



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

Diferencia en la respuesta BOLD de la corteza dorsal anterior del cíngulo en pacientes escolares con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

CAMPO DE ESTUDIO PRINCIPAL:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Antonio Rizzoli Córdoba

Tutor principal:

M. en C. Camilo de la Fuente Sandoval

Cotutor:

Dr. Ricardo Pérez Cuevas



MÉXICO, D. F

Julio 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**M. en C. Camilo De la Fuente Sandoval
TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Ricardo Pérez Cuevas
COTUTOR**

**Dr. Onofre Muñoz Hernández
RESPONSABLE DE LA UNIDAD
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**Antonio Rizzoli Córdoba
ALUMNO**

INTEGRANTES DEL MIEMBRO DEL JURADO

**Dr. Onofre Muñoz Hernández
PRESIDENTE**

**Dr. Juan Garduño Espinosa
VICEPRESIDENTE**

**Dr. Camilo De la Fuente Sandoval
SECRETARIO**

**Dr. Mguel Ángel Villasis Kever
VOCAL**

**Dra. Nadia González García
VOCAL**

Durante los estudios de maestría y realización del presente trabajo de tesis, se contó con el apoyo de la Beca de CONACYT para Posgrado de excelencia y del Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios quien me lo ha dado todo y guía mis pasos;

A mi madre, la persona más importante de mi vida, quien construyó en mí los cimientos de quien soy y quien seré;

A mi padre, por darme la vida y ser un gran amigo y apoyo en estos años;

A mi tía Ma del Carmen, Rocío y mi abuelita que en paz descansa, por estar conmigo siempre, las quiero mucho;

A Don Mariano Ramírez Degollado, mi amigo más grande y padre espiritual; "NO OMNIS MORIAR", porque siempre estás presente en mí;

Al Doctor Ricardo Colín, por ayudarme a entenderme a mi mismo, y ayudarme a encontrar quien soy;

A José Manuel Cervantes, por su apoyo incondicional, y ser un hermano para mí;

Mariel Pizarro "Pocholate" y Rosana Huerta, sin ustedes no estaría aquí, las quiero mucho, salvaron mi vida.

A Lety Mainou, por todo tu apoyo, y ser una luz cuando todo era oscuro;

A la Dra. García Peña, Dr. Pérez Cuevas y Mireya Pasillas, por su papel como pilares fundamentales en mi formación como maestro en ciencias, las admiro mucho;

A la Dra. Carmen Martínez, por su constante dedicación a que seamos los mejores alumnos y personas posibles, cuyo apoyo fue fundamental en esta etapa;

A Ana Lilia González, por su invaluable cariño, apoyo, guía y consejos que me han permitido crecer en esta nueva etapa,

A Aarón Pacheco, Librado, el Sr. Carlos, el Sr. Miguel, Ariadna y Lizbeth Genoveva por tenerme paciencia y apoyarme en todas mis locuras, los quiero mucho;

A Nadia González y Silvia Liendo, por su invaluable ayuda en este proyecto, sin usted no continuaría esto;

A mis exalumnos y compañeros, por permitirme compartir una parte del camino y aprender de ustedes;

Y a los Doctores Onofre Muñoz, Dr. Juan Garduño y Dr. Camilo de la Fuente, por darme la oportunidad de soñar y haber creído en mis sueños;

Esto es para y por ustedes, mi cariño y gratitud por siempre.

ÍNDICE

Resumen/Abstract	7
I Antecedentes	9
Sustrato neurobiológico del TDAH	10
Multi-source Interference Task (MSIT)	12
II Planteamiento del Problema	13
III Justificación	14
IV Pregunta de investigación	14
V Objetivos	14
VI Hipótesis	14
VII Metodología	15
Diseño	15
Justificación del tamaño de muestra	15
Población de estudio	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación	16
Descripción general del estudio	17
Evaluación clínica	19
Estudios realizados	19
Procedimiento psicofísico de aplicación del MSIT	19
Procedimiento de Resonancia Magnética Funcional	21
Variables	22
VIII Plan de análisis de los datos	23
IX Consideraciones éticas	23
X Consideraciones de bioseguridad	25
XI Registro del proyecto y financiamiento	25
XII Resultados	26
Características de los grupos de estudio	26
Análisis de la resolución del MSIT	27
Respuesta BOLD del grupo de pacientes con TDAH	28
Diferencias en la respuesta BOLD entre el grupo de escolares con TDAH vs. el grupo de escolares sanos	30
XIII Discusión	33
XIV Conclusiones	36
XV Apéndices	
1. Criterios del DSM-IV-TR para TDAH	37
2. Preguntas de evaluación MacCAT del estudio	40
3. Cartas de consentimiento informado	43
4. Cartas de asentimiento de los participantes	55
XVI Referencias	59

RESUMEN

Antecedentes. El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es una enfermedad de inicio en la infancia con una prevalencia del 5.29%. No se conocen a ciencia cierta los substratos neuronales de la enfermedad pero algunos estudios han mostrado alteraciones en el cíngulo, estriado y cerebelo. La resonancia magnética es una técnica que permite de forma no invasiva estudiar los cambios en el flujo sanguíneo cerebral asociados a activación cerebral. El Multi Source Interference Task (MSIT) es una prueba que ha mostrado en estudios realizados en adultos, generar una activación importante en el área del cíngulo por resonancia magnética.

Planteamiento del problema. No se conocen a ciencia cierta los substratos neuronales de TDAH. Al ser la edad escolar un proceso de maduración de vías neuronales, los niños pueden tener diferentes vías de activación comparado con los adultos.

Objetivo. Evaluar las diferencias en los patrones de activación por el cambio en la respuesta BOLD del cerebro completo, con énfasis en la corteza dorsal anterior del cíngulo en pacientes escolares con TDAH comparado con escolares sanos.

Metodología. Transversal analítico. La población del grupo de TDAH fueron pacientes escolares del Distrito Federal, con diagnóstico de TDAH combinado, sin tratamiento farmacológico previo, con inteligencia normal, sin alguna otra enfermedad. El grupo de pacientes sanos fueron pareados por edad y género. Se realizó una resonancia magnética con secuencias T1 y T2* con un contraste dependiente del nivel de oxígeno (BOLD) de 28 cortes que abarque el cerebro completo mientras realizaban el MSIT. Los datos obtenidos de la adquisición funcional fueron pre-procesados usando SPM2 y se analizaron usando un modelo lineal general con una función de respuesta hemodinámica sintetizada. Se calcularon contrastes para cada grupo correspondientes a los efectos de interferencia y control. Cada uno de estos contrastes de interés lineales fue tomado para un segundo nivel para el modelo de efectos aleatorios usando un análisis del cerebro completo, donde se realizó una t-Student para muestras independientes para comparar los pacientes con TDAH contra el grupo de sanos.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 13 pacientes con TDAH subtipo combinado, con una mediana de edad de 8 años (rango 6 a 9 años), con inteligencia normal (mediana de CI 98, rango 82-144), 90.1% de género masculino y 9.9% femenino, diestros, y 7 controles sanos de mismo rango de edad, inteligencia normal y proporciones similares por género. En la respuesta BOLD de los pacientes con TDAH en la diferencia control-interferencia, se observaron áreas de hipoactivación en el caudado y putamen, así como en la corteza parietal sin activación del cíngulo dorsal anterior. En el contraste entre los pacientes con TDAH y los sanos, se encontró que estos últimos tuvieron una mayor activación en tálamo en los reactivos de control. En el análisis Interferencia-control del grupo TDAH vs. sanos, se encontró una actividad en el grupo TDAH mayor al grupo sano en la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal ventro-medial; la actividad fue mayor en el grupo sano comparado con el de TDAH en la región temporal superior y el cerebelo. No se encontró diferencia en el patrón de activación de la corteza dorsal anterior entre los grupos.

Discusión. El MSIT fue diseñado en base a las actividades que se considera regula el cíngulo, y ha mostrado una activación robusta del cíngulo dorsal anterior en adultos. En la población escolar, el cerebro está desarrollando nuevas conexiones y madurando los circuitos que serán utilizados en la edad adulta. En el presente estudio se encontró que el MSIT en la población de 7-9 años no genera activación del cíngulo dorsal anterior, y que los pacientes con TDAH tienen mayor activación frontal, mientras que los sanos tienen mayor activación en región temporal y cerebelo. Estos resultados sugieren que los niños utilizan diferentes circuitos para resolver el MSIT, y que son diferentes entre los pacientes con TDAH y los escolares sanos estudiados.

ABSTRACT

BACKGROUND. THE ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER NEURONAL SUBSTRATES ARE NOT COMPLETELY KNOWN. THE MULTI-SOURCE INTERFERENCE TASK (MSIT) IS A COGNITIVE TEST THAT HAVE SHOWN A RELIABLE AND ROBUST ACTIVATION OF THE DORSAL ANTERIOR CINGULAR CORTEX IN ADULTS.

OBJECTIVE. EVALUATE THE DIFFERENCES IN THE PATTERNS OF BRAIN ACTIVATION DURING THE MSIT RESOLUTION IN ADHD SCHOOL-AGED CHILDREN COMPARED WITH HEALTHY CHILDREN.

METHODS. IT WAS REALIZED A MAGNETIC RESONANCE IN SEQUENCES T1 AND T2* WITH A BLOOD OXYGEN DEPENDENT CONTRAST (BOLD) TO ANALYZE THE HOLE BRAIN ACTIVATION PATTERNS. DATA OBTAINED WERE PRE-PROCESSED USING SPM2 AND ANALYZED USING A LINEAR GENERAL MODEL WITH A SINTETHIZED HEMODINAMIC RESPONSE FUNCTION.

RESULTS. WE INCLUDED 13 ADHD COMBINED SUBTYPE, TREATMENT NAÏVE PATIENTS, WITHOUT COMORBIDITIES, MEDIAN AGE 8 YEARS, NORMAL INTELLIGENCE AND 7 HEALTHY CHILDREN PAIRED BY AGE AND GENDER. IN THE INTERFERENCE CONTROL ANALYSIS WE FOUND A BIGGER ACTIVITY IN THE ADHD CHILDREN VS. HEALTHY CHILDREN IN THE PREFRONTAL DORSOLATERAL CORTEX AND VENTROMEDIAL ORBITOFRONTAL CORTEX, AND IN THE HEALTHY CHILDREN BIGGER ACTIVATION IN THE SUPERIOR TEMPORAL REGION AND CEREBELLUM. WE DID NOT FIND ANY DIFFERENCE IN THE ACTIVATION OF THE DORSAL ANTERIOR CINGULAR CORTEX BETWEEN GROUPS.

DISCUSSION. THIS RESULTS SUGGEST THAT SCHOOL-AGED CHILDREN USE DIFFERENT CIRCUITS COMPARED WITH ADULTS TO SOLVE THE MSIT, AND THOSE ARE DIFFERENT BETWEEN ADHD AND HEALTHY CHILDREN.

I. Antecedentes

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es una enfermedad de inicio en 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 seis meses de duración; que afectan como mínimo dos dominios de la vida, y que inician antes de los siete años de edad.¹ El diagnóstico se hace con base en los criterios del DSM-IV-TR (siglas de: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases).² Y se sub-clasifica en tres subtipos: combinado, predominantemente inatento, y predominantemente hiperactivo-impulsivo, dependiendo de cuáles son las áreas más afectadas (Apéndice 1). 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 mostraron 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 al.¹² 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, esto reveló que el subtipo combinado es 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) ansiedad, depresión y trastornos bipolares.¹³

Los padres de los pacientes con diagnóstico de TDAH, reportaron hasta 3 veces más problemas con sus compañeros, (21.1% vs. 7.3%), y casi 10 veces más probabilidad de tener dificultades que interfiriesen 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 hijos 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.¹⁶

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, está correlacionada 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

Sustrato neurobiológico del TDAH

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 Se exponen a continuación los enfoques más relevantes:

a. Genético

Está establecido que el TDAH aparece más frecuente en familias, gemelos y estudios de adopción.^{28,29} Los niños adoptados con TDAH son más similares a sus padres biológicos que a los adoptivos;³⁰ los estudios en gemelos indican una gran herencia del TDAH, entre 60-91% 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

b. 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 autorreceptores que lo regulan en asas que involucran a la neocorteza.³⁷

c. Respuesta clínica al tratamiento farmacológico

- i. 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,³⁸ y son recomendados como tratamiento por la Academia Americana de Pediatría³⁹

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 y el estriado, favoreciendo la síntesis de sustancias dependientes de energía,⁴⁰ lo que puede ser un mecanismo de acción adicional para mejorar los síntomas del TDAH.

- ii. La atomoxetina (medicamento no estimulante), es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, se cree que refuerza la función noradrenérgica al inhibir el transportador presináptico de la noradrenalina, aunque su mecanismo de acción preciso es desconocido.⁴¹ Estas acciones al parecer favorecen una regulación de los sistemas dopaminérgicos efectuando su efecto en la misma vía que los estimulantes

d. Alteraciones anatómicas

El desarrollo del control cognitivo coincide con el desarrollo estructural cerebral. Los estudios de volumetría tanto por morfometría basada en voxels como por grosor cortical realizados con resonancia magnética muestran que primero se incrementa el volumen de sustancia gris para decaer después de la adolescencia,⁴² predominantemente en la corteza prefrontal dorsolateral, como producto de apoptosis selectiva y mielinización.⁴³ Casey et al.⁴⁴ encontraron que la mejora en el desempeño en tareas las cuales requieren atención correlacionan con mayor volumen del cíngulo anterior.

A pesar de que hay varios estudios que reportan disminución de volumen en áreas cerebrales en el TDAH, hay inconsistencias en los hallazgos al algunos encontrar áreas más pequeñas mientras otros en las mismas áreas no.⁴⁵ Las únicas diferencias lo suficientemente grandes y significativas para mantenerse después de la corrección de Holm para múltiples comparaciones son áreas frontales (entre ellas el cíngulo) y el cerebelo. La mayoría de los estudios realizados con una media de edad de 11 años. El problema principal con el cerebelo es que se han analizado grandes áreas, debiendo enfocarse en áreas pequeñas.⁴⁶ Se ha observado que existe un sesgo de diferencia de volumen entre equipos de resonancia magnética y diferentes campos (1.5 Teslas vs 3.0 Teslas), pero en todos se observan varianzas comparables a las observadas en diferentes mediciones del mismo equipo, por lo que se pueden utilizar indistintamente.⁴⁷

e. Neuroimagen funcional

Las técnicas de neuroimagen funcional, se utilizan para investigar patrones de activación cerebral en respuesta a ciertas demandas cognitivas. Estudios en este campo han demostrado que los pacientes con TDAH tienen diferentes patrones de activación comparados con controles, entre los que se encuentran menor activación en la región prefrontal, así como en el estriado al realizar paradigmas que requieren conductas de inhibición durante la prueba como el go/no-go o Stroop.^{48,49,50}

Se denominan tareas de interferencia cognitiva, a aquellas en las que el procesamiento de la característica de un estímulo impide el procesamiento simultáneo de un segundo atributo. En las tareas go/no-go, se solicita a los sujetos que respondan a una serie de estímulos predecibles presionando un botón. En el caso de los eventos no-go, deben suprimir esa respuesta. Por ejemplo la palabra “azul” en tinta roja debe generar la respuesta correcta “rojo”. En este tipo de paradigmas se ha encontrado una reducción en la actividad

fronto-estriatal en pacientes con TDAH comparado con controles, a pesar de que el desempeño fuera similar.⁵¹

En el paradigma Stroop clásico, a los sujetos se les pide que nombren el color de la tinta del nombre de un color escrito, suprimiendo la tendencia natural de leer la palabra. Una modificación es el Counting Stroop, en la que se le solicita al sujeto contar el número de veces que aparece la palabra en la pantalla, independiente del significado de las mismas. Por ejemplo la respuesta correcta a cuatro apariciones de la palabra “uno” es “cuatro”. Utilizando este paradigma Bush et al⁵² demostraron menor activación del cíngulo anterior en pacientes con TDAH.

La percepción de las diferencias de duración por milisegundos, activa en sujetos sanos la corteza prefrontal frontal dorsolateral, así como la corteza dorsal del cíngulo,⁵³ considerando a estos como el sustrato de la discriminación temporal. Smith AB. et al⁵⁴ demostraron una menor activación del cíngulo anterior en pacientes adolescentes con diagnóstico de TDAH, sin tratamiento previo comparado con controles sanos, en la percepción de diferencias de milisegundos en los estímulos presentados. Esto apoya que el cíngulo anterior está relacionado directamente con la enfermedad y no con el tratamiento.

Rubia K et al,⁵⁵ encontraron que el Trastorno de Conducta Puro (oposicionista desafiante) y el Trastorno por Déficit de Atención comparten por resonancia magnética funcional alteraciones en la región temporal y parietal, pero el área frontal-ventral es la que consistentemente se ha relacionado con TDAH. Se pueden estudiar pacientes con TDAH y comorbilidad con trastorno de conducta sin diferencias con los pacientes con TDAH sin esa comorbilidad.

En pacientes con diagnóstico de TDAH, se ha encontrado un patrón de hipoactivación en áreas estriatales y prefrontales (donde se incluye el cíngulo anterior), lo que apoya la teoría de que el TDAH tiene como parte de sus sustratos fisiopatológicos al área estriatal y prefrontal.⁵⁶

En estudios realizados para probar el efecto del metilfenidato en pacientes con TDAH con tareas en donde se involucraba supresión de interferencias e inhibición de respuesta se observó una mayor actividad después del tratamiento en la corteza prefrontal derecha, pero sólo durante la supresión de interferencia.⁵⁷

- **Multi-source Interference Task (MSIT)**

Como ya se describió en la sección previa, el cíngulo anterior está involucrado en la patofisiología del TDAH. Los paradigmas de activación cognitiva antes descritos no producen una activación robusta de la corteza dorsal anterior del cíngulo en cada individuo, teniendo que basarse en técnicas de promedios de grupos para llegar a conclusiones. El Multi-Source Interference Task (MSIT) es una prueba diseñada para activar específicamente y evaluar la integridad funcional de la corteza dorsal anterior del cíngulo en los individuos a estudiar.⁵⁸

Generado a partir de un modelo hipotético de activación del cíngulo, combina múltiples dimensiones de la interferencia cognitiva (Stroop,⁵⁹ Ericksen⁶⁰ y Simon⁶¹), con toma de decisiones y otros factores conocidos de activación de la corteza dorsal anterior del cíngulo (detección de blancos, detección de novedad, detección de errores, selección de respuestas, competición estímulo/respuesta, tiempo para emitir respuestas y dificultad de la tarea)⁶² por lo que genera un reclutamiento máximo de las neuronas de esta zona, dando una respuesta robusta en esta región cortical de los individuos.

Bush et al⁴⁹ en el estudio de validación de la prueba, encontraron que:

- El MSIT produce una activación (aumentó en el porcentaje de la respuesta BOLD) de la corteza dorsal anterior del cíngulo (dACC) en

- cada individuo, y que está muy agrupada en el foco identificado en los estudios que utilizan la media de grupos.
- De manera predecible, el porcentaje de la respuesta BOLD (activación de esa área), en la corteza del cíngulo posterior disminuye.
- Produce un estado de interferencia cognitiva, manifestado por tiempos de respuesta prolongados y mayores errores en los bloques de interferencia comparada con los bloques control.
- No es lenguaje específico, al estar conformado por números del uno al tres.
- Sólo requiere que los sujetos sigan instrucciones simples y sepan los números del uno al tres, por lo que se puede utilizar en pacientes con problemas cognitivos o a partir de los 5 años.
- Requiere de un corto periodo de tiempo para su realización (son 196 reactivos, cada uno dura de 1750ms a 2000ms).

Stins et al,⁶³ en un estudio con pacientes adultos sanos aplicando el MSIT, encontró que el efecto de interferencia está en su mayoría causado por la interferencia de flanco (distractores al lado de la respuesta correcta) más que por la posición de la respuesta (derecha, centro, izquierda) en el espacio, por lo que se modificó de tener originalmente X a otros números para la versión actual.

Además de haberse aplicado en pacientes sanos, se ha utilizado en pacientes con esquizofrenia,⁶⁴ y están en proceso estudios en trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático y depresión.

Se ha reportado una activación consistente del cíngulo en 95-100% de los participantes adultos a quienes se les ha aplicado la prueba. El protocolo de aplicación es estandarizado, y para contrarrestar la disminución en el porcentaje de cambio en la respuesta BOLD (activación), se recomienda que se den al menos 5 minutos de práctica previos a la prueba de resonancia, ya que a partir de ese momento el porcentaje de activación permanece constante.⁶⁵

Bush et al⁶⁶ demostraron en pacientes adultos que el porcentaje de activación en la respuesta BOLD del cíngulo dorsal anterior se incrementaba después de 6 semanas de tratamiento con metilfenidato; apoyando el uso del MSIT en el estudio del TDAH. Una de las limitantes de ese estudio es que no utilizaron controles sanos para el estudio.

II. Planteamiento del problema

El TDAH es un serio problema de salud de inicio en la infancia. Durante el año 2009 el servicio de neurología otorgó aproximadamente 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.⁶⁷

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,^{68,69,70} pero se desconoce su exacto mecanismo de acción. La recomendación del tratamiento farmacológico y su utilidad está basada en su mayoría en datos empíricos.⁷¹

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.⁷²

El MSIT es un paradigma de activación cognitiva de la corteza del cíngulo dorsal anterior,⁵ la cual se ha postulado como uno de los sustratos anatómicos del TDAH.⁵⁷

No se han realizado estudios que evalúen los cambios en el porcentaje de activación del cíngulo dorsal anterior en secuencia BOLD utilizando el MSIT en población escolar con diagnóstico de TDAH. No se conoce si existen diferencias en el patrón de activación cerebral y de la corteza dorsal anterior del cíngulo utilizando un paradigma específico para este en la población pediátrica

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

III. Justificación

El estudiar el cíngulo desde el punto de vista funcional (T2*) , permitirá incrementar las evidencias del esta región como uno de los sustratos anatómicos del TDAH en población pediátrica, además de dar pie a la utilización del MSIT como herramienta para correlacionar los cambios clínicos con los cambios en la activación cerebral y de corteza del cíngulo con el tratamiento con metilfenidato.

IV. Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en los patrones de activación a través del porcentaje de cambio en la respuesta BOLD cerebral, con énfasis en la corteza del cíngulo dorsal anterior en un grupo de pacientes de edad escolar con trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad (excepto trastorno oposicionista desafiante) y sin tratamiento farmacológico previo, comparado con controles sanos pareados por edad y género?

V. Objetivos

Objetivo principal

Evaluar las diferencias en los patrones de activación a través del porcentaje de cambio en la respuesta BOLD cerebral, con énfasis en la corteza dorsal anterior del cíngulo al aplicar el Multi Source Interference Task (MSIT) en un grupo de pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad (excepto trastorno oposicionista desafiante) comparado con pacientes de edad escolar.

VI. Hipótesis

a) General

El patrón de activación cerebral a través del cambio en la respuesta BOLD es diferente en un grupo de escolares con diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad (excepto trastorno oposicionista desafiante) comparado con escolares sanos.

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

μ_1 Media en el grupo de pacientes con TDAH

μ_2 Media en el grupo de pacientes sanos

b) Específicas

- La media del tiempo de respuesta en los reactivos de control e interferencia será mayor en el grupo de pacientes con TDAH comparado con controles sanos, y no habrá diferencia en el número de aciertos correctos.
- La media del porcentaje de cambio en la señal BOLD de la corteza dorsal anterior del cíngulo es al menos 30%⁵⁶ menor* en el grupo de pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad comparado con el grupo de escolares sanos

*Diferencia de porcentajes de cambio en la respuesta BOLD entre los reactivos de interferencia y control de cada grupo estudiado en adultos.

VII. Metodología

Diseño

Transversal analítico.

Justificación del tamaño de Muestra

No se cuenta en la literatura con estudios realizados en población pediátrica de resonancia magnética funcional. Se sabe que el número de sujetos necesario para obtener diferencias en estudios de RMf con un nivel de significancia de 0.001 y con un poder del 80% es de 12 por grupo al utilizar un paradigma sensitivo,⁷³ por lo cual se propuso este número de pacientes para el presente estudio.

Población de estudio

a) Grupo de pacientes con TDAH

- Pacientes residentes del Distrito Federal y área metropolitana que acudan a la consulta de neurología de primera vez en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre agosto de 2010 a junio de 2011, por diagnóstico de TDAH sin tratamiento farmacológico previo.

b) Grupo de pacientes sanos

- Pacientes que estudien en escuelas primarias localizadas en el Distrito Federal, sanos, de edad y género similar a los del grupo de pacientes con TDAH que acepten participar en el estudio.

Criterios de inclusión

a) Grupo de escolares con TDAH

- Pacientes de 6 a 12 años, género indistinto.
- Diagnóstico de trastorno por déficit de atención por el DSM-IV-TR,⁷⁴ sin tratamiento farmacológico previo.
- IQ mayor o igual a 80 (normal) en la prueba WISC.
- Tener visión normal definido como una agudeza visual de 20/20 mediante las cartas de Snellen en ambos ojos.
- Aceptar participar en el estudio, mediante carta de consentimiento informado firmada por los padres o tutor, después de haber obtenido más de 70% en la evaluación del MacCAT.
- Dos pruebas de drogas negativas a drogas en orina en días diferentes, para descartar abuso de sustancias.
- Ser diestro documentado por el cuestionario de Edinburgh.

b) Grupo de escolares sanos

- Pacientes de edad y género similar a los pacientes del grupo de escolares con TDAH.
- IQ mayor o igual a 80 (normal) en la prueba WISC.
- Tener visión normal definido como una agudeza visual de 20/20 mediante las cartas de Snellen en ambos ojos.
- Aceptar participar en el estudio, mediante carta de consentimiento informado firmada por los padres o tutor, después de haber obtenido más de 70% en la evaluación del MacCAT.
- Prueba de drogas negativa en orina.
- Ser diestro documentado por el cuestionario de Edinburgh.^{56,75}

Criterios de exclusión

a. Ambos grupos

- Contraindicaciones para la RMN (objetos metálicos en el cuerpo, marcapasos, claustrofobia, y peso mayor a 100 kilos).
- Tener una relación peso/talla mayor o menor a dos desviaciones estándar.
- Anormalidades en estudios de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática y renal) clínicamente significativas.

b. Grupo de pacientes con TDAH

- Cualquier diagnóstico psiquiátrico de eje I que no sea TDAH, excepto trastorno de la conducta oposicionista desafiante verificado.
- Cualquier enfermedad médica o neurológica (crisis convulsivas o movimientos anormales) documentado mediante la historia clínica realizada en la visita 1, excepto TDAH.
- Tratamiento previo a dosis adecuadas con metilfenidato, u otro medicamento con acción en el sistema nervioso.

c. Grupo de pacientes sanos

- Cualquier diagnóstico psiquiátrico de eje I.
- 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 alguna de las visitas.
- 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 para descartar problemas pediátricos o neurológicos asociados. Se realizó el diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad con base en los criterios del DSM-IV-TR, y una entrevista psiquiátrica semi-estructurada para descartar alguna comorbilidad psiquiátrica.

A los pacientes con diagnóstico de TDAH sin comorbilidad (sólo se acepta trastorno oposicionista desafiante), se les aplicó la Prueba de Inteligencia para niños de Weschler (WISC de las siglas en inglés de Weschler Intelligence Scale for Children) para conocer el coeficiente intelectual (CI).

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les invitó a participar en el estudio, se les hizo una presentación del estudio en PowerPoint con una evaluación posterior de la comprensión del mismo, con la herramienta para asesorar la competencia Mc Arthur (MacCAT por las siglas en inglés de Mac Arthur Competence Assessment Tool).⁷⁶ A aquellos pacientes y familiares de los mismos que hayan comprendido el estudio se les dió a firmar carta de consentimiento y asentimiento informado. En esa misma visita una vez que hayan sido incluidos al estudio se les pidió un muestra de orina de 5 cc para una prueba Quick test para drogas en orina y 4cc de sangre venosa para biometría hemática, pruebas de función hepática y renal.

En la siguiente visita se les explicó la forma de resolución del MSIT en el laboratorio de psicofisiología del hospital, dando 5 minutos de práctica, una vez terminada se va con el paciente al equipo de resonancia se le muestra para que se familiarice con él. Tiempo total de la visita de una hora.

En la siguiente visita se toma una nueva muestra de orina para test de drogas, en caso de ser negativa, se realiza la resonancia magnética de 21 minutos de duración total, con una secuencia de volumetría de 5 minutos, la prueba MSIT con duración de 7 minutos, Si no se obtuvieron imágenes adecuadas por condiciones del paciente, o se encontraban anomalías en la resonancia, se excluía el paciente del estudio. Tiempo total de la cuarta visita de 25 minutos.

Cronograma de las visitas del estudio

Las evaluaciones que tuvieron lugar durante el estudio se presentan a continuación:

Cronograma de evaluación	Visita -2 Neurología	Visita -1 Selección	Visita -0 Prueba	Visita 1 resultados
Hoja de información	*			
Historia clínica	*			
Prueba Edinburgh	*			
Exploración pediátrica completa	*			
Agudeza visual	*			
Exploración neurológica completa	*			
Diagnóstico TDAH por DSM-IV	*			
Entrevista semi-estructurada	*			
WISC		*		
Elegibilidad		*		
MacCAT		*		
Consentimiento informado		*		
Asentimiento informado		*		
Prueba de drogas en orina		*		
Toma de sangre para biometría hemática, pruebas de función hepática, pruebas de función renal		*		
Práctica con el MSIT en ordenador		*		
Cronometrar tiempo de respuesta en MSIT y número de aciertos en ordenador		*		
Secuencia T1 por RMN y secuencia BOLD			*	
Entrega de resultados				*

Evaluación clínica

- Historia clínica, exploración física pediátrica y neurológica completa.
- Evaluación de agudeza visual por tablas de Snellen en ambos ojos.
- Prueba WISC para conocer el coeficiente intelectual.
- Se utilizan los criterios del DSM-IV-TR² (Apéndice 1) para el diagnóstico de TDAH.
- Exámenes de laboratorio generales:
 - Biometría hemática
 - Pruebas de función hepática y renal
- Prueba de drogas en orina

Estudios realizados

- Cuantificación del tiempo de respuesta y número de aciertos en la prueba MSIT con el software de psicofisiología Mindtracer versión 2.0. Tiempo total: 20 minutos, de manera simultánea se cuantificarán:
- Estudio de resonancia magnética funcional⁵⁶:
 - Después de realizar cortes localizadores, se obtuvieron imágenes estructurales de 1.0 x 1.0 x 1.0 mm; 28 cortes; matriz de 256 x 256; en la secuencia MPAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo); con tiempo de eco, 3.3 milisegundos; tiempo de repetición, 30 milisegundos; ángulo de inclinación 40°; para localización anatómica tridimensional. Dura 5 minutos. Las imágenes T2* fueron realizadas con un contraste dependiente del nivel de oxígeno (BOLD) (120 volúmenes, TR= 3000, TE= 40 ms, ángulos flip= 90°, FOV= 256 mm², matriz 64x64), abarcando completamente el cerebro (28 rebanadas, grosor 4mm, en plano bicomisural anterior-posterior, tamaño de voxel 4x4x4mm³). Duración: 7 minutos 35 segundos.
 - Tiempo total del estudio de resonancia magnética funcional de 12 minutos 35 segundos.

Procedimiento psicofísico de aplicación del MSIT.

Se realizó siguiendo los lineamientos descritos para la aplicación del MSIT,⁵⁶ como se describe a continuación:

- Se le muestra al sujeto el teclado y se le explica que los botones representan el número uno, dos y tres de izquierda a derecha.
- Se le explica al sujeto que debe responder con los dedos índice, medio y anular de la mano derecha (para eliminar el efecto Simon de incongruencia espacial entre la respuesta y la selección de la respuesta).
- Se instruye a los sujetos de que series de tres números (1, 2, 3 o 0) aparecerán en el centro de la pantalla por unos segundos, y que un número será siempre diferente de los otros dos números.
- Se explica a los sujetos que deben responder presionando el botón correspondiente a la identidad del número que es diferente de los otros dos. Se les muestra que durante algunos reactivos (controles) la respuesta correcta (1,2 o 3) siempre corresponde con su posición en los botones de respuesta (el número uno estará siempre en la primera posición). Los ejemplos de prueba son 100, 020 o 003. También se explica a los sujetos que durante otros reactivos (interferencia), en contraste, la respuesta (1,2 o 3) nunca corresponde con su posición en los botones de respuesta, y los distractores en sí mismos son respuestas potenciales (en el reactivo 233 la respuesta correcta es 2). Se

debe enfatizar a los sujetos que deben de responder el número diferente independientemente de su posición.

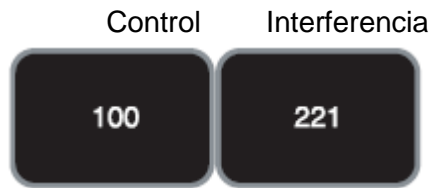


Figura 1: Ejemplo de los reactivos del MSIT como se proyectarán al sujeto.

- Se explica explícitamente a los sujetos que: (a) la serie de números cambiará cada 3 segundos, y (b) se debe responder tan rápido como sea posible sin perder precisión.
- Después de revisar las instrucciones cada sujeto debe realizar 5 minutos de práctica.
- Se deben de revisar las respuestas de la práctica para comprobar que el sujeto comprendió la tarea y la puede realizar correctamente.
- Una vez que se ha comprobado que ha comprendido las instrucciones, se procede a la aplicación de la prueba con cuantificación de las respuestas en el software de psicofisiología Mindtracer para cuantificación de tiempo de respuesta y número de aciertos.

Procedimiento de Resonancia Magnética Funcional

- Cada paciente debió completar 192 reactivos del MSIT durante cada resonancia magnética funcional (24 reactivos durante cada bloque de 72 segundos de control o interferencia cada estímulo dura 3000ms; 96 reactivos de cada tipo durante cada resonancia magnética funcional).
- Se le mostró al paciente el dispositivo de respuesta magneto compatible, conformado por tres palancas colocadas a la misma distancia que los botones del teclado. Se le explicó que debía utilizar los botones de dicho dispositivo para responder a los reactivos del MSIT de manera similar a como lo hizo con los botones del teclado.
- Se realizó una sesión de práctica similar a la descrita en la sección previa, se explicó al paciente que la parte de la prueba MSIT en el resonador comenzaría y terminaría con un punto blanco en el centro de la pantalla el cual debe de mirar fijamente, y entre esos dos eventos aparecerán las series de reactivos de control e interferencia.
- La resonancia magnética funcional se realizará en un equipo Ecoplanar 1.5-T (Achieva Phillips) utilizando una antena en la cabeza. Los pacientes se colocan en la mesa del equipo en un cuarto oscuro y con tapones en los oídos. Los estímulos son generados en el programa de psicofisiología E-PRIME (Psychology Software Tools, Pittsburg, PA) en una computadora portátil, se proyectan en una pantalla de acrílico colocada a los pies del paciente y son vistos a través de un espejo inclinado, colocado a la altura de los ojos del paciente e integrado en la antena de la cabeza. Un mouse óptico conectado a la computadora recolectara las respuestas de los participantes
- Se realizan las secuencias con los parámetros ya descritos en la sección anterior.

Procesamiento y análisis de las imágenes de resonancia magnética

- Para el procesamiento de las imágenes de resonancia magnética funcional se utilizaron los programas MRICro⁷⁷ y SPM2⁷⁸ el cual tiene plataforma en Matlab 16.⁷⁹
- Se extrajeron las imágenes del equipo de resonancia magnética con formato de archivo DICOM.
- Se realizó la conversión de las imágenes de DICOM a Analyze utilizando el software MRICro.
- El pre-procesamiento de las imágenes en SPM5 incluyó corrección del movimiento en 6 direcciones rígidas; corrección del tiempo de sección inter-imagen. Las imágenes fueron normalizadas de forma espacial al espacio utilizando el template del programa. Fueron suavizadas con un kernel gaussiano de 8 mm. Se realizó el análisis de modelo lineal general (GLM) de efectos fijos (primer nivel) y aleatorios (segundo nivel) para las comparaciones entre grupos.

Señal BOLD

Los datos obtenidos de la adquisición funcional fueron pre-procesados usando SPM2. Las imágenes fueron realineadas con el primer volumen, posteriormente normalizadas espacialmente (voxel $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$) al espacio estereotáxico de Talairach y Tournoux usando el modelo del MNI y por último fueron suavizadas a 8mm isotrópicos FWHM Gaussian Kernel. Los datos se analizaron usando un modelo lineal general con una función de respuesta hemodinámica sintetizada.

Cuatro condiciones fueron definidas con base en las tareas: tapping simple, tapping complejo, reposo simple y reposo complejo. Los parámetros de movimiento obtenidos

en el pre-procesamiento también fueron incluidos (procedimiento de realineación). Se calcularon dos contrastes de interés lineales para cada sujeto, correspondientes a los efectos de interferencia y control (interferencia-control / control-interferencia). Cada uno de estos contrastes de interés lineales fue tomado para un segundo nivel para el modelo de efectos aleatorios usando un análisis del cerebro completo, donde se realizó una t-student para muestras independientes para comparar todos los pacientes con TDAH contra el grupo de escolares sanos.

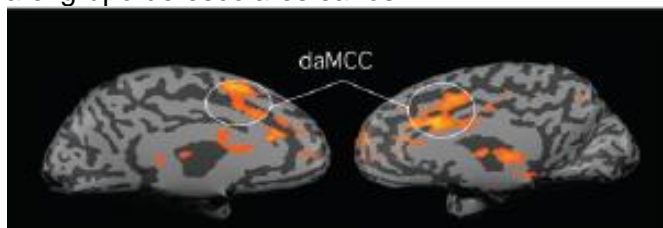


Figura 2: Activación de la corteza dorsal anterior del cíngulo en la fase de interferencia del MSIT. Bush G. Nature protocols (2006) 1;1:308-313

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- Edad: Numérica discreta. Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente, expresada en años y meses.
- Género: Nominal dicotómica. Valores posibles masculino/ femenino.
- Coefficiente intelectual: Numérica discreta. Es el número obtenido en la prueba WISC.

VARIABLES DE ESTUDIO (Cuadro 1):

- Diferencia en la respuesta BOLD: Numérica continua. Es el número de voxels por resonancia magnética con mayor porcentaje de cambio de la señal durante la aplicación de la fase de reactivos de la prueba MSIT_{interferencia} entre los mismos durante la fase de reactivos de MSIT_{contr.}.
- Media del tiempo de respuesta en reactivos de control del MSIT: Numérica continua. Es la media del intervalo de tiempo cuantificado en milisegundos de que aparece el estímulo a que se tecldea la respuesta de cada uno de los 96 reactivos de control.
- Media del tiempo de respuesta en reactivos de interferencia del MSIT: Numérica continua. Es la media del intervalo de tiempo cuantificado en milisegundos de que aparece el estímulo a que se tecldea la respuesta en cada uno de los 96 reactivos de interferencia.
- Número de aciertos correctos en reactivos totales en la prueba MSIT: Numérica discreta. Número de aciertos con respuesta correcta en la prueba de MSIT para los reactivos de control e interferencia.

Cuadro 1. Clasificación de las variables estudiadas

Nombre	Tipo	Valores posibles
VARIABLES DEMOGRÁFICAS		
Edad	Numérica discreta	Números naturales
Género	Nominal dicotómica	Masculino – 1 Femenino – 2
Coefficiente intelectual	Numérica discreta	Números naturales
VARIABLE DE ESTUDIO		
Trastorno por déficit de atención e	Nominal dicotómica	Presente – 1

hiperactividad		Ausente - 2
Variables de resultado (outcome)		
Porcentaje de cambio en la respuesta BOLD	Numérica continua	
Media del tiempo de respuesta en reactivos de control del MSIT	Numérica continua	
Media del tiempo de respuesta en reactivos de interferencia del MSIT	Numérica continua	
Número de aciertos correctos en reactivos totales en la prueba MSIT	Numérica discreta	

VIII. Plan de análisis de los datos

a) FASE I:

Se realizó análisis descriptivo de la población, con mediana y rango intercuartilar para edad y coeficiente intelectual; proporciones para género.

b) FASE II:

- Respuesta BOLD

- Se utilizará un modelo lineal general de efectos aleatorios (GLM) para comparaciones entre grupos (TDAH - sanos) para generalizar las conclusiones a la población más allá de la muestra. Los predictores GLM se modelarán de manera estandarizada al compaginar con una función de respuesta hemodinámica esperada.
- Para el contraste principal entre grupos (TDAH - sano) se utilizó un ANOVA GLM de mediciones repetidas, efectos aleatorios, enmascarado, de varias etapas. El enmascaramiento de los voxels se hizo restringiendo el análisis de los mismos sólo a las áreas involucradas en el procesamiento cognitivo. Se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes para el porcentaje de cambio en la respuesta BOLD de los voxels enmascarados, con una significancia estadística de 0.05. También se realizó la prueba t de Student para muestras pareadas con la misma significancia.
- Para la media de tiempo de respuesta, el efecto de interferencia cognitiva y el número de aciertos en los reactivos en la prueba MSIT se realizó ANOVA de mediciones repetidas utilizando 2 (grupo: TDAH vs sano) X 2 (condición: MSIT_{Interferencia} vs MSIT_{Control}). Para contrastes específicos se utilizó prueba t para muestras independientes, así como t de Student para muestras pareadas con el mismo nivel de significancia.

IX. Consideraciones éticas

- Riesgo de la investigación.

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;⁸⁰ además, la resonancia magnética funcional requiere que el paciente esté plenamente consciente y coopere, por lo que no se utilizó sedación en el estudio. Esto respeta el principio de no maleficencia.

A los pacientes que aceptaron en participar de manera voluntaria en ambos grupos, se les realizaron los mismos estudios, y se les dió 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, sólo se realizó una venopunción por personal calificado, para obtener 4cc de sangre venosa, para realizar estudios de control (biometría hemática, pruebas de función hepática, pruebas de función renal), todo esto permitió a los padres de los participantes, en caso de que así lo decidieron, conocer resultados y estado de salud de los pacientes. La prueba de drogas en orina requiere de 5cc de orina tomada por chorro directo, por lo que es no invasiva. La resonancia magnética funcional no añadirá riesgo anestésico. Sus principales efectos adversos son: incomodidad del estudio, 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 que se solicitó consentimiento informado por escrito así como asentimiento por parte del paciente participante.⁸¹

- 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.^{82,83} Los medicamentos estimulantes son un tratamiento efectivo,⁸⁴ pero no se ha establecido su mecanismo de acción preciso. El objetivo subyacente en el presente estudio es aportar conocimiento sobre el comportamiento del cíngulo dorsal anterior 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 resultados individuales sino el comportamiento de 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, una vez hayan sido valorados por neurología, y psicología se les invitó a participar en el estudio. La persona que solicitó el consentimiento y asentimiento es Antonio Rizzoli.

Se le presentó a ambos padres y al paciente (o a la persona que posea la patria potestad) una presentación de Power Point (ver archivo anexo MacCAT-TDAH) donde se explicará el objetivo del estudio, estudios a realizar, efectos adversos.

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

Se aplicó un cuestionario de la presentación (MacCAT) para constatar que los tutores y el paciente han entendido el estudio (Ver Apéndice 2).

Si el número de aciertos en el cuestionario fue mayor a 90%, y los padres y el paciente decidieron aceptar participar, se procedió a que firmaran ambos

padres el consentimiento informado (apéndices 3 y 4), y el paciente la carta de asentimiento informado (apéndice 5). Si el número de aciertos era menor al 70% se volvía a dar la explicación del estudio, y aplicar posteriormente el cuestionario MacCAT.

X. Consideraciones de bioseguridad

En el estudio se realizó la toma de muestra de sangre venosa a través del laboratorio central, quién se encargó de manejar los desechos biológicos, con la rutina establecida para ello. Se solicitaron 5ml de orina en un frasco ex profeso para ello donde se aplicó una tira reactiva, posteriormente se desechó la orina restante por el sanitario, y el frasco en una bolsa roja.

No se utilizaron agentes corrosivos, producto derivado de animales, radiación ni otro tipo de agentes.

XI. Registro del Proyecto y financiamiento

El proyecto contó con aprobación por las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con número de registro HIM/2009/054. El proyecto fue financiado a través del fondo de apoyo a la investigación del Hospital.

XII. RESULTADOS

- **Características de los grupos de estudio**

Se incluyeron en el estudio 13 pacientes con TDAH subtipo combinado, con una mediana de edad de 8 años (rango 6 a 9 años), con inteligencia normal (mediana de CI 98, rango 82-144), 90.1% de género masculino y 9.9% femenino, diestros. Los controles sanos fueron pareados por edad y sexo, todos diestros, sin diagnóstico del eje I del DSM-IV-R.

De los participantes del estudio por grupo de edad se tiene; a) En el grupo de 6 años, un paciente y un control; en el grupo de 7 años cuatro pacientes y dos controles; en el grupo de 8 años 5 pacientes y dos controles, y en el grupo de 9 años dos pacientes y dos controles (Cuadro 2). Todos los participantes del estudio tuvieron resultados de laboratorio normales, y prueba de drogas negativa en orina.

Cuadro 2. Características de los pacientes con TDAH incluidos en el estudio y los pacientes del grupo control (sanos).

Grupo de TDAH (n=13)					Controles* (n=7)
Género	Edad (años)	CIT	CI cualitativo	Comorbilidad	
Masculino	6	144	muy superior	No tiene	Sí
Masculino	7	82	promedio bajo	TOD/agresividad	
Masculino	7	82	promedio bajo	No tiene	Sí
Masculino	7	98	promedio	No tiene	Sí
Masculino	7	89	Promedio bajo	TOD/agresividad	
Masculino	8	98	promedio	No tiene	Sí
Masculino	8	101	promedio	TOD/ansiedad	
Femenino	8	80	promedio bajo	Trastorno de aprendizaje	Sí
Masculino	8	102	promedio	No tiene	
Masculino	8	106	promedio	TOD/agresividad	
Masculino	9	121	superior	Ansiedad	Sí
Masculino	9	82	promedio bajo	TOD/agresividad	Sí

TOD=Trastorno oposicionista desafiante

- Los controles se buscaron de mismo género y edad que los pacientes del grupo con TDAH, con inteligencia normal

- **Análisis de la resolución del MSIT**

a) Tiempo de respuesta de los reactivos de control e interferencia

Se calculó la media de tiempo de que aparecía el estímulo a que el sujeto contestaba para el conjunto de los 96 reactivos de control e interferencia respectivamente. Se realizó un análisis de los valores utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con lo que se corroboró distribución normal de los datos y se aplicaron pruebas paramétricas para evaluar la diferencia de medias (prueba t de Student para muestras independientes).

La media del tiempo de respuesta en los reactivos de control fue de 1026.8ms para el grupo sano y de 1247.1ms para el grupo de TDAH. En los reactivos de interferencia, la media en el grupo sano fue de 1414.9ms comparado con 1555.9ms en el grupo con TDAH. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas (Cuadro 3).

Cuadro 3. Media del tiempo de respuesta (milisegundos) en los reactivos de control e interferencia del MSIT en los grupos con TDAH y sanos.

Grupo	TDAH (n=13)		Sanos (n=7)		Diferencia de medias (IC95%)
	Media	DE	Media	DE	
Control ^a	1247.1	146.0	1026.8	108.2	220.22 (98.10 a 342.35)
Interferencia ^b	1555.9	209.4	1414.9	71.5	140.98 (5.31 a 276.65)

^a Prueba t de Student para muestras independientes con diferente varianza p=0.043

^b Prueba t de Student para muestras independientes con diferente varianza p=0.002

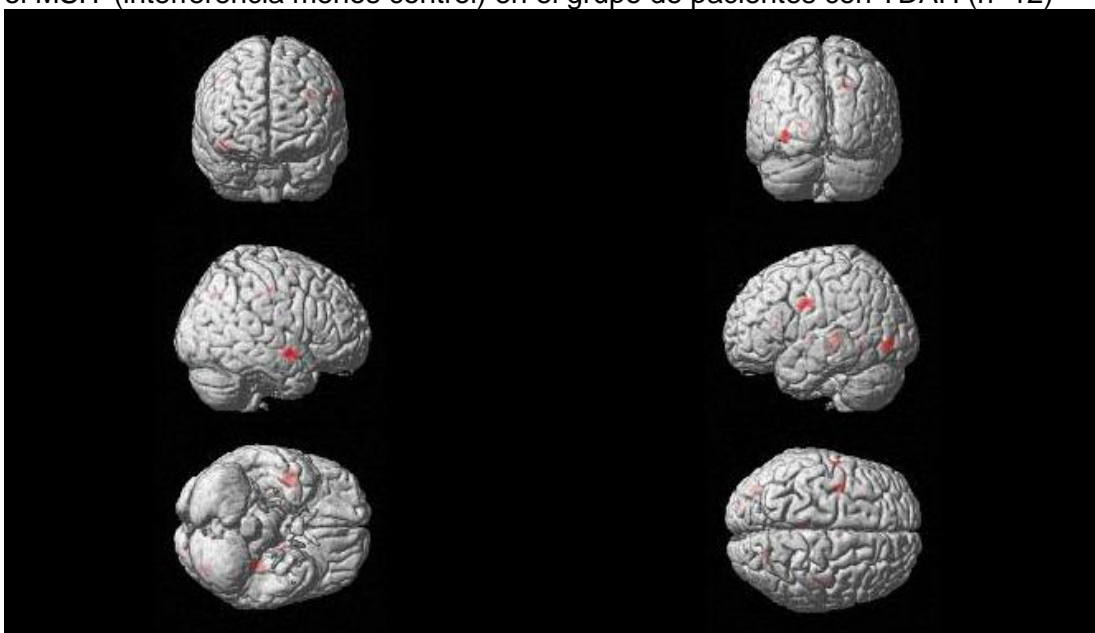
b) Aciertos totales en la resolución del MSIT

El grupo de sano tuvo una mediana de aciertos totales de 58% (rango intercuartilar 47% a 70%) y el grupo de pacientes con TDAH de 64% (rango intercuartilar de 52% a 67%). No se encontraron diferencias en el porcentaje de aciertos entre grupos (Prueba U de Mann Whitney p=0.643).

- **Respuesta BOLD del grupo de pacientes con TDAH**

En la respuesta BOLD de los pacientes con TDAH en la diferencia control-interferencia, se observaron áreas de hipoactivación en el caudado y putamen, así como en la corteza parietal sin activación del cíngulo dorsal anterior (Figura 3).

Figura 3. Reconstrucción tridimensional para mostrar las áreas de activación durante el MSIT (interferencia menos control) en el grupo de pacientes con TDAH (n=12)

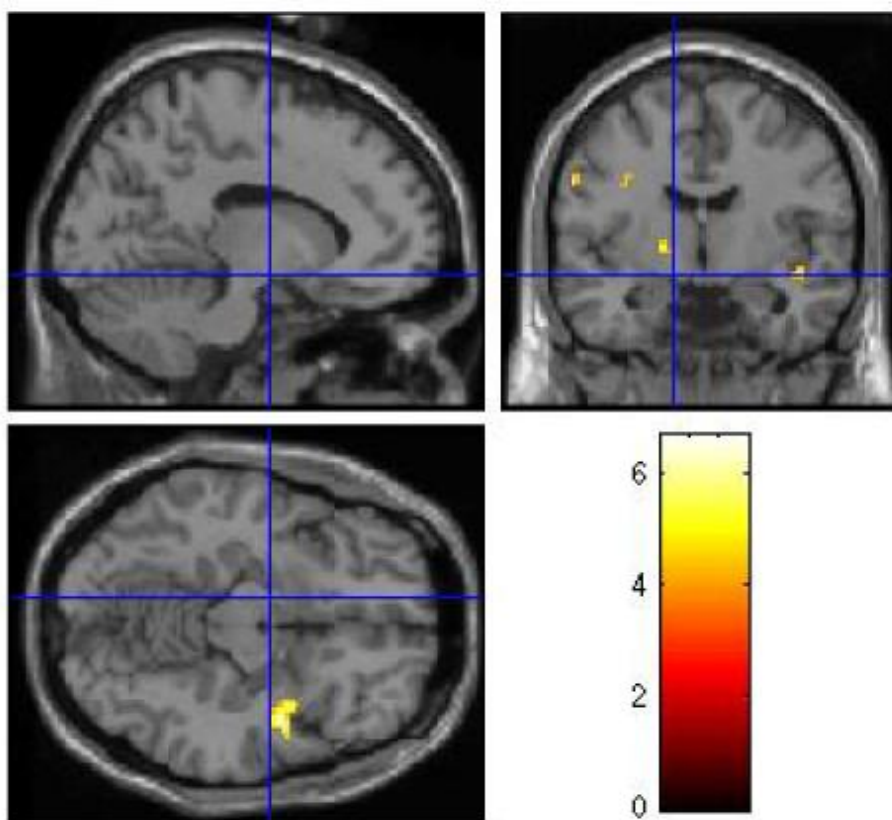


En los pacientes con TDAH en el análisis interferencia-control, las áreas de mayor activación fueron temporal inferior derecha, temporal inferior izquierda y pálido izquierdo (Cuadro 4, Figura 4).

Cuadro 4. Áreas cerebrales con diferencia interferencia menos control significativas en el análisis de los pacientes con TDAH.

Region	Coordenadas			Puntuación Z (voxel pico)	Cluster (tamaño)
	x	y	z		
Temporal inferior derecha	48	0	-12	4.15	98
Temporal inferior izquierda	-32	-32	0	4.13	50
M izquierda	-40	-2	28	3.81	60
Pálido izquierdo	-16	-6	2	3.54	16

Figura 4. Patrón de activación durante el MSIT (interferencia-control) en el grupo con TDAH.



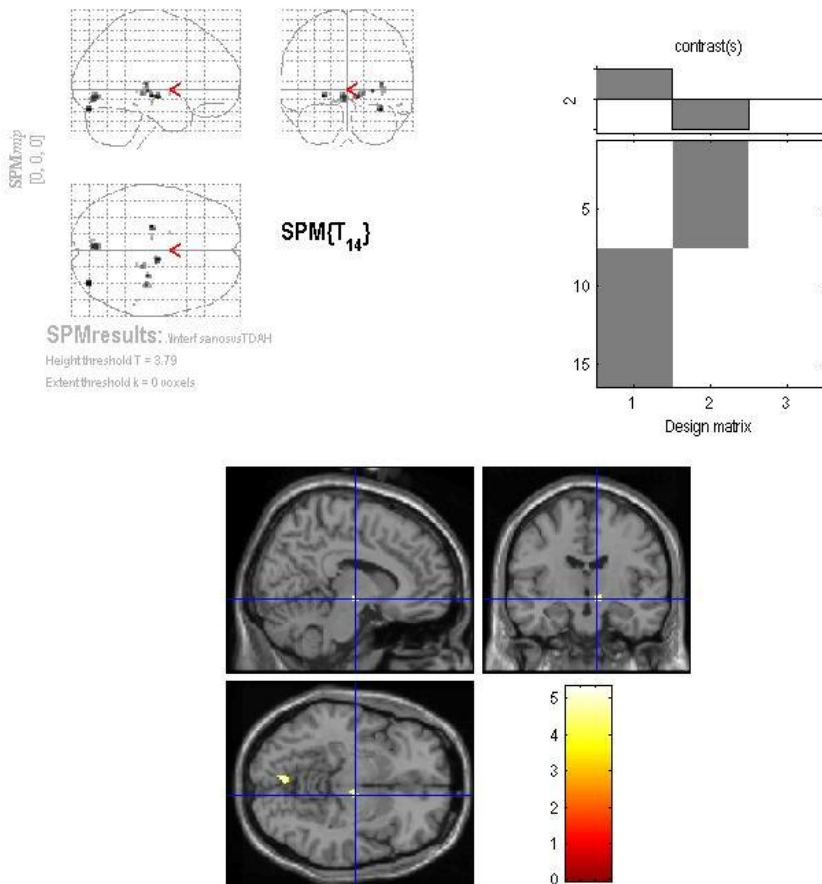
- **Diferencias en la respuesta BOLD entre el grupo de escolares con TDAH vs. el grupo de escolares sanos en los reactivos de control.**

En el porcentaje de cambio de la respuesta BOLD en el total de reactivos del MSIT (interferencia menos control) del grupo TDAH vs. sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la región del tálamo, siendo la activación mayor en el grupo de sanos comparado con el de TDAH (Cuadro 5, Figura 5).

Cuadro 5. Área cerebral con diferencia significativa en la activación durante los reactivos de control de MSIT en el grupo TDAH vs. control.

Region	Coordenadas			Puntuación Z (voxel pico)	Cluster (tamaño)
	x	y	Z		
Temporal inferior derecha	48	0	-12	4.15	98

Figura 5. Diferencia en el patrón de activación durante la resolución de los reactivos de control de MSIT en el grupo TDAH vs. sano



- **Diferencias en la respuesta BOLD entre el grupo de escolares con TDAH vs. el grupo de escolares sanos en los reactivos del MSIT de interferencia-control.**

En el porcentaje de cambio de la respuesta BOLD en el total de reactivos de control del grupo TDAH vs. sanos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el patrón de activación cerebral:

- a) El grupo de TDAH tuvo un mayor porcentaje de cambio en la corteza prefrontal dorsolateral y orbito-frontal medial comparado con el grupo sano (Cuadro 6, Figura 6); y
- b) El grupo de sanos tuvo un mayor porcentaje de cambio en la región temporal superior y cerebelo comparado con el grupo de TDAH (Cuadro 7).

No se encontró una diferencia significativa en la corteza dorsal anterior del cíngulo entre los grupos.

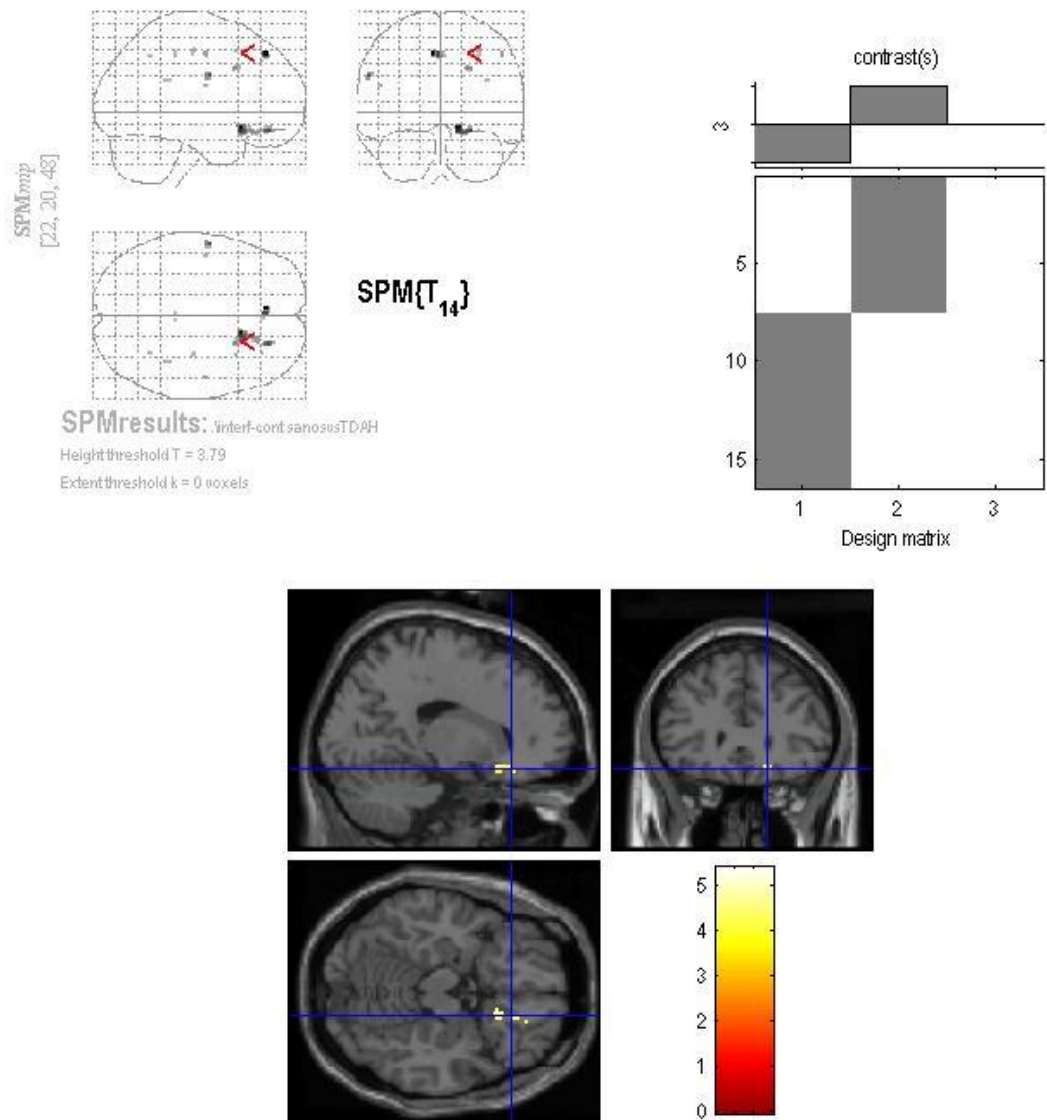
Cuadro 6. Áreas cerebrales con diferencia significativa y mayor activación en la prueba MSIT (interferencia-control) en el grupo TDAH comparado con el grupo control.

Region (TDAH>sanos)	Coordenadas			Puntuación Z (voxel pico)	Cluster (tamaño)
	X	y	Z		
Prefrontal medial	-6	40	48	3.91	13
Orbitofrontal ventromedial	18	30	-16	3.34	52

Cuadro 7. Áreas cerebrales con diferencia significativa y mayor activación en la prueba MSIT (interferencia-control) en el grupo de sanos comparado con el grupo de TDAH.

Region (Sanos>TDAH)	Coordenadas			Puntuación Z (voxel pico)	Cluster (tamaño)
	X	y	Z		
Temporal superior	50	-20	6	4.18	47
Cerebelo	38	-82	-20	3.91	41

Figura 6. Patrón de activación durante la resolución del MSIT (interferencia-control) que fue mayor en el grupo con TDAH comparado con el grupo sano.



XIII. DISCUSIÓN

Se denominan tareas de interferencia cognitiva, a aquellas en las que el procesamiento de la característica de un estímulo impide el procesamiento simultáneo de un segundo atributo. El MSIT fue generado a partir de un modelo hipotético de activación del cíngulo, combinando múltiples dimensiones de la interferencia cognitiva (Stroop,⁵⁹ Ericksen⁶⁰ y Simon⁶¹), con la toma de decisiones y otros factores conocidos de activación de la corteza dorsal anterior del cíngulo (detección de blancos, detección de novedad, detección de errores, selección de respuestas, competición estímulo/respuesta, tiempo para emitir respuestas y dificultad de la tarea)⁶² por lo que debiera generar un reclutamiento máximo de las neuronas de esta zona, y ha dado una respuesta robusta en esta región cortical de los individuos adultos.

En este estudio de pacientes de edad escolar (6 a 9 años), se encontró que el grupo de pacientes con TDAH tuvo un mayor tiempo de respuesta tanto para los reactivos de control como interferencia comparado con el grupo control, y son mayores comparados con lo reportado en los estudios realizados en adultos⁵⁹ (Cuadro 8).

Tipo de reactivos	Grupo de pacientes con TDAH		Grupo de controles sanos	
	Escolares	Adultos ⁶⁶	Escolares	Adultos ⁵⁸
Interferencia	1555.9 ms	844 ms	1414.9 ms	787 ms
Control	1247.1 ms	537 ms	1026.8 ms	479 ms

Así mismo, en adultos se reporta una tasa de aciertos en los reactivos mayor al 95%, mientras que en la población escolar estudiada, a pesar del tiempo de práctica y que la duración era de 3 segundos por reactivo (en adultos es de 2 segundos), se tuvieron tasas de respuesta en los reactivos totales de 58% y 64% en escolares sanos y con diagnóstico de TDAH respectivamente. Esto puede asociarse a la complejidad de la prueba y la rapidez con la que se pasan los 196 estímulos que puede, junto con el ruido del resonador y los factores ambientales, condicionar que la población escolar tenga una menor tasa de respuesta que los adultos, y al haber sido similar en ambos grupos, permite comparar las áreas de mayor activación en ambos grupos por la misma prueba.

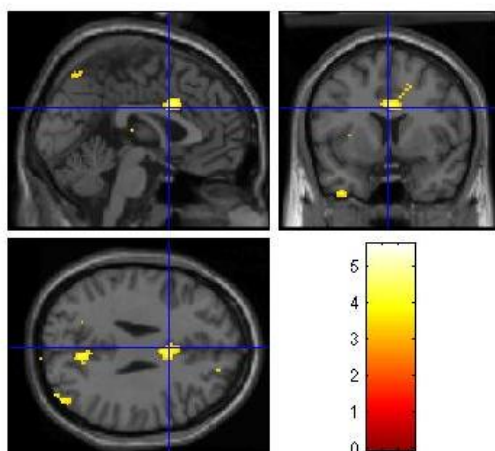
En este estudio, se encontraron áreas de mayor activación: a) en los pacientes con TDAH comparados con los sanos la corteza prefrontal y orbitofrontal mediales; y b) en el grupo de pacientes sanos comparado con el grupo de TDAH la región temporal superior y cerebelar. En otros estudios con diferentes paradigmas, se ha encontrado una reducción en la actividad fronto-estriatal en pacientes con TDAH comparado con controles, a pesar de que el desempeño fuera similar, como en este estudio.⁵¹

Rubia K et al,⁵⁵ encontraron que el Trastorno de conducta puro (oposicionista desafiante) y el Trastorno por Déficit de Atención comparten por resonancia magnética funcional alteraciones en la región temporal y parietal, pero el área frontal-ventral es la que consistentemente se ha relacionado con TDAH. En estudios realizados para probar el efecto del metilfenidato en pacientes con TDAH con tareas en donde se involucra supresión de interferencias e inhibición de respuesta se observó una mayor actividad después del tratamiento en la corteza prefrontal derecha, pero sólo durante la supresión de la tarea de interferencia.⁵⁷ Así mismo, se ha observado que el tratamiento crónico con metilfenidato induce la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria, especialmente en la corteza prefrontal y el estriado, favoreciendo la síntesis de sustancias dependientes de energía,⁴⁰ lo que puede ser un mecanismo de acción adicional para mejorar los síntomas del TDAH. Los resultados de este estudio, apoyan la evidencia antes descrita de activaciones diferentes en los pacientes con TDAH comparado con los controles, y afectación del circuito fronto-estriato-cerebeloso.

En un ensayo clínico controlado publicado este año, para evaluar el efecto inmediato de una dosis de metilfenidato en 12 pacientes masculinos con diagnóstico de TDAH combinado con una media de edad de 13 años, se encontró activación en los controles en: tálamo, corteza prefrontal inferior, lóbulos parietales y corteza temporal superior; mientras que los pacientes con TDAH antes del medicamento presentaban zonas de activación en: la corteza prefrontal inferior, el giro prefrontal inferior, la corteza ventromedial, el tálamo, el lóbulo parietal inferior y el giro temporal medio. hipoactivación estriatal, que se corregía después del tratamiento. Los pacientes con TDAH no difirieron en el desempeño en la prueba de los controles. Estas diferencias son similares en las áreas de activación, son similares a las encontradas en este estudio.

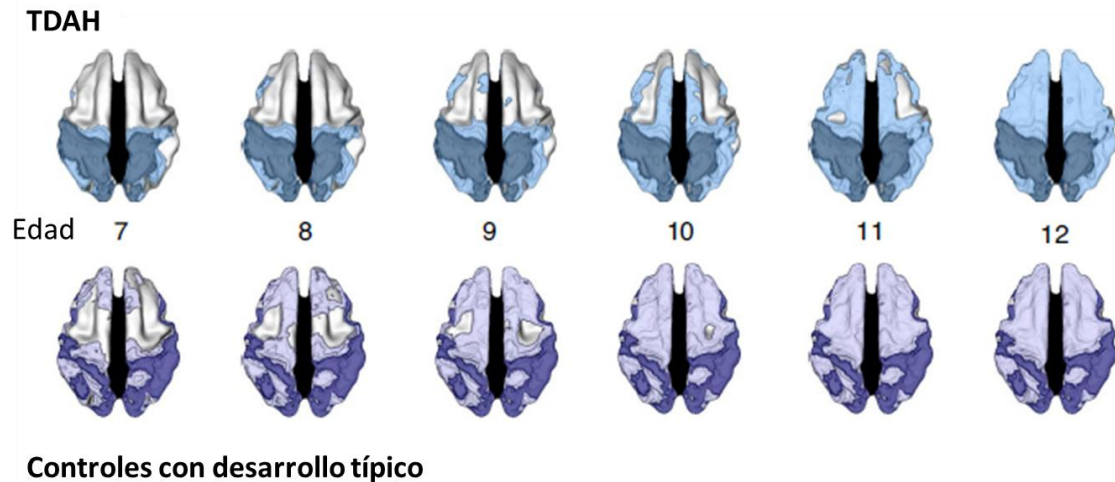
En la muestra de pacientes de edad escolar de este estudio, ni en grupo con TDAH ni el grupo sano, se encontró activación por el MSIT de la corteza dorsal anterior del cíngulo. Sin embargo, en un voluntario sano de 12 años de edad (no incluido en el análisis), la aplicación del MSIT generó una activación robusta de la corteza dorsal anterior del cíngulo en el análisis interferencia-control (Figura 7).

Figura 7. Patrón de activación durante el MSIT (interferencia-control) en un paciente sano de 12 años de edad.



En un estudio donde se evaluaron las diferencias en las áreas que alcanzaban el grosor cortical pico en pacientes escolares (7 a 12 años) sanos y comparados con pacientes con TDAH⁸⁵, encontraron que en el grupo de escolares sanos, el pico en el grosor cortical en el lóbulo frontal inicia a los 7 años completándose a los 11 años. En los pacientes de edad escolar con TDAH, existía un retraso en el pico del grosor cortical predominantemente en regiones frontales, alcanzando el desarrollo completo a los 12 años (Figura 8).

Figura 8. Edad a la que se encontró el pico en el grosor de las áreas corticales^a (vista dorsal) en el estudio de Shaw et al.⁸⁵



^aEn las áreas en color oscuro el modelo cuadrático no fue lo suficiente para poder evaluar las diferencias en esas zonas al haber alcanzado desde la edad de inicio del estudio el máximo grosor cortical. El grosor cortical pico alcanzado en la edad correspondiente se muestra en colores claros.

La falta de la activación de la corteza dorsal del cíngulo por el MSIT tanto en los grupos control y con TDAH de edad escolar del presente estudio (media de edad 8 años), aunado a la presencia de activación en un paciente de 12 años, podría apoyarse en la teoría de la maduración cortical antes mencionada, donde el no alcanzar antes de los 12 años el grosor cortical pico en áreas frontales dorsolaterales y mediales, condiciona el uso para los procesos asociados al cíngulo en edades adultas, de otras áreas y circuitos diferentes, como la región temporal superior y cerebelo en los pacientes sanos, y la región fronto-orbital en los pacientes con TDAH.

XIV. CONCLUSIONES

El desarrollo cerebral continua hasta los 20 años, al ir modificando y madurando las vías y conexiones entre las estructuras cerebrales, así como reforzando o debilitando circuitos. Los presentes resultados sugieren que los niños de edad escolar tienen vías diferentes para procesar la interferencia cognitiva y la toma de decisiones comparado con los adultos, ya que en estos últimos se tiene activación del cíngulo dorsal anterior y en este estudio se encontró que en los grupos de edad escolar no se activó el cíngulo, sino cerebelo y región temporal superior en los sanos, y corteza prefrontal y orbitofrontal en pacientes con TDAH.

Las diferencias entre el tiempo de respuesta, porcentaje de aciertos, y a falta de activación de la corteza dorsal anterior del cíngulo en la población escolar comparado con lo reportado en adultos, es compatible con la alteración en la velocidad de procesamiento en los pacientes con TDAH, y con el proceso madurativo en que la etapa escolar tiene problemas en la coordinación viso-espacial comparado con los mayores de 20 años en quienes ya es completo el desarrollo de vías y se han alcanzado completamente los grosores corticales pico.

Las principales limitantes del estudio son el relativamente pequeño tamaño de muestra, que sólo se incluyeron pacientes con TDAH subtipo combinado, y que no se tuvo un control para cada caso. Adicionalmente, el porcentaje de respuestas correctas aunque similar en ambos grupos fue bajo, lo que pudo haber condicionado una respuesta menos importante de las diferentes áreas cerebrales.

Al encontrar estos diferentes patrones de activación, se requiere de evaluar a los pacientes después del tratamiento con metilfenidato, para ver si se modifica la activación de las estructuras, y se llega a alcanzar el nivel de cambio en la respuesta BOLD en los pacientes escolares que se observó en los controles sanos. Además, es necesario el evaluar a poblaciones de mayor edad (adolescentes) para analizar a que edad, el cíngulo tiene un papel en la regulación de los procesos atencionales.

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

Preguntas de evaluación MacCAT del estudio



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Departamento de Neurología

Evaluación de la presentación MacCAT

Estudio: **Diferencias anatómicas, funcionales y bioquímicas en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención**

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

Carta de Consentimiento informado para los padres de los
pacientes con Trastorno por déficit de atención.



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

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Departamento de Neurología

Carta de Consentimiento Informado Pacientes con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

1. Identificadores.

Estudio: **Diferencias anatómicas, funcionales y bioquímicas en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención**

Registro del comité de investigación:

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. 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 el tamaño, las sustancias presentes en el cerebro y la activación cerebral de un grupo de pacientes de 6 a 12 años de edad con trastorno por déficit de atención, con un grupo de niños sanos de la misma edad.

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 con medicamentos, 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, 25 niños sanos, y 24 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.

a. Toma de muestras.

Se le solicitará que su hijo dé una muestra de orina de 10 mililitros en un frasco, para realizar una prueba rápida de drogas en orina, esto será realizado en privacidad del paciente con usted. Esto se le solicitará en dos ocasiones, una el día de hoy en caso de aceptar participar, y la segunda ocasión el día del estudio de resonancia magnética que se describe más adelante. Para poder realizarle la toma de muestra de sangre, el paciente deberá presentarse con ayuno de 8 horas. Se le tomará en el laboratorio del hospital, una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos, aproximadamente 1 cucharadita de su sangre para realizarle algunos estudios de laboratorio. Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle la muestra de sangre. Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen: una biometría hemática para saber si tiene anemia y como están sus defensas; pruebas de función hepática, para conocer como está funcionando su hígado y, pruebas de función renal para conocer como está de sus riñones. El propósito de realizarle los estudios de laboratorio es para saber más sobre las condiciones generales de salud de su hijo(a). Le entregaremos los resultados de laboratorio en aproximadamente 5 días.

b. Prueba MSIT y potenciales evocados relacionados a evento.

Se le dará cita para acudir al laboratorio de psicofisiología. Se le colocarán 20 cables sobre la piel entre el pelo de la cabeza, con un poco de gel, y sujetos con una venda. Se le pedirá a su hijo(a) que se siente enfrente de una computadora, y que coloque sus dedos índice, medio y anular de la mano derecha sobre el teclado. Aparecerá una serie, en la que en cada una se observarán 3 números en la parte central de la pantalla del uno al tres, dos iguales y uno diferente. Se le pedirá a su hijo que presione la tecla correspondiente al número diferente. Una vez que haya comprendido como responder, se le darán 5 minutos de práctica. Al finalizar se le aplicará la prueba para medir cuanto tiempo se tarda en responder y cuantos aciertos tiene, al mismo tiempo se le medirá a través de los cables colocados previamente la actividad eléctrica de su cerebro. En caso de que requiera más práctica se le darán 5 minutos adicionales. El tiempo requerido para esta cita es de 15 a 30 minutos. No le genera dolor o molestia alguna a su hijo(a).

c. Estudio de resonancia magnética

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. Esta se utilizará posteriormente para medir el volumen de dos partes del cerebro involucradas con la atención. Posteriormente se le pedirá a su hijo(a) que conteste la prueba MSIT de manera similar a como lo hizo en la prueba en computadora mientras se le toman imágenes del cerebro. Esta parte dura 7 minutos. Al final se le harán tres mediciones de sustancias a través del mismo estudio llamadas espectroscopía. Cada una de estas dura 3 minutos. La duración total del estudio es de 25 minutos.

Posterior a esto se da fin a su participación en el estudio y en aproximadamente una semana se le dará una cita para darle los resultados de su hijo(a).

4. Posibles riesgos y molestias

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. Se realizará por una persona con amplia experiencia en la extracción de sangre. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o discreta molestia, es posible que se le pueda tomar un moretón.

Para las pruebas de drogas, sólo se requiere que el paciente de un poco de orina en un frasco, puede ocasionar un poco de incomodidad para el paciente el que usted como familiar le sostiene el frasco para dar la muestra.

La prueba MSIT con potenciales evocados relacionados a evento, es un estudio no invasivo que sólo requiere que su hijo observe imágenes y conteste al presionar una tecla con la respuesta que considere después de ver cada uno de los reactivos. No ocasiona dolor o riesgo alguno. La principal molestia que ocasiona es el tiempo invertido (10 minutos), además de acudir al hospital para su aplicación.

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, para disminuir un poco la incomodidad en la fase previa a contestar el MSIT se le proyectará una caricatura sin sonido, con el diálogo de los personajes escrito. 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, de laboratorio 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 y los resultados de pruebas clínicas, 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 quién es el médico que realizará 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, puede 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, D.F.

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

Le 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

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
Instituto Nacional de Salud

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Departamento de Neurología

Carta de Consentimiento Informado Pacientes sanos

1. Identificadores.

Estudio: **Diferencias anatómicas, funcionales y bioquímicas en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención**

Registro del comité de investigación:

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. 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 la activación cerebral de un grupo de pacientes de 6 a 12 años de edad con trastorno por déficit de atención, con un grupo de niños sanos de la misma edad, como su hijo(a).

Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en este estudio por considerarse completamente sano; por lo anterior pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que su hijo, 25 niños con trastorno por déficit de atención, y 24 niños sanos más, 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.

a. Toma de muestras biológicas.

Se le solicitará que su hijo dé una muestra de orina de 10 mililitros en un frasco, para realizar una prueba rápida de drogas en orina, esto será realizado en privacidad del paciente con usted. Esto se le solicitará en dos ocasiones, una el día de hoy en caso de aceptar participar, y la segunda ocasión el día del estudio de resonancia magnética que se describe más adelante. Para poder realizarle la toma de muestra de sangre, el paciente deberá presentarse con ayuno de 8 horas. Tomaremos en el laboratorio del hospital, una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos, aproximadamente 1 cucharadita de su sangre para realizarle algunos estudios de laboratorio. Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle la muestra de sangre. Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen: una biometría hemática para saber si tiene anemia y como están sus defensas; pruebas de función hepática, para conocer como está funcionando su hígado y, pruebas de función renal para conocer como está de sus riñones. El propósito de realizarle los estudios de laboratorio es para saber más sobre las condiciones generales de salud de su hijo(a). Le entregaremos los resultados de laboratorio en aproximadamente 5 días.

d. Prueba MSIT y potenciales evocados relacionados a evento.

Se le dará cita para acudir al laboratorio de psicofisiología. Se le colocarán 20 cables sobre la piel entre el pelo de la cabeza, con un poco de gel, y sujetos con una venda. Se le pedirá a su hijo(a) que se sienta enfrente de una computadora, y que coloque sus dedos índice, medio y anular de la mano derecha sobre el teclado. Aparecerá una serie, en la que en cada una se observarán 3 números en la parte central de la pantalla del uno al tres, dos iguales y uno diferente. Se le pedirá a su hijo que presione la tecla correspondiente al número diferente. Una vez que haya comprendido como responder, se le darán 5 minutos de práctica. Al finalizar se le aplicará la prueba para medir cuanto tiempo se tarda en responder y cuantos aciertos tiene, al mismo tiempo se le medirá a través de los cables colocados previamente la actividad eléctrica de su cerebro. En caso de que requiera más práctica se le darán 5 minutos adicionales. El tiempo requerido para esta cita es de 15 a 30 minutos. No le genera dolor o molestia alguna a su hijo(a).

e. Estudio de resonancia magnética

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. Esta se utilizará posteriormente para medir el volumen de dos partes del cerebro involucradas con la atención. Posteriormente se le pedirá a su hijo(a) que conteste la prueba MSIT de manera similar a como lo hizo en la prueba en computadora mientras se le toman imágenes del cerebro. Esta parte dura 7 minutos. Al final se le harán tres mediciones de sustancias a través del mismo estudio llamadas espectroscopía. Cada una de estas dura 3 minutos. La duración total del estudio es de 25 minutos.

Posterior a esto se da fin a su participación en el estudio y en aproximadamente una semana se le dará una cita para darle los resultados de su hijo(a).

4. Posibles riesgos y molestias

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. Se realizará por una persona con amplia experiencia en la extracción de sangre. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o discreta molestia, es posible que se le pueda tomar un moretón.

Para las pruebas de drogas, sólo se requiere que el paciente de un poco de orina en un frasco, puede ocasionar un poco de incomodidad para el paciente el que usted como familiar le sostenga el frasco para dar la muestra.

La prueba MSIT es un estudio no invasivo que sólo requiere que su hijo observe imágenes y conteste al presionar una tecla con la respuesta que considere después de ver cada uno de los reactivos. No ocasiona dolor o riesgo alguno. La principal molestia que ocasiona es el tiempo invertido (10 minutos), además de acudir al hospital para su aplicación.

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, para disminuir un poco la incomodidad en la fase previa a contestar el MSIT se le proyectará una caricatura sin sonido, con el diálogo de los personajes escrito. 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, de laboratorio y de imagen que realizaremos le proporcionarán información sobre el estado de salud de su hijo pudiera ser un beneficio para usted.

Si 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 una enfermedad que afecta el potencial de éxito de los niños mexicanos que la padecen.

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 y los resultados de pruebas clínicas, 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 quién es el médico que realizará 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, puede 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, D.F.

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

Le 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

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

Carta de Asentimiento Informado de los participantes.



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

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Departamento de Neurología

Carta de Asentimiento Informado

1. Identificadores.

Estudio: **Diferencias anatómicas, funcionales y bioquímicas en pacientes escolares con trastorno por déficit de atención**

Registro del comité de investigación:

Hola, esta carta es para invitarte a participar en un estudio realizado en el Departamento de Neurología, donde vemos a niños que tienen problemas para aprender, poner atención y que no les vaya bien en la escuela.

El trastorno por déficit de atención es una enfermedad en la que los niños no pueden poner atención en la clase, en los juegos, o en lo que les dicen sus papás. Nosotros los médicos no sabemos bien por que les pasa esto a ellos, y esto es por lo que haremos el estudio, para entender más que es diferente en la cabeza de los niños con déficit de atención y así poder ayudarlos después a que les vaya mejor en la escuela, tengan más amigos, y no los regañen sus papás.

En caso de que decidas participar, necesitaríamos darte un piquete para ver que estén bien tus defensas y tu cuerpo esté funcionando bien. Te pediríamos también dos chorrillos de pipí en un frasco para ver que no haya nada extraño.

Después te pediríamos que contestes una prueba con numeritos del uno al tres en donde tienes que encontrar cual es el diferente lo más rápido que puedas, mientras te pegamos unos cables en la cabeza. Esto no te dolerá. Estarás practicando un rato y cuando ya hayas entendido la prueba mediremos cuantas buenas tienes y en cuanto tiempo respondes.

EL último estudio se llama resonancia magnética, en este te tienes que quedar sin moverte acostado(a) con un casco en la cabeza mientras tomamos unas fotos de tu cabeza. Para ayudarte a que te quedes quieto(a) podrás ver una caricatura que tu escojas, y responder la prueba de los numeritos otra vez presionando los botones en un aparato que estará cerca de tu mano derecha. Durante todo el estudio estará tu mamá contigo para que no te sientas solo. Lo más importante de esta parte es que nos ayudes no moviéndote para que salgan bonitas las fotos.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de esta carta. 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 el estudio que aquí se describe.

Nombre del Participante

Fecha

Le 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

Fecha

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del padre

XVI. REFERENCIAS

- 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 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.
- ³⁹ American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2001;108(4):1033-1044.
- ⁴⁰ 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

-
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Giedd, J. N., et al. Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 1999; 10, 861–863
- ⁴³ Gogtay, N., Giedd, J. N., et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004;101,:8174–8179.
- ⁴⁴ Casey, B. J., Trainor, R. J., , et al. A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-nogo task. *Journal of Cognitive Neuroscience*,2005; 9: 835–847.
- ⁴⁵ Seidman LJ, et al. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1273-84.
- ⁴⁶ Valera EM, et al. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1361-1369.
- ⁴⁷ Jovicich J, et al. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: Reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. *Neuroimage* 2009; 46:177-92.
- ⁴⁸ Pliszka, S. R., Glahn, D. C., et al.. Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naïve or in long-term treatment. *American Journal of Psychiatry*, 2006;163: 1052–1060.
- ⁴⁹ Rubia, K., Smith, A. B., et al E. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 2005;162: 1067–1075.
- ⁵⁰ Suskauer, S. J., et al. (2007). Functional magnetic resonance imaging evidence for abnormalities in response selection in Attention deficit hyperactivity disorder: Differences in activation associated with response inhibition but not habitual motor response. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20, 478–493.
- ⁵¹ Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD, what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9, 184–195.
- ⁵² Bush, G., Frazier, J. A., et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biological Psychiatry*, 1999; 45: 1542–1552.
- ⁵³ Smith, A.B., et al. The neural correlates of switching set as measured in fast, event-related functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 2004;21: 247–256.
- ⁵⁴ Smith AB, et al. Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naïve adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *J Child Psych Psychiatry*. 2008; 49(9):977-985.
- ⁵⁵ Rubia K, et al. Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50(6):669-78.
- ⁵⁶ Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder, a review and suggested future directions. *Biological Psychiatry*, 2005;57: 1273–1284.
- ⁵⁷ Lee YS, Han DH, Lee JH, Choi TY. The Effects of Methylphenidate on Neural Substrates Associated with Interference Suppression in Children with ADHD: A Preliminary Study Using Event Related fMRI. *Psychiatry Investig*. 2010 Mar;7(1):49-54. Epub 2010 Feb 8.
- ⁵⁸ Bush G, et al. The Multi-Source Interference Task: validation study with fMRI in individual subjects. *Mol Psychiatr* 2003;8:60-70.

-
- ⁵⁹ Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643–662.
- ⁶⁰ Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception Psychophysics* 1974; 16: 143–149.
- ⁶¹ Simon JR, Berbaum K. Effect of conflicting cues on information processing: the ‘Stroop effect’ vs the ‘Simon Effect’. *Acta Psychol* 1990; 73: 159–170.
- ⁶² Bush G, Vogt BA, et al. Greve D, Jenike MA et al. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 523–528
- ⁶³ Stins JF, et al. The Multi-Source Interference Task: The Effect of Randomization. *J Clin Exp Neuropsych.* 2005;27:711-717.
- ⁶⁴ Harrison BJ, Yücel M et al. Characterizing anterior cingulate activation in chronic schizophrenia: a group and single-subject fMRI study. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116(4): 271-9.
- ⁶⁵ Bush G, Shin LM. The multi-source interference task: an fMRI task that reliably activates the cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network. *Nat Protocols.* 2006;1(1).
- ⁶⁶ 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 Psychiatry*; 65(1):102-114.
- ⁶⁷ Registro diario de consultas otorgadas del Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez 2008.
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ Brown RT, Amler RW, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005;115(6):e749-57.
- ⁷⁰ 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.
- ⁷¹ 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.
- ⁷² Durston S. Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: What can we learn from neuroimaging and genetics? *Development and Psychopathology* 2008;20:1133-1143.
- ⁷³ Desmond JE, Glover GH. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: Statistical power analyses. *J Neurosci Methods* 118 (2002); 115-128.
- ⁷⁴ First MB, Spitzer RL, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-CV). Washington DC: American Psychiatric Press; 1997.
- ⁷⁵ Deary IJ, Simonotto E, et al. The functional anatomy of inspection time: an event-related fMRI study. *Neuroimage.* 2004;65(2):266-9.
- ⁷⁶ Grisso T, Appelbaum PS, Hill-Fotouhi C. The MacCAT-T: a clinical tool to assess patients’ capacities to make treatment decisions. *Psychiatr Serv.* 1997; 48(11):1415-9.
- ⁷⁷ Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions, *Behav. Neurol.* **12** (2000), pp. 191–200. (www.mricro.com)
- ⁷⁸ Friston KJ. Commentary and opinion: II, *Statistical parametric mapping: ontology and current issues.* *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **15** (1995), pp. 361–370. (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London. (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm))
- ⁷⁹ Engelman, C., 1965. MATHLAB: a program for on-line machine assistance in symbolic computations. Proceedings of the November 30--December 1, 1965, fall joint computer conference, part I. ACM, Las Vegas, Nevada. (www.mathworks.com)

⁸⁰ Detre JA, Floyd TF. Functional MRI and its applications to the clinical neurosciences. *Neuroscientist*. 2001 Feb;7(1):64-79.

⁸¹ Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México, 1984.

⁸² Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 7):4-16.

⁸³ Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366(9481):237-248.

⁸⁴ Biederman J, Mick E et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;65(Suppl 3):3-7

⁸⁵ Shaw P, Eckstrand K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *PNAS* 2007; 104(49):19649-19654.