lo que este trabajo se enfoca en las diferencias de neurometabolitos en el estriado izquierdo de niños con TDAH comparado con niños sanos de edad similar, obteniendo resultados en donde se comprueba que existe diferencia significativa en los valores de Glutamato más glutamina (Glx) en pacientes con trastorno de déficit de atención obteniendo valores menores en estos pacientes comparado con sujetos sanos. Por lo que se apoya la teoría de la fisiopatología en donde por la interacción de la dopamina con el Glx en la región del estriado izquierdo está reducida por los bajos niveles de Glx produciendo de forma secundaria altos niveles de dopamina para estimular la producción de Glx, y estos niveles de dopamina en el circuito nigroestriatal son los causantes de los síntomas de hiperactividad y de inatención. Es importante mencionar que los tratamientos farmacológicos estimulantes tienen su actividad en el generar una inhibición neta de la neurotransmisión dopaminérgica en el estriado al actuar sobre los autorreceptores que lo regulan en asas que involucra la neurocorteza, y así disminuyendo los síntomas de TDAH.

Las limitaciones de este estudio que es sólo válido en el grupo de pacientes escolares, al no involucrar otro grupo de edad; así como el número de muestra, al ser un estudio piloto, requiriendo un mayor reclutamiento de participantes para obtener resultados más significativos; y finalmente que no se puede establecer una

direccionalidad específica entre lo que se encuentre en resonancia magnética y el TDAH al ser un estudio exploratorio.

Se hace énfasis que éste estudio es un estudio piloto, por lo que es necesario reclutar un número más grande de participantes en donde se pueda realizar análisis de acuerdo a sexo, subtipo de TDAH, comorbilidad, región y otros grupos de edad. Por lo que es importante dar continuidad a ésta línea de investigación al ser muy trascendental para el entendimiento y mejoría de la calidad de vida de los pacientes con Trastorno con Déficit de Atención e Hiperactividad.

IX. Apéndices

Apéndice 1

Criterios del DSM-IV para Trastorno por déficit de atención

Criterios de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, extraídos del DSM-IV2

A. (1) o (2):

(1) seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Desatención

(a) a menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades

(b) a menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas

(c) a menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente

(d) a menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones)

(e) a menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades

(f) a menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)

(g) a menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. Ej., juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)

(h) a menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes

(i) a menudo es descuidado en las actividades diarias

(2) seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad

- (a) a menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.
- (b) a menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
- (c) a menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud).
- (d) a menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
- (e) a menudo «está en marcha» o suele actuar como si tuviera un motor.
- (f) a menudo habla en exceso.

Impulsividad

- (g) a menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas
- (h) a menudo tiene dificultades para guardar turno
- (i) a menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. Ej., se entromete en conversaciones o juegos)

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.

C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. Ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).

D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. Ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

Códigos basados en el tipo:

F90.0 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado.

[314.01]: si se satisfacen los Criterios A1 y A2 durante los últimos 6 meses.

F90.8 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del déficit de atención [314.00]: si se satisface el Criterio A1, pero no el Criterio A2 durante los últimos 6 meses.

F90.0 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio hiperactivo-impulsivo [314.01]: si se satisface el Criterio A2, pero no el Criterio A1 durante los últimos 6 meses.

Nota de codificación. En el caso de sujetos (en especial adolescentes y adultos) que actualmente tengan síntomas que ya no cumplen todos los criterios, debe especificarse en «remisión parcial».

Apéndice 2

Carta de Consentimiento bajo información para los padres de los Pacientes con Trastorno por déficit de atención.

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Departamento de Neurología
Carta de Consentimiento Bajo Información
Pacientes con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

1. Identificadores.

Estudio: Diferencias en la concentración de glutamato en el estriado izquierdo en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, determinadas por espectroscopía 1H por resonancia magnética

2. Propósito del estudio

Lo(a) estamos invitando a permitir que su hijo(a) participe en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Departamento de Neurología de esta institución.

No se conoce a ciencia cierta qué es lo que hay de diferente en la actividad del cerebro de los pacientes con trastorno por déficit de atención, como su hijo. El estriado izquierdo es una parte del cerebro que interviene en el control de los impulsos y se cree está afectada en este grupo de pacientes. Es de vital importancia lograr entender que pasa a los pacientes con esta enfermedad, para en un futuro poder diseñar tratamientos más efectivos.

El estudio tiene como propósito comparar los niveles de sustancias cerebrales de un grupo de pacientes de 6 a 12 años de edad con trastorno por déficit de atención, con un grupo de niños de 6 a 12 años de edad sanos.

Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en este estudio por que se le acaba de hacer el diagnóstico de trastorno por déficit de atención, no ha recibido tratamiento

farmacológico, y es sano en el resto de los aspectos; por lo anterior pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que su hijo, 6 niños sanos, y 5 niños más con trastorno por déficit de atención serán invitados a participar e incluidos en este estudio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

3. Procedimientos de esta investigación.

En caso de aceptar participar, en la siguiente visita del estudio se realizara una resonancia magnética que se describe más adelante.

a. Estudio de resonancia magnética funcional

Se le realizará un estudio de resonancia magnética a su hijo(a). No le generará dolor a su hijo(a). Este estudio consiste en colocar a su hijo acostado sobre una mesa, que se mueve hasta que la cabeza de su hijo(a) quede dentro del equipo. Usted debe estar con él en la misma habitación. El equipo emite campos magnéticos, no radiación, por lo que no genera riesgo adicional. Se requiere que no tenga objetos metálicos en el cuerpo. La principal molestia es estar acostado sin moverse por ese periodo de tiempo, y el sonido que genera el equipo. Se requiere que se le coloquen tapones en los oídos por que genera ruido intermitente, que puede ser molesto. Primero se le realizará una secuencia de imágenes para ver la estructura de su cerebro, esta dura aproximadamente 5 minutos.

4. Posibles riesgos y molestias

La resonancia magnética es un estudio no invasivo, capta el campo magnético, por lo que no se somete a riesgo adicional a su hijo. Se necesita que el paciente esté despierto y alerta para poder responder la prueba durante el estudio, por lo que no se requiere anestesia. Las principales molestias del estudio son el ruido que genera el equipo mientras está funcionando, lo que se controla utilizando tapones

para los oídos; que el paciente tiene que permanecer quieto acostado mientras se realiza el estudio. A algunos pacientes el estar acostado en un espacio relativamente pequeño les puede generar mucha ansiedad, en caso de que al paciente le pase esto se suspenderá el estudio. Otra molestia es el tiempo del estudio, que es de 15 minutos más el tiempo que invierta en acudir al hospital y regresar a su casa.

Si usted llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y seguimiento necesario. Cualquier complicación será atendida por personal especializado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

5. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

No se recibirá un pago por su participación en este estudio. Recibirá viáticos de transporte para acudir a las citas de los estudios. Este estudio no implica gasto alguno para usted.

Si bien los beneficios directos para usted pudieran no existir, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en la comprensión de que es lo que pasa en el cerebro de los niños que padecen de trastorno por déficit de atención e hiperactividad; y, brindará información de gran utilidad para futuros estudios que permitan evaluar los tratamientos disponibles o nuevos tratamientos, que lleven a un mejor desempeño académico, social y familiar de los pacientes que padecen de la misma enfermedad que su hijo.

6. Participación o retiro

La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el Hospital Infantil de México Federico Gómez, ofreciendo los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica de la institución. Es decir, si usted no desea que su hijo(a) participe en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el hospital ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios de salud que reciba en el Hospital.

Si en un principio desea que su hijo(a) participe y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tenga como paciente del departamento de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Para los fines de esta investigación solo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

7. Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono, número de expediente y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios para así garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores y las personas involucradas en el cuidado de su salud del departamento de Neurología, sabrán que su hijo(a) está participando en el estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione o se obtenga de los estudios, a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir daño físico o si llegara a necesitar de cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencia, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestra base de datos.

8. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación, puede comunicarse de 9:00 a 16:00hrs de lunes a viernes con el Dr. Antonio Rizzoli Córdoba o el Dr. Manuel Enrique Soriano Aguilar quiénes son los médicos que realizarán los estudios, o el Dr. Rubén Espinoza Montero, quién es el responsable

del estudio, al teléfono 52-28-99-17 extensiones 1277 o 1540, en el Departamento de Neurología de este hospital.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse al servicio de urgencias de este hospital, o marcar al 52-28-99-17 y solicitar hablar con el neurólogo de guardia en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

9. Personal de contacto para dudas sobre los derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos o los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, pueden comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del Hospital Infantil de México, al teléfono 52-28-99-17, de 9 a 16:00hrs. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el edificio Federico Gómez, segundo piso en el área de la Dirección de Investigación, de este hospital, localizado en Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, C.P. 06720, México, DF.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del padre

Fecha

Les he explicado el estudio de investigación al participante y a sus padres y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Dr. Antonio Rizzoli Córdoba

Dr. Manuel Enrique Soriano Aguilar

Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/los padre(s) firmaron este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

Apéndice 3

Carta de Consentimiento informado

Para los padres de los pacientes sanos.

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Departamento de Neurología
Carta de Consentimiento Bajo Información
Pacientes sanos

1. Identificadores.

Estudio:

Diferencias en la concentración de glutamato en el estriado izquierdo en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, determinadas por espectroscopía 1H por resonancia magnética

2. Propósito del estudio

Lo(a) estamos invitando a permitir que su hijo(a) participe en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Departamento de Neurología de esta institución.

No se conoce a ciencia cierta qué es lo que hay de diferente en la actividad del cerebro de los pacientes con trastorno por déficit de atención, como su hijo. El estriado izquierdo es una parte del cerebro que interviene en el control de los impulsos y se cree está afectada en este grupo de pacientes. Es de vital importancia lograr entender que pasa a los pacientes con esta enfermedad, para en un futuro poder diseñar tratamientos más efectivos.

El estudio tiene como propósito comparar niveles de metabolitos cerebrales de un grupo de pacientes de 6 a 12 años de edad con trastorno por déficit de atención, con un grupo de niños de 6 a 12 años de edad sanos.

Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en este estudio por que se le acaba de hacer el diagnóstico de trastorno por déficit de atención, no ha recibido tratamiento farmacológico, y es sano en el resto de los aspectos; por lo anterior pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que su hijo, 6 niños sanos, y 5 niños más con trastorno por déficit de atención serán invitados a participar e incluidos en este estudio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

3. Procedimientos de esta investigación.

En caso de aceptar participar, en la siguiente visita del estudio se realizara una resonancia magnética que se describe más adelante.

b. Estudio de resonancia magnética funcional

Se le realizará un estudio de resonancia magnética a su hijo(a). No le generará dolor a su hijo(a). Este estudio consiste en colocar a su hijo acostado sobre una mesa, que se mueve hasta que la cabeza de su hijo(a) quede dentro del equipo. Usted debe estar con él en la misma habitación. El equipo emite campos magnéticos, no radiación, por lo que no genera riesgo adicional. Se requiere que no tenga objetos metálicos en el cuerpo. La principal molestia es estar acostado sin moverse por ese periodo de tiempo, y el sonido que genera el equipo. Se requiere que se le coloquen tapones en los oídos por que genera ruido intermitente, que puede ser molesto. Primero se le realizará una secuencia de imágenes para ver la estructura de su cerebro, esta dura aproximadamente 5 minutos.

4. Posibles riesgos y molestias

La resonancia magnética es un estudio no invasivo, capta el campo magnético, por lo que no se somete a riesgo adicional a su hijo. Se necesita que el paciente esté despierto y alerta para poder responder la prueba durante el estudio, por lo que no se requiere anestesia. Las principales molestias del estudio son el ruido que genera el equipo mientras está funcionando, lo que se controla utilizando tapones para los oídos; que el paciente tiene que permanecer quieto acostado mientras se realiza el estudio. A algunos pacientes el estar acostado en un espacio relativamente pequeño les puede generar mucha ansiedad, en caso de que al

paciente le pase esto se suspenderá el estudio. Otra molestia es el tiempo del estudio, que es de 15 minutos más el tiempo que invierta en acudir al hospital y regresar a su casa.

Si usted llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y seguimiento necesario. Cualquier complicación será atendida por personal especializado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

5. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

No se recibirá un pago por su participación en este estudio. Recibirá viáticos de transporte para acudir a las citas de los estudios. Este estudio no implica gasto alguno para usted.

Un posible beneficio directo de la participación de su hijo(a) en este estudio es que los resultados de las pruebas clínicas, y de imagen que realizaremos le proporcionarán información sobre el estado de salud de su hijo pudiera ser un beneficio para usted.

Si bien los beneficios directos para usted pudieran no existir, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en la comprensión de que es lo que pasa en el cerebro de los niños que padecen de trastorno por déficit de atención e hiperactividad; y, brindará información de gran utilidad para futuros estudios que permitan evaluar los tratamientos disponibles o nuevos tratamientos, que lleven a un mejor desempeño académico, social y familiar de los pacientes que padecen de la misma enfermedad que su hijo.

6. Participación o retiro

La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el Hospital Infantil de México Federico Gómez, ofreciendo los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica de la institución. Es decir, si usted no desea que su hijo(a) participe en el estudio, su decisión, no afectará su relación con

el hospital ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios de salud que reciba en el Hospital.

Si en un principio desea que su hijo(a) participe y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tenga como paciente del departamento de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Para los fines de esta investigación solo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

7. Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono, número de expediente y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores y las personas involucradas en el cuidado de su salud del departamento de Neurología, sabrán que su hijo(a) está participando en el estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione o se obtenga de los estudios, a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir daño físico o si llegara a necesitar de cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencia, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestra base de datos.

8. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación, puede comunicarse de 9:00 a 16:00hrs de lunes a viernes con el Dr. Antonio Rizzoli

Córdoba o el Dr. Manuel Enrique Soriano Aguilar quiénes son los médicos que realizarán los estudios, o el Dr. Rubén Espinoza Montero, quién es el responsable del estudio, al teléfono 52-28-99-17 extensiones 1277 o 1540, en el Departamento de Neurología de este hospital.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse al servicio de urgencias de este hospital, o marcar al 52-28-99-17 y solicitar hablar con el neurólogo de guardia en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

9. Personal de contacto para dudas sobre los derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos o los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, pueden comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del Hospital Infantil de México, al teléfono 52-28-99-17, de 9 a 16:00hrs. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el edificio Federico Gómez, segundo piso en el área de la Dirección de Investigación, de este hospital, localizado en Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, C.P. 06720, México, DF.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del padre

Fecha

Les he explicado el estudio de investigación al participante y a sus padres y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Dr. Antonio Rizzoli Córdoba

Dr. Manuel Enrique Soriano Aguilar

Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/los padre(s) firmaron este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo.

X. Bibliografía

1. Goldman LS, Genel M, et al. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1998; 279:1100–1107
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994
3. Barragán-Pérez E, et al. Primer consenso latinoamericano de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2007; 64:326-343.
4. Canino G, Shrout PE, et al. The DSM-IV rates of child and adolescent disorders in Puerto Rico: prevalence, correlates, service use, and the effects of impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:85–93
5. Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:1203–1211
6. Scahill L, Schwab-Stone M: Epidemiology of ADHD in schoolage children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9:541–555, vii
7. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942–8.
8. Simon V, Czobor P, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194:204-211.
9. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1036–1045
10. Newcorn JH, Halperin JM, et al. Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:137–146
11. Abikoff H, Jensen P, et al. Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30:349–359
12. Biederman J, Kwon A, et al. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6): 1083–9.
13. Ruíz-García M, et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Actualidades diagnósticas y terapéuticas. Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005;62:145-162.
14. Strine TW, et al. Emotional and behavioral difficulties and impairments in everyday functioning among children with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prev Chronic Dis*. 2006;3(2):A52.
15. Xiang H, et al. Nonfatal injuries among US children with disabling conditions. *Am J Public Health*. 2005;95(11):1970-5.
16. Leibson CL, et al. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2001; 285(1):60-6.

17. Mannuzza S, et al. Adult psychiatric status of hyperactive boys almost grown up. *Am J Psychiatry* 1998; 155:494–8.
18. Weiss G, et al. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 1985; 24: 211–20.
19. Biederman J, Faraone SV et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1792–8.
20. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 565–76.
21. Kessler RC, Adler L, et al. The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers. *J Occup Environ Med* 2005; 47: 565–72.
22. Babinski LM, Hartsough CS, Lambert NM. Childhood conduct problems, hyperactivity-impulsivity, and inattention as predictors of adult criminal activity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 347–55.
23. Pelham WE, Foster EM, Robb JA. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J PEdiatr Psychol*. 2007;32(6):711-27.
24. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory Medical Care Utilization Estimates for 2006. *National Health Statistics Reports* 2008;8.
25. deGraaf R, Kessler RC, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*; 65(12):835-42.
26. Faraone SV (2005): The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14:1-10.
27. Nigg, J. T., & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Developmental Psychopathology*, 17, 785–806.
28. Faraone, S. V., et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 57:1313–1323.
29. Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K. & Harrington, R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *British Journal of Psychiatry*. 1999; 174:105–111.
30. McMahon, R. C. Genetic etiology in the hyperactive child syndrome: a critical review. *American Journal of Orthopsychiatry* 1980;50:145–150.
31. Thapar, A., Langley, K., Asherson, P. & Gill, M. Gene–environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *British Journal of Psychiatry* 2007;190:1–3.
32. Schubiner H, Katragadda S. Overview of epidemiology, clinical features, genetics, neurobiology, and prognosis of adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Med State Art Rev* 2008;19:209–15.

33. Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J. & He, L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15:2276–2284.
34. Thapar A, et al. Advancer in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*. 2007;37_1681-1692.
35. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366(9481):237-248.
36. Sesack SR, Carr DB et al. Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 1003:36-52.
37. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:381–93.
38. Clark JB N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* 1998;20:271–276.
39. Boulanger Y, et al. Role of phospholipase A(2) on the variations of the choline signal intensity observed by 1H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases. *Brain Res Rev* 2000;33(2–3):380–389
40. Gujar SK. Agnetic resonance spectroscopy. 2005;25:217-226.
41. MacMaster FP, et al. Proton espectroscopy in medication-free pediatric attention-defficit/hyperacticity disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:184-187.
42. Moore CM, et al. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity dosirder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2006;163:316-318.
43. Carrey NJ, et al. Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:11-17.
44. Jin Z, et al. Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience letters* 2001; 315:45-48.
45. Colla M, et al. Cognitive MR spectroscopy of anterior cyngulate cortex in ADHD: Elevated choline signal correlates with slowed hit reaction times. *J Psychiatr Res*. 2008; 2008;42(7):587-595.
46. Ferreira et al. Differentiating attention-deficit/hyperacticity disorder inattentive and combined types: a (1)H-magnetic resonance spectroscopy study of fronto-striato-thalamic regions. *J Neural Transm*. 2009; 116(5):623-9.
47. Chavez B, Sopko MA Jr et al. An update on central nervous system stimulant formulations in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1084-95.
48. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):1033-1044.
49. Fagundes AO, Rezin GT, et al. Chronic administration of methylphenidate activates mitochondrial respiratory chain in brain of young rats. *Int J Dev Neurosci* 2007;25(1):47–51

50. Corman SL, Fedutes BA, Culley CM. Atomoxetine: The first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Health System Pharmacy*. 2004;61(22):2391-2399..
51. Overbeek, T. J. et al. Dissociable components of error processing: On the functional significance of the Pe Vis-à-vis the ERN/Ne. *Journal of Psychophysiology*, 2005,19(4), 319–329.
52. Registro diario de consultas otorgadas del Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez 2008.
53. Faraone SV, Spencer T, et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):24-29.
54. Brown RT, Amler RW, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005;115(6):e749-57.
55. Benner-Davis S, Heaton PC. Attention deficit hyperactivity disorder: controversies of diagnosis and safety of pharmacological and nonpharmacological treatment. *Curr Drug Saf*. 2007;2(1):33-42.
56. Bachmann M, Bachmann C, et al. Efficacy of psychiatric and psychotherapeutic interventions in children and adolescents with psychiatric disorders—a systematic evaluation of meta-analyses and reviews. Part II: ADHD and conduct disorders. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychoter*. 2008;36(5):321-33.