



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

“Diferencias en la concentración de neurometabolitos en la corteza dorsal anterior del cíngulo en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, determinadas por espectroscopía ^1H por resonancia magnética, comparadas con escolares sanos”.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

Dr. Armando Partida Gaytán

Tutores:

Dr. Saúl Garza Morales

Neurólogo Pediatra

Jefe del Departamento de Neurología Pediátrica HIMFG

Dr. Antonio Rizzoli Córdoba

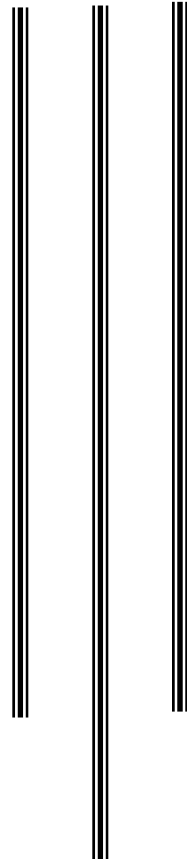
Neurólogo Pediatra

Investigador en Ciencias Médicas "A" HIMFG

Dr. Eduardo Flores Armas

Neuroradiólogo

Adscrito al servicio de Imaginología HIMFG



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.

HOJA DE AUTORIZACION

Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLOGICO

Dr. Saúl Garza Morales
Neurólogo Pediatra
Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica HIMFG

A Cielo, mi madre, fuente de la motivación y fortaleza que día a día me acompañan
en el camino de ser feliz.

A los niños que aún con su breve paso por el mundo, se dieron el tiempo de
enseñarme que uno puede reír sin importar nada.
Y que eso, ¡Sí importa!

A mi familia que siempre ha estado para mí, y han tenido fe en mi.

Al camino, y a la vida...

INDICE

I. Antecedentes.....	5
II. Justificación.....	12
III. Planteamiento del problema.....	13
IV. Pregunta de investigación.....	14
V. Hipótesis.....	14
VI. Material y Métodos.....	15
VII. Resultados.....	21
VIII. Discusión.....	24
IX. Apéndices.....	27
X. Bibliografía.....	40

I. ANTECEDENTES.-

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el padecimiento neuropsiquiátrico más común de la población pediátrica (Barragán 2007). Se define de acuerdo a criterios establecidos en el DSM-IV-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases IV-R) por la presencia de síntomas de inatención, impulsividad e hiperactividad (American Psychiatric Association 2000). El TDAH afecta de manera importante el entorno social, laboral y académico de los pacientes afectados e incrementa el riesgo de accidentes y farmacodependencias (Parris 2000).

La prevalencia en niños y adolescentes reportada en la literatura oscila entre 3-12% (Canino 2004) (Ford T 1999) (Scahill 2000), con una prevalencia conjunta global del 5.29% (IC 95% 5.01-5.56) (Polanczyk 2007). Así mismo de manera importante existe comorbilidad asociada al TDAH; Posner y colaboradores reportaron la presencia de comorbilidad en un 69.6% de los pacientes, con la siguiente distribución: trastorno oposicionista desafiante en 52.1%, trastorno de comunicación en 22.4%, y trastornos de ansiedad 14.5% (Posner, 2007). Otras series reportan ansiedad 8-30%, mala conducta 8-25%, trastorno oposicionista desafiante 45-64%, trastornos de afectividad 15-75%, tics 8-34%, manía/hipomanía 0-92%, problemas de aprendizaje/académicos 10-92% (Spencer 2000) (Higuera 2004). La identificación de estas comorbilidades afecta de manera directa el pronóstico, la decisión de tratamiento y seguimiento. (Spencer 2000). Así mismo los pacientes con TDAH y comorbilidad asociada obtienen puntuaciones más bajas en el C-GAS (Children's Global Assesment Scale) que pacientes con TDAH sin comorbilidad ($t=-5.25$, $p<0.001$), lo que se repercute en el desempeño académico, laboral y social de estos pacientes (Posner, 2007). 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 (Strine 2006). Un alto porcentaje de los padres de pacientes TDAH reportaron lesiones no fatales (4.5% vs. 2.5% para niños sanos) (Xiang 2005), de igual forma fue más

probable para los niños con TDAH tener lesiones mayores (59% vs. 49%), ingresos hospitalarios (26% vs. 18%), o admisiones a urgencias (81% vs. 74%) comparado con niños sin TDAH (Leibson 2001). El TDAH se considera un serio factor de riesgo para desarrollar comorbilidades psiquiátricas en la edad adulta, como el trastorno de personalidad antisocial, abuso de sustancias y trastornos afectivos (Manuzza 1998) (Weiss 1985) (Biederman 1993). La tasa de prevalencia del TDAH en la edad adulta se reporta en 2.5% (Simon V, 2009). Además, la persistencia del TDAH sin tratamiento, se ha correlacionado con un bajo nivel de ingresos; bajo nivel educativo, alta tasa de desempleo, tasas más altas de matrimonios improductivos, accidentes peatonales y de tránsito y criminalidad (Manuzza 1993) (Kessler 2005) (Babinski 1999).

Utilizando la prevalencia del 5%, en Estados Unidos (EUA) se estimó el costo anual de la enfermedad (TDAH) entre \$36 y \$52 millones de dólares en el año 2005 (Pelham 2007). Se otorgaron aproximadamente 7 millones de consultas por TDAH en EUA en 2006 (Schappert 2008). En un estudio de 10 países se proyectó que el TDAH se asoció con 143.8 millones de días de productividad perdidos por año (deGraaf 2007). Su alta prevalencia, la afectación mundial y su cronicidad, hicieron que el Center for Disease Control and Prevention (CDC) definiera al TDAH como un grave problema de salud pública desde el año 2002 (Faraone 2005). En nuestro país no existen estudios demográficos en la población abierta, datos no publicados estiman que el TDAH se ha incrementado considerablemente en los últimos años. En la década de los 50, uno de cada 10 mil niños presentaba este trastorno, y actualmente se estima que el 12% del total de la población está afectado por este trastorno. (Información no publicada - Facultad de Psicología de la UNAM).

La etiología de este trastorno no se conoce, sin embargo se han atribuido factores genéticos, ambientales y sociales. Las principales implicaciones fisiopatológicas encontradas al momento incluyen una disfunción generalizada de las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas del sistema nervioso central, con principal afección en los lóbulos frontales y parietales, así como afección del circuito frontoestriado (Bush 1999). Hasta el momento se han descrito diversas

teorías de los mecanismos por el cual este trastorno se expresa. Conforme se han hecho avances en las neurociencias, han surgido diversas herramientas que se han utilizado para mejorar el entendimiento de la neurofisiopatología de este trastorno.

En base a las principales manifestaciones clínicas se han estudiado de manera dirigida algunas regiones del cerebro involucradas en procesos de atención y el control de respuesta a estímulos. Entre ellas la corteza dorsal anterior del cíngulo (dACC), misma que yace en la superficie medial del lóbulo frontal y que mantiene estrecha conexión con la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), la corteza parietal, y el estriado. El cíngulo juega un papel esencial en el procesamiento cognitivo complejo, identificación de objetivos, selección e inhibición de respuestas ante estímulos, detección de errores, monitoreo de desempeño y motivación (Bush 2005). En pacientes adolescentes sanos se ha observado que cambios volumétricos identificados en esta región mediante resonancia magnética morfométrica se relacionan con el desempeño cognitivo (Casey 2007). La disfunción de dACC sería suficiente para explicar la mayor parte de las manifestaciones clínicas del TDAH.

Por esta razón la dACC ha sido objeto de diversos estudios. Dentro de los principales hallazgos se ha identificado mediante resonancia magnética funcional disminución de la activación de esta estructura al realizar tareas cognitivas que requieren de atención constante así como control de respuestas ante estímulos. (Bush 2008). En pacientes operados de cingulotomía anterior se han identificado tiempos de respuesta más lentos, así como aumento de respuestas de interferencia en la prueba de Stroop (Oshsner 2001). Así también Casey y colaboradores demostraron una correlación significativa en niños de 5-16 años, entre capacidad de atención medida con un paradigma de discriminación visual y el volumen de la corteza derecha del cíngulo anterior (desempeño más rápido y acertado en niños con volúmenes más grandes) (Casey 2007). Teniendo ya identificada una alteración funcional en esta estructura en pacientes con TDAH, nace el interés por

identificar cambios estructurales así como de composición bioquímica de esta región, en estos pacientes.

Mediante espectroscopía por resonancia magnética cerebral (H1-MRS) se pueden estudiar in vivo las concentraciones de diferentes neurometabolitos. En TDAH existen pocos estudios de H1-MRS, los neurometabolitos más comúnmente investigados son: N-acetil-aspartato y derivados N-acetilados (NAA), ácido γ -butírico/glutamina/glutamato (Glx), colina (Cho) y creatina/fofosfocreatina (Cr). Estos neurometabolitos tienen diferentes respuestas a diversas frecuencias, denominadas “chemical shifts” o desplazamiento químico, lo que hace que resuenen a frecuencias sutilmente diferentes, provocando una divergencia de un pico único de señal, a un espectro; la discriminación y cuantificación de los neurometabolitos se realiza en base a esta propiedad representada en tal espectro. Para NAA 2.01ppm, Cho 3.22ppm, Cr 3.04ppm, mioinositol 3.56-4.06ppm, Glx a 2.1-2.4ppm, lactato a 1.33ppm, agua 4.7ppm (Figura 1).

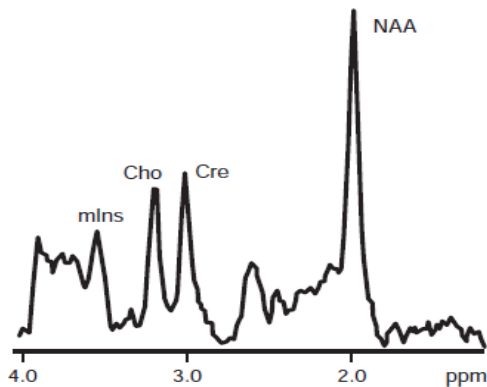


Figura 1.- Ejemplo de espectroscopía por resonancia magnética Tomado de Neuroreport 10, 3327-3331 (1999).

NAA es un aminoácido encontrado únicamente en las neuronas del sistema nervioso central, por lo que se utiliza como indicador de densidad neuronal. En este contexto debido a que la síntesis de N-acetil aspartato a partir de acetil-CoA y aspartato ocurre en la mitocondria a la misma tasa de producción de ATP y con impacto en el consumo de oxígeno las concentraciones de

NAA guardan relación con la eficiencia metabólica neuronal. La concentración de NAA es 1.5-15 μ M, la mayor parte intraneuronal. La concentración de NAA en la materia gris se ha descrito como igual o mayor a la que existe en la materia blanca. Diversos estudios han mostrado que la concentración NAA extracelular incrementa durante isquemia neuronal aguda. También se cree que es un marcador de mielinización y por lo tanto cambia conforme el desarrollo neuronal normal. Bothwell y colaboradores describieron que el NAA puede funcionar como osmolito

en eventos de hipo-osmolaridad in vitro (Bothwell 2001). La disminución de las concentraciones de NAA se observa en estados de enfermedad donde existe pérdida o reemplazo neuronal como en tumores, epilepsia, isquemia (no aguda). (Ross 2004) (Frangou 1996).

El pico de Cho a 3.22ppm incluye fosfolípidos solubles de membrana como fosforilcolina (Pcho), glicerofosfocolina (GPCho) y una minúscula parte a colina libre Pcho está involucrada en la síntesis de fosfolípidos de membrana insolubles, mientras que GPCho es un producto de la degradación de la membrana. La parte libre de colina corresponde a la síntesis del neurotransmisor acetilcolina, así como síntesis de membrana. Incrementos en Cho se asocian con un incremento en el recambio de la membrana, procesos de mielinización o inflamación observada en procesos desmielinizantes, así como en tumores cerebrales. El pico de Cho se cree refleja la densidad celular en general, (NAA neuronal específicamente) (Ross 2004).

El pico de Cr se refiere a la suma de creatina y fosfocreatina (Pcr). En campos magnéticos altos, estos dos pueden separarse. Cuando hay aporte insuficiente de energía derivada del ciclo de Krebs, el ATP se produce a partir de ADP en lugar de glucosa, utilizando una vía alterna que involucra el uso de fosfocreatina-creatina (Pcr-Cr), donde Pcr dona el grupo fósforo para convertirse en Cr y crear de ADP un ATP. En base a esto se asume que el pico de Cr refleja el uso de energía. Al igual que NAA, Cr también actúa como osmolito en condiciones de edema celular neuronal (Bothwell 2001). El pico de Cr se asume es relativamente constante en la mayor parte del cerebro, por lo que frecuentemente se utiliza como referencia interna. Cr se encuentra en mayores concentraciones en la materia gris que en la blanca (Ross 2004) (Bush 2005).

Glutamato es el aminoácido más abundante en el cerebro y es liberado por 90% de las neuronas excitatorias. Los picos de espectro de estas moléculas frecuentemente se agrupan como Glx debido a que es difícil separarlos utilizando los campos magnéticos convencionales. Elevaciones en Glx están asociadas con destrucción neuronal (Bush 2005).

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 se traducirían en disminución de NAA. Así también el tamaño neuronal promedio varía en individuos, con neuronas más grandes con mayor velocidad de conducción tendrán mayores concentraciones de NAA. Como NAA es un donador putativo de grupo acetilo en la mielinización, los incrementos en sus concentraciones pueden traducirse en aumento del grosor de mielina y éste a su vez es un predictor de velocidad de transmisión neuronal (Ross 2004). Diversos estudios han identificado correlación entre las concentraciones de NAA y el desempeño cognitivo (Jung 1999 a. b.).

Los cambios estructurales cerebrales identificados por volumetría de RM son poco sensibles y se correlacionan poco con la función cognitiva, comparado con los cambios descritos en H1-MRS, así como cambios funcionales en PET o fMRI. Esto se debe a que los cambios estructurales no siempre dependen de neuronas, sino también de componentes extracelulares de tejido glial que pueden no afectar la función neuronal. Por otro lado 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 (Jung 1999 b).

Los estudios realizados por H1-MRS se han llevado a cabo en distintas regiones cerebrales. Hesslinger y colaboradores estudiaron 10 pacientes adultos, 5 con TDAH y 5 controles sanos, reportó una depleción de NAA en la DLPFC izquierda, pero no en el estriado en pacientes con TDAH (Hesslinger 2001). Jin y colaboradores describieron relaciones NAA/Cr menores en el globo pálido de adolescentes masculinos con TDAH, que no cambiaron tras 1 dosis de metilfenidato (Jin 2001). Carrey y colaboradores en un estudio piloto de 14 sujetos con TDAH que recibieron distintos tratamientos reportaron disminución del glutamato en el estriado, pero no cambios en las concentraciones de NAA, Cr ni Cho (Carrey 2003). MacMaster y colaboradores reportaron glutamato elevado (pero

no NAA, Cr ni Cho) en la corteza prefrontal medial derecha y en el estriado izquierdo en 9 niños y adolescentes con TDAH (MacMaster 2003). Yeo y colaboradores compararon los valores de los neurometabolitos en la corteza prefrontal dorso lateral (DLPFC) bilateral en 23 pacientes pediátricos con TDAH y en 24 controles sanos, y no encontró diferencias en los neurometabolitos, pero reportó niveles bajos de NAA en niñas con TDAH, sugiriendo diferencias en la composición química entre hombres y mujeres con el trastorno (Yeo 2003). Sin embargo estos estudios fueron llevados a cabo con pocos pacientes, diferentes grupos etarios, utilizaron diferentes regiones de interés, con distintas técnicas de análisis, y en sus pacientes con TDAH estudiados se incluyeron algunos con otras comorbilidades, resultando en información heterogénea, no comparable, haciendo entonces difícil la identificación de una teoría que intente explicar las alteraciones neuroquímicas específicas en el TDAH.

Sabiendo entonces que la disfunción del dACC por sí misma explica los síntomas cardinales de inatención, hiperactividad e impulsividad del TDAH, es de central importancia definir si existen cambios significativos en la neurobioquímica de esta estructura en pacientes con TDAH comparados con sujetos sanos.

Existen pocos estudios de H1-MRS cerebral que hayan medido concentraciones de neurometabolitos específicamente en la dACC en pacientes con TDAH. Colla y colaboradores estudiaron 15 pacientes adultos con TDAH y 10 controles saludables pareados para edad, sexo y nivel educativo. Mediante (H1-MRS) y CPT-IP (continuos performance task – identical pairs) encontraron niveles de Cho significativamente incrementados en la dACC en pacientes con TDAH comparado con los pacientes control ($F=1,23=4.37$, $p=0.048$). Mediante análisis de subgrupos de los niveles de Cho en la dACC izquierda y derecha (basándose en 55 voxels en lado derecho y 52 voxels en lado izquierdo de dACC) confirmaron los niveles incrementados de Cho en pacientes con TDAH de manera bilateral (dACC derecha $F1,22=4.85$, $p=0.04$; dACC izquierda $F1,22=4.2$, $p=0.053$). Así también reportaron tiempos de reacción significativamente más lentos en el grupo de TDAH comparado con el control (tiempo de reacción (hits) $F1,23=16.1$, $p=0.0006$; tiempo

de reacción (alarmas falsas) $F_{1,23}=6.3$, $p=0.02$) Además se identificó una alta correlación entre el tiempo de reacción (hits) en CPT-IP con el incremento de señal de Cho en dACC y de manera importante, con análisis dentro de subgrupos de pacientes y de controles sanos confirmaron los hallazgos (pacientes: $R=0.59$, $F_{1,13}=7.04$, $p=0.02$; controles: $R=0.58$, $F_{1,8}=4.0$, $p=0.08$), y correlación entre el tiempo de reacción (alarmas falsas) y la señal de Cho en dACC (pacientes: $R=0.36$, $F_{1,13}=1.89$, $p=0.19$, controles: $R=0.36$, $F_{1,8}=1.18$, $p=0.031$). Sugiriendo que la disfunción del dACC es una característica principal de la fisiopatología del TDAH (Colla 2007). Por otra parte, Perlov y colaboradores estudiaron el cíngulo anterior de 28 adultos con TDAH comparados con 28 controles sanos pareados, y encontraron una reducción significativa de la proporción combinada glutamato/glutamina con respecto a creatina, en la región anterior derecha de la corteza del cíngulo (1.68 ± 0.46 vs 1.99 ± 0.56) ($F=6.65$; $p=0.013$). (Perlov 2007).

II. JUSTIFICACIÓN.-

Dado el status epidemiológico que ocupa el TDAH, el impacto que tiene en la vida de los pacientes, en la sociedad y el escaso conocimiento con respecto a la fisiopatología del mismo, es imperativo para la medicina moderna mejorar el entendimiento de las bases científicas de las cuales resulta este trastorno. Basado en la evidencia existente hasta el momento, el propósito de este trabajo es encontrar diferencias en la composición neurobioquímica de una región específica del cerebro en pacientes con TDAH que se ha documentado como una de las protagonistas en la neurofisiopatología del trastorno.

III. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA Y FORMULACIÓN DE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.-

Los síntomas principales del TDAH se basan en la inatención, hiperactividad e impulsividad. Resalta entonces el interés por estudiar las estructuras implicadas en el control del enfoque de la atención y la selección de la mejor respuesta ante un estímulo (hiperactividad e impulsividad). Bush y colaboradores en 1999 describieron mediante resonancia magnética funcional y estudios psicométricos de interferencia, las principales estructuras involucradas en este proceso. Demostraron que la corteza dorsal cognitiva del cíngulo anterior (dACC) es donde se realizan normalmente estas funciones. Este grupo de investigadores comparó mediante el mismo método a adultos con TDAH y controles sanos pareados, e identificó ausencia total de activación funcional de la corteza cognitiva del cíngulo anterior durante las fases de interferencia de un estudio psicométrico, conocido como “The Counting Stroop” en los pacientes con TDAH (Bush 1999). Documentando la presencia de diferencias en esta región entre pacientes sanos y pacientes con TDAH.

Por lo que la identificación y descripción de las alteraciones estructurales, funcionales y bioquímicas de la corteza dorsal cognitiva del cíngulo anterior en pacientes con TDAH, comparados con pacientes sanos juega un papel central para lograr un mejor entendimiento de la fisiopatología del TDAH, probablemente ayude dar un sustento orgánico del trastorno, así como abrir nuevos campos de investigación a futuro.

Con este enfoque, el presente estudio pretende explorar diferencias en las concentraciones de los principales neurometabolitos (NAA, Cho, Cr, Glx) específicamente en la corteza dorsal anterior del cíngulo en escolares con TDAH comparados escolares sanos, con la finalidad de identificar y jerarquizar el rol que ésta estructura desempeña dentro de la neurofisiopatología del trastorno.

Por lo que nace la pregunta de investigación: ¿Es diferente la concentración de neurometabolitos identificables por H1-MRS (NAA, Cho, Cr, Glx) en la corteza dorsal anterior del cíngulo en pacientes escolares con TDAH, comparados con pacientes escolares sanos?

Objetivo general –

Describir las diferencias de concentraciones de los neurometabolitos (Cr, NAA, Cho, Glx) en la corteza dorsal anterior del cíngulo por espectroscopía 1H (H1-MRS) en pacientes escolares con TDAH comparado con grupo de escolares sanos.

IV. HIPÓTESIS.-

Hipótesis general –

Existen diferencias en la concentración de neurometabolitos en la corteza dorsal anterior del cíngulo por espectroscopía 1H por resonancia magnética cerebral en pacientes con TDAH comparado con pacientes sanos.

Hipótesis específica –

La media de la concentración de colina (Cho) determinada por espectroscopía 1H por resonancia magnética en el grupo de escolares con TDAH será >10% comparado con el grupo de escolares sanos. De acuerdo al meta-análisis de Perlov y colaboradores existe una diferencia significativa con mayor concentración en relación a compuestos de Cho/Cr en esta región en adultos con TDAH comparados con adultos sanos (Perlov 2008).

V. MATERIAL Y MÉTODOS.-

Tipo de estudio –

Estudio descriptivo transversal analítico.

Pacientes -

Criterios de inclusión – escolares de 6 a 12 años de edad con diagnóstico de TDAH por criterios de DSM-IV documentado por KID-SADS, con Coeficiente Intelectual (CI) mayor o igual a 80 determinado por Weschler Intelligence Scale for Children (WISC) quienes acepten participar en el estudio, obteniendo consentimiento informado de los padres y asentimiento bajo información de los pacientes, así mismo mediante la evaluación de comprensión del estudio evaluado por MacArthur Competence Assessment Tool-Treatment (MACCAT).

Criterios de exclusión –

- Cualquier paciente con diagnóstico psiquiátrico correspondiente al eje 1 que no sea TDAH, con excepción del trastorno de conducta tipo opositorista desafiante.
- La presencia de alguna contraindicación para realizar la espectroscopia por resonancia magnética H-1.
- La presencia de cualquier déficit neurológico, crisis convulsivas o la presencia de tics.
- d) Tratamiento previo a dosis adecuadas de metilfenidato.

Casos – consistieron en pacientes que acudieron a la consulta externa de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud, Secretaría de Salud (HIMFG) en el período comprendido entre agosto y diciembre del 2009 por diagnóstico de TDAH y cumplieron con los criterios de inclusión.

Controles – hijos de empleados del HIMFG que aceptaron participar en el estudio y cumplieron con los criterios de inclusión.

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 pediatra para descartar problemas pediátricos o neurológicos asociados. Se realizó el diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en base a los criterios del DSM-IV-R. Posteriormente se les realizó una entrevista psiquiátrica (KIDI-SADS) para descartar comorbilidad psiquiátrica (excepto trastorno oposicionista desafiante). En una tercera visita a los pacientes se les aplicó la prueba WISC. A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les invitó a participar en el estudio, se les realizó una evaluación con la herramienta MacCAT con respecto al protocolo de estudio, y aquellos pacientes y familiares de los mismos que comprendieron el estudio se les dio a firmar carta de consentimiento y asentimiento informado. Para el grupo de pacientes sanos, se realizó la invitación de participación a hijos de empleados del HIMFG.

Mediciones – Se realizó espectroscopía ¹H por resonancia magnética cerebral (H1-MRS) con equipo de RMN Phillips Achieva 1.5 Teslas de acuerdo a metodología descrita por Colla (Colla 2008). Se realizó reconstrucción del área de interés y localización de la región a estudiar mediante univoxel de 2.4cm³ en la región dorsal izquierda del cíngulo anterior). Se midieron las concentraciones de Cho, Cr, Glx y NAA y se obtuvieron los valores absolutos y relativos en un cociente metabolito/Cr.

Variables.-

Variables demográficas

- Edad: Numérica discreta. Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente, expresada en años.
- 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 colina (Cho): Numérica continua. Es el valor del pico de Cho en la espectroscopia, expresado en unidades arbitrarias.
- Concentración de n-acetil aspartato (NAA): Numérica continua. Es el valor del pico de NA en la espectroscopia, expresado en unidades arbitrarias.
- Concentración de glutamato y glutamina (Glx): Numérica continua. Es el valor del pico de Glx en la espectroscopia, expresado en unidades arbitrarias.

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo de la investigación.

La resonancia magnética (RM) y la espectroscopia H1 por RM (H1-MRS) 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. Esto respeta el principio de no maleficencia. 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.

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

A los pacientes participantes de ambos grupos, se les realizó una consulta pediátrica y neurológica general.

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. Los medicamentos estimulantes son un tratamiento efectivo (Ford 2003). Pero no se ha establecido su mecanismo de acción preciso. El objetivo subyacente en el presente estudio es aportar conocimiento sobre el rol del cíngulo dorsal anterior en los pacientes con

TDAH, 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 fueron 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 fueron manejados con claves asignadas a cada paciente para fines de análisis.

Condiciones en las cuales se solicitó el consentimiento.

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio, y posterior a valoración por Neurología, Psiquiatría y Psicología se les invitó a participar en el estudio.

Se les mostró a ambos padres y al sujeto participante una presentación digital (ver archivo anexo MacCAT-TDAH) donde se explicó el objetivo del estudio, los estudios a realizar, así como los posibles efectos adversos.

Se aplicó un cuestionario tipo MacCAT para constatar que los tutores y el paciente entendieron el estudio (Ver Apéndice 2).

En todos los casos el número de aciertos del cuestionario MacCAT fue superior a 90%, por lo que los 13 participantes que se lograron reclutar se incluyeron en el protocolo.

Forma de selección de los participantes.

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 se modificaría la atención por parte de la consulta de neurología.

Pacientes sanos

Se invitó a participar a hijos de empleados del HIMFG, se les explicó que obtendrían una consulta pediátrica general, neurológica, psiquiátrica, pruebas neuropsicológicas; y de forma verbal se les describió el procedimiento de la resonancia magnética, y se les especificó que no requería de anestesia. Así mismo, se les enfatizó en la importancia de su participación para ayudar a comprender más lo que sucede en el cerebro de los pacientes con trastorno por déficit de atención.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

Dado que la muestra estudiada fue pequeña, los valores de los resultados no mostraron una distribución normal, por lo que se realizó análisis de diferencias entre categorías mediante prueba U de Mann-Whitney utilizando SPSS Statistics V 17.0.

VI. RESULTADOS -

Estadística descriptiva de la muestra

Un total de 13 participantes se incluyeron en el estudio. No fue posible realizar H1-MRS en 5 de ellos por falta de cooperación (interrupción del estudio por movimiento) y/o resultados no adecuados en el postprocesamiento.

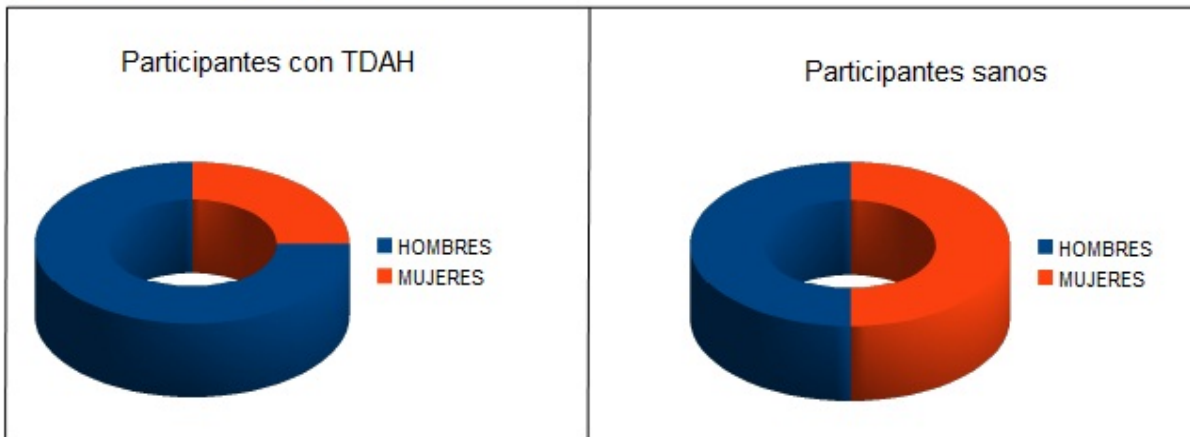
De los 8 pacientes a quienes se les realizó H1-MRS de la corteza del cíngulo anterior; 4 (50%) fueron pacientes con TDAH y 4 (50%) correspondieron a pacientes sanos. El 100% (4) de los participantes con TDAH tenían antecedentes heredofamiliares de la enfermedad, comparado con el 0% de los pacientes sanos.

El 62.5% (5) de los participantes fue género masculino y 37.5% (3) femenino. Tres de 4 participantes con TDAH correspondieron al género masculino (75%), para el caso de los participantes sanos la distribución fue de 2 hombres y 2 mujeres (50%). (Tabla 1) y (Figura 2).

Tabla 1. Distribución por grupo y género de los participantes.

Grupo	Género		Total
	Masculino	Femenino	
TDAH	3	1	4
SANOS	2	2	4
Total	5	3	8

Figura 2. Distribución por grupo y género de los participantes.



La media de edad en el grupo de pacientes con TDAH fue de 9.0 años (DE±2.16), comparado con 9.5 años (DE±1.29) de edad en el grupo de pacientes sanos, la diferencia entre grupos no fue significativa (Tabla 2).

La media de Coeficiente Intelectual (CI) en el grupo de pacientes sanos fue de 97.16 (DE 3.81) y en el grupo de TDAH de 105 (DE 3.5), no hubo diferencias significativas entre los grupos en el CI (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias de edad y coeficiente intelectual entre grupos.

Grupo	Edad (años) ^a		Coeficiente intelectual ^b	
	Media	DE	Media	DE
TDAH	9	2.16	105	3.5
SANOS	9.5	1.29	101.2	8.5

^a Prueba U de Mann-Whitney p=0.686

^b Prueba U de Mann-Whitney p=0.686

Hallazgos de espectroscopía ¹H por resonancia magnética.

Mediciones absolutas

Las medias de concentración de los neurometabolitos analizados expresadas en unidades arbitrarias se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Valores absolutos expresados en unidades arbitrarias encontrados en la espectroscopía ¹H por resonancia magnética del cíngulo dorsal anterior izquierdo.

Grupo	NAA ^a		Glx ^b		Cho ^c	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
TDAH	3.11	0.54	0.31	0.08	1.52	0.23
SANOS	2.13	0.34	0.39	0.21	1.77	1.54

^a Diferencia entre categorías por prueba U de Mann-Whitney p=0.021

^b Diferencia entre categorías por prueba U de Mann-Whitney p=1.00

^c Diferencia entre categorías por prueba U de Mann-Whitney p=0.564

En la medición absoluta se encontró diferencia estadísticamente significativa con respecto a la media de concentración de NAA. Para el grupo de participantes con TDAH se obtuvo una media de 3.11 (DE±0.54), comparada con los

participantes sanos con una media de 2.13 (DE±0.34) con diferencia significativa entre grupos ($p=0.021$). Se realizó prueba Z de Kolmogorov-Smirnov para contrastar la hipótesis nula (ambas muestras fueran provenientes de un misma población [$H_0 u_1=u_2$]) mediante diferencias de frecuencias relativas acumuladas obteniendo ($Z=1.414$) ($p=0.037$) (Tabla 3.1 y figura 3). Para Glx y Cho no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Figura 3.- Diferencias entre grupos de concentración de NAA determinada mediante 1H-MRS.

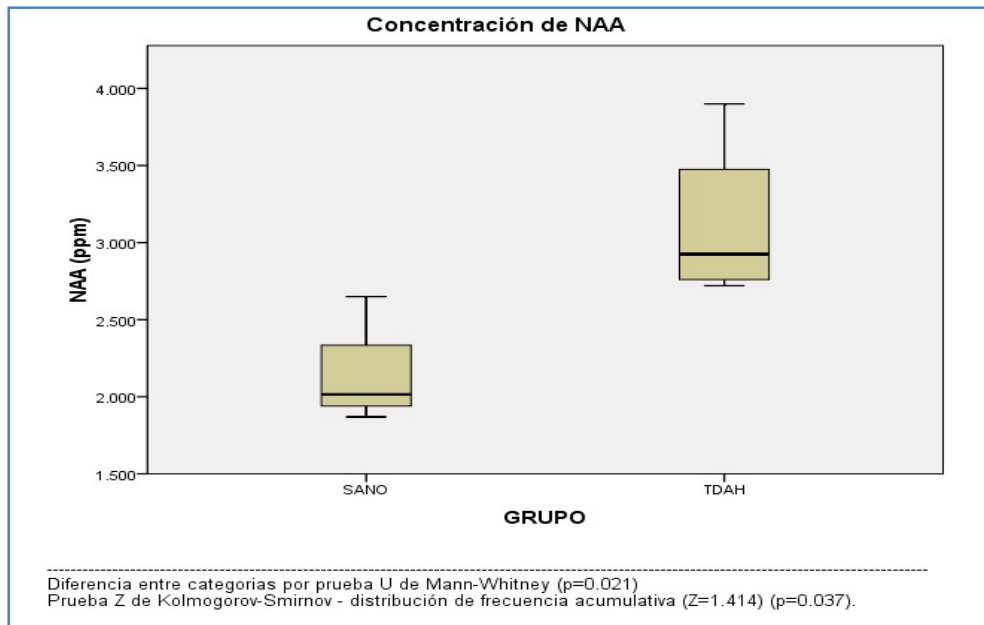


Tabla 3.1 Prueba Z de Kolmogorov-Smirnov (K-S) (distribución de frecuencia acumulativa)

	NAA	GLX	CHO	NAA/Cr	Glx/Cr	Cho/Cr
Kolmogorov-Smirnov Z	1.414	0.354	0.707	0.707	0.354	0.707
Significancia estadística asintótica (2-colas)	0.037	1.000	0.699	0.699	1.000	0.699

Mediciones relativas (cocientes metabólicos).

Las medias de las relaciones (NAA/Cr, Glx/Cr y Cho/Cr) se expresan en la Tabla 4. Para estas determinaciones el análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4. Valores relativos (metabolito/Creatina) encontrados mediante espectroscopia 1H por resonancia magnética del cíngulo dorsal anterior izquierdo.

Grupo	NAA/Cr ^a		Glx/Cr ^b		Cho/Cr ^c	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
TDAH	2.67	1.05	0.18	0.03	1.10	0.29
SANOS	2.24	0.23	0.18	0.03	1.25	0.11

^a Diferencia entre categorías por prueba U de Mann-Whitney p=0.886

^b Diferencia entre categorías por prueba U de Mann-Whitney p=1.00

^c Diferencia entre categorías por prueba U de Mann-Whitney p=0.386

VII. DISCUSIÓN.-

Dado el rol central que juega el cíngulo en el procesamiento cognitivo complejo, la identificación de objetivos, la selección e inhibición de respuestas ante estímulos, la detección de errores, el monitoreo de desempeño y la motivación, actualmente es una de las estructuras cerebrales más estudiadas con el fin de incrementar el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos que resultan en TDAH e idealmente identificar los sustratos orgánicos implicados.

En 1999 Bush y colaboradores, compararon adultos sanos vs adultos con TDAH mediante resonancia magnética funcional durante la aplicación de pruebas de transferencia y contra-transferencia (Counting Stroop) y encontraron que los sujetos con TDAH no logran ninguna activación del cíngulo durante la prueba ($p=1.65 \times 10^{-6}$), sugiriendo una hipofunción de esta estructura (Bush 1999). Posteriormente en el 2008, el mismo grupo realizó un estudio similar en pacientes

adultos con TDAH, formando 2 grupos y dando tratamiento con metilfenidato a un grupo y placebo a otro. Se les realizó resonancia magnética funcional durante la aplicación del test (MSIT) al inicio y 6 semanas posteriores a tratamiento. En sus resultados encontraron que el tratamiento con metilfenidato incrementa la activación del cíngulo de manera significativa, y que este incremento se relaciona con mejoría clínica (Bush 2008).

El presente estudio encontró diferencias significativas en la media de concentración de NAA en la corteza dorsal anterior izquierda del cíngulo de sujetos con TDAH, comparadas con sujetos sanos mediante U de Mann-Whitney ($p=0.021$), así mismo se realizó prueba de Smirnov-Kolmogorov rechazando la hipótesis nula de similitud entre grupos ($Z=1.414$) ($p=0.037$). El tamaño del efecto calculado (con respecto al grupo) mediante d de Cohen fue de 2.17 en un análisis post-hoc con un poder de 86.7% y un alfa de 5% a 2 colas.

Dado que el NAA es un aminoácido presente casi exclusivamente en neuronas se considera como un indicador de densidad y viabilidad neuronal, así como reflejo de la eficiencia metabólica de las neuronas ya que es producido a la misma tasa que el ATP.

La elevación de NAA sugiere que existe una mayor densidad neuronal, mayor mielinización o una mayor tasa metabólica en esta región. Los estudios de resonancia magnética funcional realizados en este grupo de pacientes orientan hacia una hipofunción relativa del cíngulo, haciendo poco probable que el incremento en NAA sea secundario a una tasa metabólica incrementada.

Asumiendo que existe una mayor densidad neuronal en esta región, y sabiendo que la activación de esta región es deficiente en los pacientes con TDAH, es muy probable que exista una alteración en la red de conexiones y/o en los mecanismos de activación y señalización celular.

Por otro lado diversos estudios han reportado un incremento en el cociente Cho/cr en esta misma región, siendo indicadores de la probable existencia de una alteración en el recambio de membrana celular y/o mielinización.

Los resultados del presente estudio se agregan a la creciente evidencia de que existen alteraciones estructurales, bioquímicas y funcionales en el cíngulo de los pacientes con TDAH.

VIII. LIMITACIONES.-

Los resultados encontrados en el presente estudio sólo son aplicables al grupo etario del cual se obtuvieron. Debido al pequeño tamaño de la muestra no fue posible realizar análisis por subgrupos para identificar diferencias entre subtipos de TDAH, género, edad. Así mismo aunque los resultados descritos son estadísticamente significativos, no es posible realizar conclusiones concretas con respecto a esta información. Por la naturaleza del estudio no es posible determinar direccionalidad ni causalidad de los resultados descritos.

IX. Apéndice 1 - Criterios del DSM-IV-TR 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



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

Preguntas de evaluación MacCAT del estudio
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Departamento de Neurología
Evaluación de la presentación MacCAT

Estudio: Diferencias en la concentración de neurometabolitos en la corteza dorsal anterior del cíngulo en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, determinadas por espectroscopía 1H por resonancia magnética, comparadas con escolares sanos

Registro del comité de investigación:

Su hijo(a) cumple con los criterios para participar en este estudio. Acabamos de mostrarle una presentación donde se presentaron los puntos más relevantes del estudio. El único objetivo de las siguientes preguntas es permitirnos conocer su comprensión del estudio. Le pedimos que las lea con atención y conteste marcando la opción que considere más adecuada, si le surge alguna pregunta no dude en hacerla.

1. El trastorno por déficit de atención es:
 - a. Un problema de falta de educación por parte de los padres
 - b. Una enfermedad frecuente y seria en los niños
 - c. Una enfermedad en la que sabemos muy bien que pasa
 - d. Una enfermedad para la que no hay tratamiento
 - e. No entendí la pregunta o no sé la respuesta.
2. El objetivo de este estudio es:
 - a. Probar un nuevo tratamiento para la enfermedad
 - b. Ver si la enfermedad realmente existe
 - c. Entender más que pasa en la enfermedad
 - d. No entendí la pregunta o no sé la respuesta
3. La resonancia magnética es un estudio:
 - a. Que genera radiación,
 - b. Que se considera peligroso
 - c. Que no es invasivo
 - d. No sé la respuesta
4. Marque los principales efectos adversos del estudio de resonancia magnética son:
 - a. Dolor durante el estudio
 - b. El ruido que genera
 - c. Tener que estar quieto
 - d. No tiene ninguno
 - e. Que requiere anestesia
 - f. No entendí la pregunta
5. La prueba MSIT consiste en:
 - a. Estar acostado sin moverse un rato
 - b. Medir sustancias en el cerebro
 - c. Ver la actividad eléctrica del cerebro
 - d. Encontrar que número es diferente
 - e. No entendí la pregunta o no sé
6. Marque que se le hará al participante el día de la resonancia magnética:
 - a. Colocar tapones en los oídos
 - b. Debe entrar solo al estudio
 - c. Se le coloca un casco en la cabeza
 - d. Se da un piquete para suero
 - e. Se amarrará para que no se mueva
 - f. No sé la respuesta
7. Si el participante se mueve durante el estudio:
 - a. Habrá que repetirlo
 - b. Lo tendrá que pagar usted
 - c. Se le dará anestesia
 - d. No hay ningún problema
 - e. No sé la respuesta
8. En cuanto a los resultados del estudio:
 - a. Serán publicados con el nombre del paciente
 - b. Se le darán a usted obligatoriamente
 - c. Se le darán si usted quiere conocerlos
 - d. No se le darán a conocer a usted
 - e. No entendí la pregunta o no sé la respuesta
9. En cuanto a los costos de los estudios:
 - a. Usted los tendrá que pagar completamente
 - b. Si no sale el estudio se le cobrará
 - c. Se le pagará a usted por participar
 - d. No le generará a usted ningún costo
 - e. No entendí la pregunta o no sé la respuesta

Apéndice 3



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
 FEDERICO GÓMEZ
 Instituto Nacional de Salud

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 neurometabolitos en la corteza dorsal anterior del cíngulo en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, determinadas por espectroscopía 1H por resonancia magnética, comparadas con escolares sanos.

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. Armando Partida Gaytán quienes son los médicos que realizarán los estudios, o el Dr. Eduardo Barragán Pérez, 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. Armando Partida Gaytán

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 4



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
 FEDERICO GÓMEZ
 Instituto Nacional de Salud

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 neurometabolitos en la corteza dorsal anterior del cíngulo en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, determinadas por espectroscopía 1H por resonancia magnética, comparadas con escolares sanos.

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. Armando Partida Gaytán quienes son los médicos que realizarán los estudios, o el Dr. Eduardo Barragán Pérez, quien 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. Armando Partida Gaytán

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 5

-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, además de MACCAT.
- 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, además de MACCAT.

Criterios de exclusión

- a. Ambos grupos
- Contraindicaciones para la RMN (objetos metálicos en el cuerpo, marcapasos, claustrofobia, y peso mayor a 100 kilos).
 - CI menor a 80 por WISC.
- b. Grupo de pacientes con TDAH
- Cualquier diagnóstico psiquiátrico de eje I que no sea TDAH, excepto trastorno de la conducta oposicionista desafiante verificado mediante la entrevista clínica estructurada del DSM-IV.
 - Cualquier enfermedad médica o neurológica (crisis convulsivas o movimientos anormales) documentado mediante la historia clínica realizada en la visita 1, excepto TDAH.
- c. Grupo de pacientes sanos
- Cualquier diagnóstico psiquiátrico de eje I documentado mediante la entrevista clínica estructurada del DSM-IV.
 - Cualquier enfermedad médica o neurológica documentado mediante la historia clínica realizada en la visita 1.

Criterios de eliminación (comunes a ambos grupos)

- No acudir a la cita de 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. .

REFERENCIAS.-

- 1.- Barragán Pérez E. et.al "Prmer consenso latinoamericano de trastorno por deficit de atención e hiperactividad" Bol Med Hosp Infant Mex 2007;64:326-343.
- 2.- American Psychiatric Association "Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text revision. Fourth ed." Washington D.C., 2000.
- 3.- Parris M. Kidd "Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children: Rationale for Its Integrative Management" Alterantive Medicine Review 2000;5:402-428.
- 4.- Canino G. S. 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. et.al "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. et.al "Epidemiology of ADHD in schoolage children". Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2000;9:541-555.
- 7.- Polanczyk G. et.al "The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007;164:942-948
- 8.- Higuera R. et.al "Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: Revisión de conocimientos actuales" ActaMedica Grupo Angeles 2004;2;(1):37-44
- 9.- Posner K. et.al "Clinical presentation of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: The preschoolers with attention-deficit disorder treatment study (PATs)" J Child Adolesc Psychopharma 2007;17(5):547-562
- 10.- Spencer T. et.al "Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity" Pediatric Clinics of North America 1999;46(5):915-928
- 11.- 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
- 12.- Xiang H. et.al "Nonfatal injuries among US children with disabling conditions". Am J Public Health 2005;95(11):1970-1975
- 13.- Leibson C.L. et.al "Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder". JAMA 2001;285(1):60-66.
- 14.- Manuzza S. et.al "Adult psychiatric status of hyperactive boys almost grown up". Am J Psychiatry 1998;155:494-498
- 15.- 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;24:211-220
- 16.- Biederman J. et.al "Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder". Am J Psychiatry 1993;150:1792-1798
- 17.- Simon V. et.al "Prevalence and correlates of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis". Br J Psychiatry 2009;194(3):204-11
- 18.- Manuzza S. et.al "Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status". Arch Gen Psychiatry 1993;50:565-576
- 19.- Kessler R.C. 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;47:565-572
- 20.- Babinski L.M. et.al "Childhood conduct problems, hyperactivity-impulsivity, and inattention as predictors of adult criminal activity". J Child Psychol Psychiatry 1999;40:347-355
- 21.- Pelham W.E. et.al "The economic impact of attention -deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents". J Pediatr Psychol 2007;32(6):711-727

- 22.- Schappert S.M. et.al "Ambulatory Medical Care Utilization Estimates for 2006". National Health Statistics Reports 2008 6;(8):1-29
- 23.- deGraaf R. 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):835-842
- 24.- Faraone S.V.et.al "The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder". *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14:1-10
- 25.- Bush G. et.al "Anterior Cingular Cortex Dysfunction in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Revealed by fMRI and the Counting Stroop". *Biol Psychiatry*, 1999;45:1542–1552
- 26.- Bush G. et.al "Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. A Review and Suggested Future Directions" *Biol Psychiatry* 2005;57:1273-1284
- 27.- Casey B.J. et.al "Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD". *Am J Psychiatry* 2007;164(11):1729-1736
- 28.- Bush G. et.al "Functional Magnetic Resonance Imaging of Methylphenidate and Placebo in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During the Multi-Source Interference Task" *Arch Gen Pshychiatry* 2008;65(1):102-114
- 29.- Oshsner K. et.al "Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy" *Neuropsychologia* 2001;39:219-230
- 30.- Ross A. et.al "Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research" *Brain Research Reviews* 2004;44:83-102
- 31.- Frangou S. et.al "Magnetic resonance spectroscopy in psychiatry: basic principles and applications". *British Medical Bulletin* 1996;52(2):474-485
- 32.- a. Jung R. et.al "Biochemical markers of intelligence: a proton MR spectroscopy study of normal human brain". *Proc R. Soc. Lond. B* 1999;266:1375-179
- 33.- b. Jung R. et.al "Biochemical markers of cognition: a proton MR spectroscopy study of normal human brain". *NeuroReport* 1999;10:3327-3331
- 34.- Hesslinger B. et.al "Attention-deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo (1)H-magnetic resonance spectroscopy". *Neurosci Lett* 2001;304(1-2)117-119
- 35.- Jin Z. et.al "Striatan neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study". *Neuroscience letters* 2001;315(1-2):45-48
- 36.- Carrey N. et.al "Striatial Creatine and Glutamate/Glutamine in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder". *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(1):11-17
- 37.- MacMaster F. et.al "Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-defficit/hyperacticity disorder". *Biol Psychiatry* 2003;53:184-187.
- 38.- Yeo R.A. et.al "Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/hyperactivity disorder". *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(3):303-310.
- 39.- Colla M. et.al "Cognitive MR spectroscopy of anterior cingulate cortex in ADHD: Elevated choline signal correlates with slowed hit reaction times" *J Psych Research* 2008;42:587-595
- 40.- Perlov E. et.al "Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder – A magnet resonance spectroscopy study". *J Psych Research* 2007;41:934-941
- 41.- Perlov E. et.al "Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: Review and meta-analysis". *The World J of Biol Psych* 2008;1-11 iFirst article
- 42.- Wechsler, D. (1949). *The Wechsler Intelligence Scale for Children*. New York: Psychological Corp