



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**



Diferencia en la negatividad relacionada al error (NRE) al aplicar la prueba Multi Source Interference Task (MSIT) en pacientes escolares con Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) comparados con escolares sanos.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

CAMPO DE ESTUDIO PRINCIPAL:

NEUROLOGIA PEDIATRICA.

PRESENTA:

Rosana Huerta Albarrán

Tutor Principal:

Dr. Héctor Adrián Poblano Luna.

MÉXICO, D.F.

Febrero 2012.



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.

**Dr. Héctor Adrián Poblano Luna,
TUTOR PRINCIPAL.**

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

**Rosana Huerta Albarrán.
ALUMNA**

INTEGRANTES DEL MIEMBRO DEL JURADO,

**Dr. Onofre Muñoz Hernández.
PRESIDENTE**

**Dr. Mario Enrique Rendón Macías.
VICEPRESIDENTE**

**Dr. Héctor Adrián Poblano Luna,
SECRETARIO.**

**Dr. Juan Garduño Espinosa.
VOCAL**

**Dr. Reyes Haro Valencia.
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.

INDICE

	Resumen	6
I	Antecedentes	7
	Sustrato neurobiológico del TDAH	8
	Multi-source Interference Task (MSIT)	12
	Detección del error	14
II	Planteamiento del problema	16
III	Justificación	16
IV	Pregunta de investigación	17
V	Objetivos	17
VI	Hipótesis	17
VII	Metodología	18
	Diseño	18
	Justificación del tamaño de muestra	18
	Población de estudio	18
	Criterios de Inclusión	18
	Criterios de exclusión	19
	Criterios de eliminación	19
	Descripción general del estudio	20
	Cronograma de visitas del estudio	21
	Evaluación clínica	21
	Estudios a realizar	22
	Variables	24
VIII	Plan de análisis estadístico	26
IX	Limitaciones del estudio	26
X	Consideraciones éticas	26
XI	Consideraciones de bioseguridad	27
XII	Resultados	28
XIII	Discusión	31
XIV	Conclusión	35
XV	Apéndices	36
	1 Criterios del DSM-IV-TR para trastorno por déficit de atención	36
	2 Preguntas de evaluación MacCAT del estudio	39
	3 Carta de consentimiento informado para los padres de pacientes con Trastorno por déficit de atención	42
	4 Carta de consentimiento informado para los padres de los participantes sanos	48
	5 Carta de asentimiento informado de los participantes	54
XVI	Bibliografía	57

RESUMEN

Título: Diferencias en la negatividad relacionada al error (NRE) al aplicar la prueba Multi Source Interference Task (MSIT) en pacientes escolares con Trastorno por Déficit con Hiperactividad (TDAH) comparados con escolares sanos.

Antecedentes. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una enfermedad de inicio en la infancia con una prevalencia conjunta global del 5.29%, y que condiciona serias repercusiones académicas, sociales y familiares en los pacientes afectados. No se conoce a ciencia cierta su fisiopatología, aunque se considera al cíngulo, estriado y cerebelo como sustratos fisiopatológicos de la enfermedad. El multi-source interference task (MSIT) es una prueba diseñada específicamente para generar activación del cíngulo por resonancia magnética y se plantea como una posibilidad su empleo en potenciales relacionados a evento.

Planteamiento del problema. No se conocen a ciencia cierta los sustratos neuronales del TDAH. AL ser la edad escolar un proceso de maduración de vías neuronales, los niños pueden tener diferentes vías de activación comparados a los adultos. La disregulación de la corteza prefrontal (incluye al cíngulo anterior y su relación con el estriado), pueden ser el sitio que condicione el TDAH, y se requiere de estudios funcionales para demostrarlo.

Objetivo. Evaluar las diferencias en las amplitudes y latencias de la Negatividad Relacionada al Error (ERN) al aplicar el MSIT entre un grupo de pacientes escolares con trastorno por déficit de atención con hiperactividad sin tratamiento farmacológico previo, comparado con un grupo control de escolares sanos.

Metodología. Estudio transversal analítico. La población de estudio del grupo de TDAH con diagnóstico de TDAH subtipo combinado, sin tratamiento farmacológico previo, con inteligencia normal. El grupo de pacientes sanos fue pareado por edad y género. Se realizaron potenciales relacionados a evento para determinar la ERN mientras se realizaba la prueba MSIT.

Resultados. Se incluyeron 12 pacientes con TDAH combinado (de 7 a 12 años), cada uno con su control sano. El grupo control tuvo una media de aciertos totales de 67.73 % (Desviación estándar de 16.83) y el grupo de TDAH de 71.24 % (Desviación estándar de 17.39). La media de las latencias de la ERN en el grupo control fue de 126.52 ms (DE de 16.50) y de 131.67 ms (DE de 7.79) para el grupo TDAH. La media de las amplitudes de la ERN en el grupo control fue de 10.79 uV (DE de 5.12) comparado con 11.64 uV (5.59) en el grupo TDAH. Ambas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Prueba t de Student de diferente varianza $p=0.707$ y $p=0.362$ para latencias y amplitudes respectivamente).

Discusión. El que no existan diferencias significativas en las amplitudes y latencias del ERN podría deberse a que la prueba MSIT no es adecuada para su empleo en potenciales relacionados a evento si lo que se pretende es medir la ERN, ya que para que esta aparezca los tiempos de respuesta deben ser muy cortos y al emplear números dentro de la prueba puede ser que si el niño no está familiarizado con los mismos como una dificultad individual para ello. El grupo de edad es determinante para evaluar la evolución de la capacidad de procesamiento del error, influenciado por el aprendizaje escolar y los estímulos ambientales en el hogar. Siendo la propuesta el tener muestras mayores para cada año en edad escolar, empleando una prueba no numérica sino con imágenes conocidas, haciendo comparativos de la evolución de la ERN a lo largo del crecimiento considerando la influencia ambiental tanto en casa como en la escuela.

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 6 meses de duración; que afectan como mínimo dos dominios de la vida, y que inician antes de los 7 años de edad.¹ El diagnóstico se hace en base a los criterios del DSM-IV-TR (las siglas de: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases).² Se sub-clasifica en tres subtipos: combinado predominantemente inatento, y predominantemente hiperactivo-impulsivo, dependiendo de cuáles son las áreas más afectadas (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 mostraran menor afectación, sugirió que la enfermedad se comportaba de manera diferente dependiendo del género.^{9,10,11} La limitante principal de esos estudios era el exceso de participantes masculinos, comparado con el de participantes femeninos. Biederman et al¹² en un estudio balanceado y de pacientes no referenciados, no encontraron diferencias en la edad de inicio, grado de afectación, duración o síntomas individuales; tampoco en los subtipos de TDAH por género, siendo el subtipo combinado el más común en ambos, comportándose de manera similar tanto hombres como mujeres. En el subtipo inatento, sin embargo, la incidencia es mayor en el grupo femenino.

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

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

Un alto porcentaje de los padres de pacientes TDAH reportaron lesiones no fatales (4.5% vs. 2.5% para niños sanos).¹⁵ Los niños con TDAH presentaron mayor prevalencia de lesiones mayores (59% vs. 49%), ingresos hospitalarios (26% vs. 18%), o admisiones a urgencias (81% vs. 74%) comparado con niños sin TDAH.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, se ha correlacionado con un bajo nivel de ingresos; bajo nivel educativo,²⁰ alta tasa de desempleo,²¹ tasas más altas de matrimonios improductivos, accidentes peatonales y de tránsito y criminalidad.²²

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

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

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 bien 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 heredabilidad del TDAH, entre 60-91% siendo explicado por factores genéticos.³¹ Se cree que la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica está afectada, y produce los síntomas.³² Se han realizado varios estudios genéticos, y de estos destacan como hallazgos repetidamente asociados al TDAH: una repetición tándem de 48 pares de bases en número variable (VNTR), como variante del gen de dopamina D4; y un marcador microsatélite CA(n) en el receptor D5.³³ Hasta el día de hoy todos los genes estudiados han tenido un efecto pequeño, lo que sugiere como explicación el efecto de riesgo de múltiples genes y su interacción con factores de riesgo ambiental.³⁴

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 autoreceptores que lo regulan en áreas que involucran la neocorteza.³⁷

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

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

Se han encontrado concentraciones elevadas de colina en el estriado izquierdo⁴⁴ en pacientes pediátricos, y un estudio en adultos en el cíngulo anterior en pacientes con TDAH,⁴⁵ pero el preciso significado de esto no se conoce, al haber pocos estudios de espectroscopia en TDAH, y no conocerse si es una alteración constante en esa población. Se justifica teóricamente este cambio con un aumento de la población de glia y disminución neuronal.⁴⁰

Ferreira et al,⁴⁶ realizaron un estudio de espectroscopia univoxel H1 de la corteza prefrontal-ventromedial en adultos, encontrando una menor relación mlns/Cr en la corteza prefrontal ventromedial, y mayores relaciones Cho/Cr y Glx/Cr en el grupo combinado comparado con pacientes con subtipo inatento en el segundo y tercer caso, y con los controles en el primero y tercer caso, lo que sugiere un metabolismo energético disminuido en los pacientes con el tipo combinado, lo que sugiere patrones diferentes entre los subtipos del TDAH.

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,⁴⁷ y son recomendados como tratamiento por la Academia Americana de Pediatría⁴⁸ desde el 2001, esto basado en la mejora clínica de los pacientes, pero su exacto mecanismo de acción no se ha establecido aún. Se observó que el tratamiento crónico con metilfenidato induce la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria, especialmente en la corteza prefrontal (cíngulo anterior) y el estriado, favoreciendo la síntesis de sustancias dependientes de energía,⁴⁹ 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 norepinefrina, se cree que refuerza la función noradrenérgica al inhibir el transportador presináptico de la noradrenalina, aunque su mecanismo de acción preciso es desconocido.⁵⁰ Estas acciones al parecer favorecen una regulación de los sistemas dopaminérgicos efectuando su efecto en la misma vía que los estimulantes

d. Alteraciones anatómicas

El desarrollo del control cognitivo coincide con el desarrollo estructural cerebral. Los estudios de volumetría por resonancia magnética muestran que primero se incrementa el volumen de sustancia gris para decaer después de la adolescencia,⁵¹ predominantemente en la corteza prefrontal dorsolateral, como producto de apoptosis selectiva y mielinización.⁵² Casey et al⁵³ encontraron que la mejora en el desempeño en tareas que 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, ya que algunos encuentran áreas más pequeñas mientras otros en las mismas áreas no.⁵⁴ 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 tienen 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.⁵⁵ 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.⁵⁶

e. Neuroimagen funcional

Las técnicas de neuroimagen funcional, se utilizan para investigar patrones de activación cerebral en respuesta a demandas cognitivas.

Estudios en este campo han demostrado que los pacientes con TDAH tienen diferentes patrones de activación comparado con pacientes que no lo tienen. Se ha encontrado menor activación en la región prefrontal y estriatal al aplicar paradigmas que requieren suprimir tendencias durante la prueba como el go/no-go o Stroop.^{57,58,59}

Se denominan tareas de interferencia cognitiva, a aquellas en la 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 raros eventos no-go, deben suprimir esa respuesta.

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. 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 frontoestriatal en pacientes con TDAH comparado con controles, a pesar de que el desempeño fuera similar.⁶⁰

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 al⁶¹ 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,⁶² considerándose a estos como el sustrato de la discriminación temporal. Smith AB. et al⁶³ 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 a que el cíngulo anterior está relacionado directamente con la enfermedad y no con el tratamiento.

Rubia K et al,⁶⁴ 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 ventral (donde se encuentra el cíngulo anterior) es específica del TDAH. Esto apoya que se pueden estudiar pacientes con TDAH y comorbilidad con trastorno de conducta sin diferencias con los pacientes con TDAH sin esa comorbilidad.

El patrón de activación disminuida en las áreas estriatales y prefrontales (donde se incluye el cíngulo anterior), sugiere que los déficits en esas áreas cerebrales son aspectos centrales del TDAH.⁶⁵

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

Como ya se describió en la sección previa, el cíngulo anterior está involucrado en la fisiopatología 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.⁶⁶

Generado a partir de un modelo hipotético de activación del cíngulo, combina múltiples dimensiones de la interferencia cognitiva (Stroop,⁶⁷ Ericksen⁶⁸ y Simon⁶⁹), 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)⁷⁰ 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 (aumento en el porcentaje de la respuesta BOLD) de la corteza dorsal anterior del cíngulo (dACC) 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 comparado 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,⁷¹ en un estudio con pacientes 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 personas sanas, se ha utilizado en pacientes con esquizofrenia,⁷² 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 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 de 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.⁷³

Bush et al⁷⁴ 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.

Brown et al,⁷⁵ encontraron en pacientes mayores de 17 años, de descendencia europea, y con diagnóstico de TDAH que en las repeticiones tándem de número variable en la región no codificadora del extremo 3' del gen transportador de dopamina SLC6A3, los homocigotos para el alelo 10R tuvieron una menor activación en la corteza dorsal anterior del cíngulo comparado con los portadores 9R, mientras que los homocigotos o heterocigotos para 9R no tuvieron cambios en la activación. Además se observó una tendencia a la hipoactivación del vermis cerebeloso izquierdo y corteza prefrontal lateral derecha en los homocigotos 10R. Esto sugiere que la activación en pacientes con TDAH, puede estar influenciada por factores genéticos, y el MSIT es un instrumento útil para detectarlo.

f. Alteraciones en los potenciales evocados relacionados a evento

La inatención comprende dificultades para dirigir y mantener la atención selectiva a tareas motivacionalmente relevantes; la impulsividad es descrita por la acción de actuar temerariamente sin considerar aparentemente las consecuencias, mientras que la hiperactividad consiste en una actividad motora excesiva e inapropiada⁷⁶.

La atención se basa en una compleja interacción de sistemas neuronales. La hipótesis sobre las redes atencionales que describen Posner y Petersen⁷⁷ es acerca de un sistema selectivo de atención con tres redes aisladas funcional y anatómicamente con formas específicas y separadas de atención conocidas como Alerta, Orientación y Atención Ejecutiva⁷⁸. La red de atención ejecutiva es también conocida como la red de conflicto.

Las tres redes neuronales pueden ser descritas de la siguiente forma^{79,77}:

La **Alerta** se encuentra relacionado con el estado de despierto y vigilancia, significa el mantenerse en un estado de muy buena sensibilidad a los estímulos que se generan en el exterior al tiempo que se está listo para reaccionar al mismo. La Alerta puede ser evaluada usando señales de advertencia previas a los estímulos. Las redes neuronales de alerta incluyen el locus coeruleus, la corteza parietal y frontal derecha.

La **Orientación** es definida como la selección de la información de los estímulos sensoriales y los cambios en la atención. La orientación puede ser estudiada presentando una marca con una presentación espacial acerca de la localización del estímulo que dirige la atención hacia un punto determinado por dicha marca. Esta red incluye al frontal, los colículos superiores, la unión entre el parietotemporal y la corteza parietal superior.

La **Red de Conflicto** comprenden mecanismos para el monitoreo y resolución del conflicto entre pensamientos, sensaciones y respuestas. Las redes de conflicto pueden ser estudiadas por medio de tareas que presentan un estímulo central combinándolo con estímulos a los flancos congruentes o incongruentes. Las redes incluyen los ganglios basales, el cíngulo anterior, y la corteza prefrontal ventral lateral.

Estudios experimentales con neuroimagen como los mencionados previamente dan fundamento a las teoría de redes neuronales de atención.

Detección del error.

La investigación en el procesamiento de los errores por potenciales evocados relacionados a evento (PRE) en niños con TDAH, ha mostrado anomalías en dos componentes específicos.

El primero es la negatividad relacionada al error (NRE), descrita por primera vez por Gehring, et al⁸⁰, correspondiente a la negatividad relacionada al Error (NRE) como una deflexión negativa en el electrodo frontocentral justo después del tiempo de respuesta, ante una prueba que debía contestarse rápidamente y eso facilitaba la presencia frecuente del error en quien se aplicaba la prueba, se observaba aproximadamente 100ms posterior a una respuesta errónea; mientras que la segunda es la positividad del error (Pe), que es un pico positivo 300-500ms después del error y se observa predominantemente en las regiones centro-parietales.^{81,82} Se considera que más que detectar errores per se, el papel del cíngulo dorsal anterior (localizado profundo a NRE y Pe) es monitorizar continuamente el desempeño, para identificar cambios en la probabilidad de error, o modificar esta.⁸³ El significado preciso de Pe es menos conocido, aunque se postula que está involucrado en el inicio de la adaptación cognitiva o la conciencia de que se cometió un error.⁸⁴ En la resonancia magnética funcional se ha encontrado que la actividad que genera la ERN procede de la corteza cingular anterior⁸⁰.

La negatividad relacionada al error (NRE) y el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

Se presenta una revisión de los estudios realizados en búsqueda de la Negatividad Relacionada al error en TDAH.

TABLA I. Estudios realizados en TDAH y ERN.

AUTORES	POBLACION	COMORBILIDAD	TAREA	RESULTADOS
Liotti et al (2005) ⁸⁵	TDAH 10 S: C: 10 CRL 10 Sexo: M 100% Edad: 9-11a.	ANS. CE DEP. CE TOD CE	Stop signal Task 30min	%A DS TR SDS ERN DS FCz 30-80ms Amplitud pico
Wiersema, et al (2005) ⁸⁶	TDAH 22 (21) S: C: 22 (19) CRL 15 (12) Sexo: M 65% Edad: 7-13a.	ANS. NE DEP. NE TOD I	Task 1: Go/No-Go. 11 min. Task 2: S1-S2 10min	%A DS TR SDS ERN SDS FzCz Pz 60-120mseg Amplitud pico
Burgio-Murphy, et al (2007) ⁸⁷	TDAH 259 C: 155,I:27,H:77 CRL 60 Sexo: M 72% Edad: 7-13.5a.	ANS. NE DEP. NE TOD INC	DISCRIMINATION TASK 25min	%A SDS TR SDS ERN - Fz 0-60ms Amplitud pico
Van Meel, et al (2007) ⁸⁸	TDAH 16 S: C: 12, I:4 CRL 16 Sexo: M 100% Edad: 8-12a.	ANS. NE DEP. NE TOD I	Flanker Task Con descansos 90min	%A DS TR SDS ERN DS LINEA MEDIA 50-90ms Amplitud media
Jonkman, et al. (2007) ⁸²	TDAH 10 S NE CRL 10 Sexo: NE Edad: 8-12a.	ANS. NE DEP. NE TOD NE	Flanker Task 21 min Sin descansos	%A DS TR DS ERN SDS Fz Cz Pz 25-180ms
Albrecht, et al (2008) ⁸⁹	TDAH 68 S: C: 68 CRL 22 Sexo: M 100% Edad: 8-15a.	ANS. I DEP. I TOD I	Flanker Task 13 min Feedback (block)	%A DS TR DS ERN DS FCz 0-150ms
Groen, et al (2008) ⁹⁰	TDAH 18 S: C: 18 CRL 18 Sexo: M 86% Edad: 10-12a.	ANS. I DEP. I TOD I	Probabilistic Learning 60-75 min TR Tiempo límite	%A DS TR SDS ERN DS Fz Cz Pz -300-100 mseg
Zhang, et al. (2009) ⁹¹	TDAH 12 S: H: 12 CRL 14 Sexo: M NE Edad: 7-11a.	ANS. NE DEP. NE TOD NE	Go/No-Go Task 8 min Feedback	%A SDS TR SDS ERN SDS Fz Cz Pz 0-100ms
Van De Voorde, et al (2010) ⁹²	TDAH 29 S: C: 22 I:9 CRL 31 Sexo: M 58% Edad: 8-12a.	ANS. E DEP. E TOD E	Go/No-Go Task 20 min	%A DS TR SDS ERN NE FCz -25-75ms
Kratz, O., et al (2011) ⁹³	TDAH 25 S: C:15 I 10 CRL 19 Sexo: M 76% Edad: 8-10a.	ANS. I DEP. I TOD I	Attention Network Test 15 min Bloques	%A DS TR SDS ERN NE FCz -25-75ms

TDAH: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. ERN: Negatividad relacionada al error.

S: Subtipo. C: Combinado, H: Hiperactivo, I: Inatento. CRL: Grupo control. M: Masculino

ANS: Ansiedad DEP: Depresión TOD: Trastorno oposicionista desafiante.

CE: Criterio de Exclusión. NE: No especificado. P: Presente. DS: Diferencias significativas. SDS: Sin diferencias significativas. I: incluido.

II. Planteamiento del problema

El TDAH es un serio problema de salud de inicio en la infancia. 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,^{94,95,96} pero se desconoce su exacto mecanismo de acción. La recomendación del tratamiento farmacológico y su utilidad está basada en su mayoría en datos empíricos.⁹⁷

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.⁹⁸ Si bien la resonancia magnética funcional es un soporte para la localización acorde al patrón de activación que encontremos durante la realización de procesos, los potenciales relacionados a evento son un soporte temporal.

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 Este paradigma solo se ha empleado en resonancia magnética funcional, por lo que el adaptarlo para aplicarse en potenciales relacionados a evento, nos permitirá evaluar la monitorización del error, la cual consideramos que debe estar alterada en niños con TDAH por el cuadro clínico del padecimiento.

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 emplear los potenciales evocados para ver qué cambios se tienen en la actividad eléctrica cerebral ante una prueba que requiere de discriminación de estímulos, en la zona central que corresponde a activación de la corteza del cíngulo nos permitirá ver si existen diferencias entre los niños con TDAH y los controles para con ello correlacionarlo en la búsqueda de la fisiopatología del TDAH.

IV. Preguntas de investigación

Pregunta de investigación general de la línea de investigación

- ¿Existen diferencias en las amplitudes y latencias de la ERN (Negatividad relacionada al evento) registrada por medio de los potenciales evocados relacionados a evento al aplicar el MSIT entre un grupo de pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad (excepto trastorno oposicionista desafiante) y sin tratamiento farmacológico previo, comparado con un grupo de pacientes escolares sanos mexicanos?

V. Objetivo.

- Evaluar las diferencias en las amplitudes y latencias de la ERN de los potenciales relacionados a evento al aplicar el MSIT entre un grupo de pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad (excepto trastorno oposicionista desafiante) y sin tratamiento farmacológico previo, comparado con un grupo de pacientes escolares sanos.
- Comparar el número de aciertos en los reactivos del MSIT en el grupo de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad con el grupo de escolares sanos.

VI. Hipótesis

- Existen diferencias en las amplitudes y latencias de la ERN en los reactivos de interferencia y control al aplicar el MSIT entre un grupo de pacientes escolares con trastorno por déficit de atención e hiperactividad sin comorbilidad (excepto trastorno oposicionista desafiante) y sin tratamiento farmacológico previo, comparado con un grupo de pacientes escolares sanos.
- La media del número de aciertos en los reactivos del MSIT es menor en el grupo de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad comparado con el grupo de escolares sanos.

VII. Metodología

Diseño

Transversal analítico.

Justificación del tamaño de Muestra.

- No se cuenta con estudios en la literatura de potenciales evocados relacionados a evento en población escolar con la prueba MSIT para calcular la muestra. La prueba está elaborada para resonancia magnética funcional, por lo que se adaptó a potenciales relacionados a evento, siendo en este tipo de estudios necesarios 10 pacientes como mínimo en cada grupo para encontrar diferencias entre ellos, por lo que al tener una prueba nueva para potenciales relacionados a evento y a emplearse en un grupo étareo distinto para el que fue creada se sugirió un estudio piloto con 12 escolares sanos con diagnóstico de TDAH y 12 controles para cada uno de ellos.

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 de octubre 2010 a diciembre 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,⁹⁹ sin tratamiento farmacológico previo subtipo Combinado.
- 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.
- 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.
- Ser diestro documentado por el cuestionario de Edinburgh.^{56,100}

Criterios de exclusión

a. Ambos grupos

- 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.
- Antecedentes por interrogatorio de consumo ocasional de drogas, diagnóstico clínico de abuso de sustancias; y/o consumo de sustancias de abuso previo a la realización del estudio, corroborado por dos muestras en días diferentes para drogas en orina.

b. Grupo de pacientes con TDAH

- Cualquier diagnóstico psiquiátrico de eje I que no sea TDAH, excepto trastorno de la conducta oposicionista desafiante verificado mediante la entrevista estructurada K-SADS-PL.
- 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 documentado mediante la entrevista estructurada K-SADS-PL.
- 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 tres visitas.
- Que no se logre completar el MSIT durante el registro de los potenciales asociados a evento por falta de cooperación del paciente.
- Durante el análisis de los resultados se encuentren artefactos que no permitan la evaluación de la onda ERN en los canales elegidos.

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 realizará historia clínica, exploración física pediátrica y neurológica completa por un neurólogo para descartar problemas pediátricos o neurológicos asociados. Se realizará el diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en base a los criterios del DSM-IV-TR, y una entrevista psiquiátrica semi-estructurada (Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version o K-SADS-PL) para descartar alguna comorbilidad psiquiátrica.

En una segunda visita, a los pacientes con diagnóstico de TDAH sin comorbilidad (sólo se acepta trastorno oposicionista desafiante), se les aplicará 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 cumplan con los criterios de inclusión se les invitará a participar en el estudio, se les hará 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).¹⁰¹ A aquellos pacientes y familiares de los mismos que hayan comprendido el estudio se dará a firmar carta de consentimiento y asentimiento informado.

Para el grupo de pacientes sanos, se hará la invitación a participar en escuelas primarias, y el procedimiento de selección será el mismo.

En esa misma visita una vez que hayan sido incluidos al estudio se les pedirá 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 caso de encontrarse alteraciones en las pruebas de laboratorio, se enviará interconsulta a la especialidad correspondiente del hospital para su valoración. En caso de tener diagnóstico de abuso de sustancias, o alguna enfermedad psiquiátrica, se comentará en diagnóstico a los padres, y en caso de que lo acepten, se enviará al departamento de psiquiatría para valoración.

En la tercera visita, se explicará la forma de resolución del MSIT en el laboratorio de psicofisiología del hospital, se darán 5 minutos de práctica, se aplicará la prueba para cronometrar el tiempo de respuesta, y conocer el número de aciertos en los reactivos; si este último es mayor al 80% se da por terminada la sesión de práctica, en caso contrario se da más tiempo para practicar. Se registrarán los potenciales evocados relacionados a evento mientras contesta el MSIT. Se verificará que el registro de potenciales relacionados a evento sea adecuado para su análisis buscando para ello que no tenga artefactos en los canales idóneos para determinar las latencias y amplitudes de N200 obteniendo por medio del uso del software de Net Station versión 4.4.2 el promedio para cada paciente con TDAH y para cada integrante

del grupo control. Se obtendrá un gran promedio de las latencias y amplitudes de N200 para el grupo de pacientes con TDAH y para el grupo control para las siguientes categorías:

- Respuestas correctas de reactivos control.
- Respuestas incorrectas de reactivos control.
- Respuestas correctas de reactivos de interferencia.
- Respuestas incorrectas de reactivos de interferencia.

Cronograma de las visitas del estudio. Las evaluaciones que tendrán lugar durante el estudio se presentan a continuación:

Cronograma de evaluación	Visita 1 Neurología	Visita 2 Selección	Visita 3 Prueba	Visita 4 RMf	Visita 5 Resultados
Hoja de información	*				
Historia clínica	*				
Prueba Edinburgh	*				
Exploración pediátrica completa	*				
Agudeza visual	*				
Exploración neurológica completa	*				
Diagnóstico TDAH por DSM-IV	*				
Aplicación K-SADS-PL	*				
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			*		
Potenciales evocados relacionados a evento con el MSIT			*		
Cronometrar tiempo de respuesta en MSIT y número de aciertos en ordenador			*		

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 utilizarán los criterios del DSM-IV-TR² (Apéndice 1) para el diagnóstico de TDAH.
- Entrevista K-SADS-PL, que consta de:
 - Entrevista de evaluación diagnóstica,
 - Suplementos diagnósticos,
 - Resumen de diagnósticos a través de la vida,
 - Escala de evaluación global del niño.
- Escala de Conners para padres y maestros para conocer la gravedad del TDAH.
- Exámenes de laboratorio generales:
 - Biometría hemática
 - Pruebas de función hepática y renal
- Prueba de drogas en orina

Estudios a realizar

- Potenciales evocados relacionados a evento:
 - Se le pide al participante que llegue ese día con la cabeza lavada sin gel o aditamentos para el cabello.
 - Se coloca la gorra con los 256 canales, tomando en cuenta los puntos de referencia para conservar la simetría de la misma y mantener la tensión necesaria para el adecuado registro de los potenciales.
 - Se verifica la impedancia y se ajustan los canales necesarios acorde al esquema de canales defectuosos reportados por Net Station.
 - Se le pide al paciente que cierre los ojos, muerda hable, mueva la cabeza para registrar los artefactos que se producen con eso movimientos.
 - Se presenta el MSIT utilizando el software E-Prime en una computadora, mientras se registra en paralelo la actividad electroencefalográfica en otra computadora con el programa Net Station versión 4.4.2, el cual corregrita la aparición de los reactivos y la respuesta dada en la prueba.
 - Al término de la resolución del MSIT, se retira la gorra portadora de los 256 canales.
 - En el software de psicofisiología, se observa el trazo, se marcan los trazos con artefacto, y se escogen los canales para realizar el análisis de los promedios de latencias y amplitudes de N200.

Procedimiento psicofísico de aplicación del MSIT en el E-Prime.

Se realizará 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 de 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 si 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.

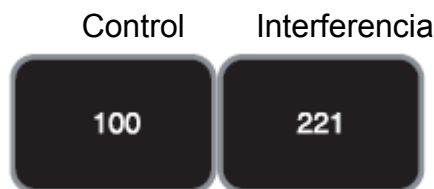


Figura 1: Ejemplo de los reactivos del MSIT como se proyectarán al sujeto.

- Se explica explícitamente a los sujetos que: (a) la serie de números cambiará cada 2 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 E-Prime para cuantificación de tiempo de respuesta y número de aciertos.

- Cada paciente debe completar 192 reactivos del MSIT durante cada registro de potenciales relacionados a evento. (24 reactivos durante cada bloque de 48 segundos de control o interferencia cada estímulo dura 2000ms, intercalando punto de fijación de 500ms entre cada reactivo); siendo un total de 96 reactivos de cada tipo.
- Se le muestra al paciente el dispositivo de respuesta (botonera digital) donde colocará los dedos índice , medio y anular asignados a la respuesta 1, 2 y 3 respectivamente.
- Los estímulos son generados en el programa de psicofisiología E-Prime en una computadora, y se proyectan en otra que se encuentra sincronizada.

Procesamiento y análisis de los potenciales relacionados a evento.

Una vez obtenido el trazo de electroencefalograma durante la resolución del MSIT, se aplicarán filtros para obtener información entre 0.5Hz y 30Hz. La información de cada reactivo se segmentará en épocas de 400ms antes y 500ms después de la respuesta, a estos segmentos se les denomina potenciales relacionados a evento (PRE).

Para eliminar los segmentos con artefactos se utilizará el criterio de $\pm 100\mu\text{V}$ de -400 a +500ms, retirando así los segmentos con artefactos musculares o de interferencia.

Los PRE aceptados para el análisis se agruparan en los de respuestas correctas y respuestas incorrectas, obteniendo la media de cada grupo.

Se definirá la negatividad relacionada al evento (NRE) como el pico más negativo en FCz entre 50 y 300 ms post-respuesta.

Variables demográficas:

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

Variable de estudio:

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

Variables de resultado (otucome):

- 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 tecléa 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 tecléa la respuesta de cada uno de los 96 reactivos de interferencia.
- Número de aciertos correctos en reactivos de control e interferencia en la prueba MSIT: Numérica discreta. Es el número de aciertos con respuesta correcta en la prueba de MSIT para los reactivos de control e interferencia.
- Potenciales evocados relacionados a evento
 - Amplitud de la Negatividad relacionada al evento: Numérica continua. Es el promedio del voltaje del pico más negativo de 50-300ms post-respuesta en los potenciales evocados relacionados a evento generado por los reactivos del MSIT
 - Latencia de la Negatividad relacionada al evento: Numérica continua. Es el promedio en ms de la duración de la onda con pico más negativo en el intervalo de 50-300ms post-respuesta en los potenciales evocados relacionados a evento generado por los reactivos de del MSIT

Variables confusoras:

- Severidad del trastorno por déficit de atención: Ordinal. Valores posibles: 1- leve, 2- moderado y 3- severo. Es el grado de afectación de acuerdo al puntaje obtenido en la escala de Connors para trastorno por déficit de atención.

Clasificación de las variables a estudiar

Nombre	Tipo	Valores posibles
Variables demográficas		
Edad	Numérica discreta	Números naturales
Género	Nominal dicotómica	Masculino - 1 Femenino - 2
Coeficiente intelectual	Numérica discreta	Números naturales
Variable de estudio		
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	Nominal dicotómica	Presente – 1 Ausente - 2
Variables de resultado (outcome)		
Amplitud de la Negatividad relacionada al error	Numérica continua	
Latencia de la Negatividad relacionada al error	Numérica continua	
Variables confusoras		
Subtipo de trastorno de déficit de atención	Nominal categórica	Predominantemente hiperactivo – 1 Predominantemente inatento - 2 Mixto

		- 3
Severidad del trastorno por déficit de atención	Ordinal	Leve - 1 Moderado - 2 Severo - 3

VIII. Plan de análisis de los datos

a) FASE I:

Se realizará análisis descriptivo de la población, con media, intervalos de confianza de 95% y desviación estándar para edad y coeficiente intelectual; proporciones para género. Se aplicará prueba exacta de Fisher para evaluar diferencias en el género de ambos grupos; t de Student para muestras independientes para evaluar diferencias en edad y coeficiente intelectual para ambos grupos, con significancia estadística de 0.05.

b) FASE II:

- Se realizará un análisis exploratorio de las variables de resultado (outcome), obteniendo media y desviación estándar de cada una.
 - Para la media de tiempo de respuesta y el número de aciertos en los reactivos en la prueba MSIT se realizará prueba t de student para muestras independientes, así como t de Student para muestras pareadas con el mismo nivel de significancia.
- Potenciales evocados relacionados a eventos
 - Se realizará prueba t de student para muestras independientes para las diferencias entre las medias de las variables latencia de la negatividad relacionada al error y amplitud de la negatividad relacionada al error por grupo (TDAH vs sanos), con nivel de significancia 0.05.

IX. Limitaciones

- Los resultados obtenidos solo serán válidos en el grupo de población estudiada (escolares mexicanos).
- Puede ser que a los pacientes con TDAH severo no se les pueda aplicar la prueba con MSIT, siendo todos los datos obtenidos de ellos eliminados del estudio y quedando solamente espectro de la enfermedad de leve y moderado.

X. Consideraciones éticas

- Riesgo de la investigación.

A todos los pacientes que acepten participar de manera voluntaria en ambos grupos, se les realizarán los mismos estudios, y se les dará 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 realizará una consulta pediátrica y neurológica general, sólo se realizará 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 permitirá a los padres de los participantes, en caso de que así lo decidan, conocer los resultados y el estado de salud de los pacientes. La prueba de drogas en orina solo requiere de 5cc de orina tomada por chorro directo, por lo que es no invasiva. En caso de encontrarse alteraciones en los laboratorios, se enviará con interconsulta al servicio correspondiente; y para abuso de sustancias al servicio de adolescentes que ve esa enfermedad, para valoración.

El registro de los potenciales relacionados a evento no implica ningún riesgo y solo puede ser incómodo para el paciente durante la realización de la prueba.

- **Confidencialidad**

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

- **Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento.**

A todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión al estudio, una vez hayan sido valorados por neurología, psiquiatría y psicología se les invitará a participar en el estudio.

Se le presentará 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 aplicará 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 es mayor a 90%, y los padres y el paciente deciden aceptar participar, se procederá a que el tutor responsable firme el consentimiento informado (apéndices 3 y 4), y el paciente la carta de asentimiento informado (apéndice 5). Si el número de aciertos es menor al 70% se volverá a dar la explicación del estudio, y aplicar posteriormente el cuestionario MacCAT.

XI. Consideraciones de bioseguridad

En el estudio se realizará la toma de muestra de sangre venosa a través del laboratorio central, quién se encargará de manejar los desechos biológicos, con la rutina establecida para ello. Se solicitarán 5ml de orina en un frasco estéril para ello donde se aplicará una tira reactiva, posteriormente se desechará la orina restante por el sanitario, y el frasco en una bolsa roja.

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

XII. RESULTADOS

- **Características de los grupos de estudio.**

Se incluyeron en el estudio 12 pacientes con TDAH subtipo combinado, con una mediana de edad de 7 años (rango de 7 a 12 años), con inteligencia normal (mediana de CI 88, media de 90.60, rango de 80-102), 83.3 % de género masculino y 16.7% de género femenino, diestros. Los controles sanos fueron pareados por edad y sexo, todos diestros, sin diagnóstico del eje I del DSM-IV TR (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características de los pacientes con TDAH incluidos en el estudio y los escolares del grupo control (sanos).

GRUPO TDAH (n=12)					GRUPO CONTROL (n=12)
Género	Edad (años)	CIT	CI Cualitativo	Comorbilidad	
Masculino	7	98	Normal	Ansiedad	Sí
Masculino	12	86	Normal bajo	No tiene	Sí
Masculino	7	100	Normal	No tiene	Sí
Masculino	8	87	Normal bajo	TOD	No
Masculino	8	102	Normal	No tiene	Sí
Masculino	7	80	Normal bajo	TOD	Sí
Masculino	7	88	Normal bajo	No tiene	Sí
Masculino	8	92	Normal	No tiene	Sí
Femenino	10	90	Normal	No tiene	Sí
Masculino	7	88	Normal bajo	Depresión	Sí
Femenino	9	89	Normal	Depresión	Sí
Masculino	11	85	Normal bajo	No tiene	Sí

- **Análisis de la resolución del MSIT.**

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

Se cálculo la media del tiempo de reacción (TR), correspondiente al intervalo que inicia al aparecer el estímulo y termina con la respuesta motora al mismo, para el conjunto de los 96 reactivos de control y de interferencia respectivamente. 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 661.1971 ms para el grupo sano y de 623.4258 ms para el grupo TDAH. En los reactivos de interferencia, la media en el grupo sano fue de 664.1487 ms comparado con 668.5237 ms en el grupo TDAH. Ambas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Cuadro 2).

Cuadro 2. Media del tiempo de reacción (TR, en milisegundos) en los reactivos de control e interferencia del MSIT en los grupos TDAH y control (sanos).

GRUPO	TDAH (n=12)		SANOS (n=12)		DIFERENCIA DE MEDIAS (IC95%)
	Media	DE	Media	DE	
Control^a	623.4258	100.27818	661.1971	154.16564	-148.93214 – 73.38949
Interferencia^b	668.5237	140.62768	664.1487	188.25826	-136.96330 – 145.71340

^a Prueba t de Student para muestras independientes con diferente varianza p=0.485.

^b Prueba t de Student para muestras independientes con diferente varianza p=0.949.

b) Aciertos totales en la resolución del MSIT.

El grupo control tuvo una media de aciertos totales de 67.73 % (Desviación estándar de 16.83) y el grupo de TDAH de 71.24 % (Desviación estándar de 17.39).

- **Diferencias en las latencias y amplitudes de la Negatividad Relacionada a Error (ERN) entre el grupo de escolares con TDAH versus el grupo de escolares sanos.**

La media de las latencias de la ERN en el grupo control fue de 126.52 ms (DE de 16.50) y de 131.67 ms (DE de 7.79) para el grupo TDAH. En cuanto a las amplitudes de la ERN en el grupo control fue de 10.79 uV (DE de 5.12) comparado con 11.64 uV (5.59) en el grupo TDAH. Ambas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Cuadro 3). Para el análisis de la ERN los datos de un paciente control de 8 años no fueron aptos para ello, por lo que la n en el grupo control fue de 11 y en el grupo TDAH fue de 12.

Cuadro 2. Media de las latencias (mseg) y amplitudes (uV) de la ERN en el grupo control y grupo TDAH.

GRUPO	TDAH (n=12)		CONTROL (n=11)		DIFERENCIA DE MEDIAS (IC95%)
	Media	DE	Media	DE	
Amplitudes^a	11.64	5.59	10.79	5.12	-3.79 a 5.49
Latencias^b	131.67	7.79	126.52	16.50	-6.56 a 16.86

^a Prueba t de Student para muestras independientes con diferente varianza p=0.707.

^b Prueba t de Student para muestras independientes con diferente varianza p=0.362.

XIII. DISCUSION.

En el presente estudio no se encontraron diferencias en los tiempos de reacción entre el grupo con TDAH y su grupo control, con lo que refutamos nuestra hipótesis propuesta.

Al respecto comentamos algunas variables que pudieron haber influido en estos resultados, primero en cuanto a las consideraciones metodológicas del presente estudio y en una segunda parte en cuanto a las características de la tarea.

Grupo de edad y evolución de NRE a lo largo del mismo. Variabilidad interindividuo.

Así como la corteza prefrontal, el sistema dopaminérgico sufren cambios a lo largo del desarrollo, de igual forma la ERN sufre cambios a lo largo del cambio de la niñez a la adolescencia. Al respecto Davies, et al, 2004¹⁰² describió en población de 7 a 18 años, siendo la amplitud más pequeña en los niños más pequeños, considerando que sus generadores (dopaminérgicos) en la corteza del cíngulo anterior, son realmente inmaduros. Resultados similares han sido reportados en otros estudios, Santesso, et al¹⁰³, encontraron amplitudes disminuidas de la ERN a los 10 años comparados a los adultos. Wiersema, van der Meen and Royers¹⁰⁴ reportando el mismo resultado al comparar niños de edades de 7-8 años, 3-14 años y 23-24 años. De igual forma, Ladouceur, et al¹⁰⁵ encontraron un incremento en la amplitud de la ERN de la adolescencia temprana a la etapa adulta. Santes y Segalowitz¹⁰⁶ incluso encontraron un incremento en la amplitud de la ERN de los 15 a 18 años en niños.

Dado que la ERN es sensible a dopamina¹⁰⁷ De Bruij hulstijnm Verkes, Ruigt and Sabbe¹⁰⁷ uno esperaría que la amplitud de la ERN estuvieran disminuidas en el TDAH. Sin embargo, los reportes no han sido así de constantes, los niños con TDAH se han reportado amplitudes disminuidas^{88, 86}, algunas veces incrementadas¹⁰⁸ y otras sin cambios¹⁰⁹.

Algunas de estas inconsistencias puede reflejar variaciones en la conciencia del error, la variación individual puede ser debido a diferencias en los tiempos de respuesta (Stemmer et al , 2007)¹¹⁰.

De tal forma, que pese a las apariencias los niños no producen ERN amorfas, sin embargo presentan una gran variabilidad interindividuo, con unas latencias mayores a los adultos y secundariamente una amplitud disminuida. La inconsistencia en la sincronización de la onda ERN en los niños puede deberse a la inmadurez en la corteza prefrontal medial , la cual evoluciona al crecer y

eso permite que los adultos sean más consistentes al contestar con lo que la latencia tiende a disminuir y la amplitud a aumentar. Esto independientemente de la intervariabilidad secundaria a la edad, ya que la amplitud es menor entre más pequeño sea.¹¹¹

Personalidad.

La personalidad influye en nuestra manera de resolver problemas, la ERN va a ser más larga en los individuos que tienen mayor preocupación por cometer errores, como podría ser una personalidad con rasgos obsesivos compulsivos, los cuales tienden a tener una ERN más larga, sino que iba incrementándose con la severidad de los síntomas (Gehring, Himle and Nisenson, 2000). De igual forma, el grupo contrario, aquel que no están preocupados por la impresión que den si se equivocan frecuentemente, se han llegado a observar amplitudes menores en la ERN en aquellos con menor sociabilización (Dikman and Allen, 2000).. Por otra parte influye el deseo de desarrollar correctamente la tarea, para obtener la retroalimentación positiva de hacerlo bien.

NRE y el TDAH.

En relación a la NRE y el TDAH hasta el día de hoy son: Ninguno es concluyente. Generándose dos ideas principales:

1. La ERN entre niños con TDAH y un grupo control no muestra diferencias significativas. Esto debido a que la ERN sólo muestra una parte del procesamiento del error, la cual corresponde a la detección subjetiva del error, y la Pe a la detección consciente del error que permitirá su reconocimiento y aprendizaje del mismo, siendo los que apoyan esta aseveración la onda clave que muestra diferencias considerando a los niños con TDAH con déficit a este nivel y con ello mayor predisposición al error persistente al no corregir el mismo por tener disminuida la habilidad de percibirlo.
2. La ERN muestra deficiencia en su amplitud, siendo esta disminuida en los grupos con TDAH como muestra de su déficit atencional influenciada por un componente cognitivo emocional.

No obstante la significancia estadística de los estudios de ambas corrientes, llama la atención algunas debilidades en su metodología para considerar una validez interna apropiada, ya que nunca se emplean niños con TDAH sin tratamiento, sino que se emplea una estrategia de lavado considerando la suspensión del tratamiento de 24 a 36 horas, considerando cinco vidas medias del medicamento. No obstante, todos ellos con uso del medicamento mayor a un año, lo cual es de esperarse generar cambios a nivel de neurotransmisores e incluso la posibilidad de algún rebote posterior a su suspensión, lo cual haría no valorar en realidad un niño con TDAH naive y por tanto no poder comparar sus resultados con los de un sano si lo que se pretende es valorar su capacidad de procesar el error. Algunos de ellos aceptan comorbilidades, algunos sólo incluyen el género masculino, lo cual genera sesgos.

MSIT.

En nuestro estudio se pretendió considerar lo mencionado y mejorar los criterios de validez interna, siendo pacientes con TDAH naive. Sin embargo, pese a que nuestra hipótesis iba acorde a la segunda propuesta, no se encontraron diferencias significativas en las amplitudes ni en las latencias de la NRE entre el grupo con TDAH y el grupo sano. Lo que nos hace pensar si la tarea es sensible para potenciales relacionados a evento. Considerando la deficiencia de los Potenciales Relacionados a evento para determinar la fuente generadora de la actividad, pero su gran capacidad para determinar la temporalidad de los procesos, fue que una tarea elaborada para Resonancia Magnética Funcional en la cual se estableció durante su validación la activación del cíngulo anterior, y siendo la estructura anatómica propuesta como responsable de la resolución de situaciones de conflicto parecía resolver los problemas anatómicos de la fuente.

No obstante, si lo que se pretende es medir la NRE, ya que para que esta aparezca los tiempos de respuesta deben ser muy cortos y al emplear números dentro de la prueba puede ser que si el niño está familiarizado con los mismos como una dificultad individual para ello. El empleo de números en la prueba MSIT puede generar poco entusiasmo o confusión en los niños que aún no tengan desarrollada la habilidad de reconocimiento gráfico de ellos, la cual va a ser diferente acorde a la persona y a la edad, de tal forma que es una prueba más fácil de responder para un niño de 12 años que un niño de 7. La forma de aplicación de la prueba vía computadora, será más fácil para quien tenga habilidades desarrolladas para su empleo generado por el contacto previo con videojuegos por computadora o consolas personalizadas, teniendo mayor destreza para ello, lo cual no estuvo controlado durante el estudio y pese al entrenamiento previo a la realización de la prueba era notoria la mejor coordinación del que ya había tenido una experiencia práctica similar.

Limitantes del estudio.

La severidad del TDAH pese a que se incluyó leve y moderado, es otra variable que influye en nuestros resultados, desafortunadamente por los múltiples artefactos que genera un niño con TDAH severo y la falta de apego a las instrucciones no permitiría evaluar la ERN, siendo una limitante de nuestro estudio al no poder incluir todo el espectro de la enfermedad.

XIV. CONCLUSION.

Con lo anterior, pese a que las amplitudes y latencias de la ERN no fueron significativamente distintas en el grupo de TDAH con su par en edad y género, se propone para estudios subsecuentes controlar la muestra por año de edad y año escolar, considerando nivel sociocultural, ya que el desarrollo de las funciones del cíngulo van modificándose con la edad; al considerar estas variables se harán comparativos de la evolución de la ERN a lo largo del crecimiento influenciado ambientalmente tanto en casa como en la escuela.

En cuanto a la prueba MSIT pese a sus ventajas no es apta para todos los grupos de edad y es preferible en tareas subsecuentes no emplear pruebas numéricas sino con imágenes conocidas,

XV. APENDICES.

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 se 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. Los potenciales relacionados a evento son 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 potenciales relacionados a evento:
 - a. Dolor durante el estudio
 - b. El ruido que genera
 - c. Tener que estar quieto y sentir frío cuando me aplican el gel sobre la gorra.
 - 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 los potenciales relacionados a evento:
 - 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 le colocará una gorra y gel a través de la misma sobre los orificios que corresponden a electrodos,
 - f. No sé la respuesta
7. Si el participante se mueve durante el estudio:
 - a. Le dolerá.
 - b. Lo tendrá que pagar usted
 - c. Se le dará anestesia
 - d. Puede generar artefactos y que la prueba no sea válida.
 - 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: HIM/054

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 7 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, 12 niños sanos, y 11 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. Prueba WISC.

Se realizará por una neuropsicóloga para determinación de coeficiente intelectual.

Consiste en la respuesta de algunas preguntas y tareas de juego sobre escritorio.

Para ello ameritará hacerlo en dos sesiones de una hora cada una.

b. Aplicación de KD-SACKS.

Con la finalidad de descartar comorbilidades (enfermedades asociadas al TDAH).

Consiste en la respuesta a un cuestionario que se aplicará junto con sus sesiones de WISC.

c. Prueba MSIT y potenciales evocados relacionados a evento con EEG 10-20.

Se le dará cita para acudir al laboratorio de psicofisiología. Se le colocarán 20 cables a través de una gorra sobre la piel entre el pelo de la cabeza, aplicando un poco de gel. 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 60 a 90 minutos. No le genera dolor o molestia alguna a su hijo(a). Sólo se le solicita que se mantenga lo más quieto posible.

d. Se solicitará la entrega de cuestionarios de conners para padres y maestros.

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

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.

Los potenciales cognitivos no implican sensación de dolor. La principal molestia es el tener que mantenerse quietos durante el registro y el percibir la temperatura fría del gel que se aplica a través de la gorra.

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.

Las valoraciones clínicas y neuropsicológicas, así como el registro de los potenciales cognitivos no implican 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 que realizaremos le proporcionarán información sobre el estado de salud de su hijo.

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 la Dra. Rosana Huerta Albarrán, quién es el médico que realizará los estudios al número 5514902229 o martes y miércoles en horario de 15:00 a 19:00 hrs al número 5623-2685 al 90 perteneciente a la Clínica de Trastornos de sueño de la UNAM.

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.

Dra. Rosana Huerta Albarrán

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 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: **Comparación en los potenciales relacionados a evento al aplicar el MSIT entre un grupo de pacientes escolares con trastorno por déficit de atención sin tratamiento farmacológico previo, comparado con un grupo de pacientes escolares sanos.**

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.

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. 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 colocará una gorra formada por varios cables sobre la piel entre el pelo de la cabeza, abarcando parte de la cara. 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 una botonera digital. 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. El tiempo requerido para esta cita es de aproximadamente 30 minutos. Dicho procedimiento no le genera dolor a 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 formar 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 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.

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. 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.

6. 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.

7. 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 la Dra Rosana Huerta Albarrán, quién es el médico que realizará los estudios, al teléfono 52-28-99-17 1509, en el Departamento de Electrofisiología 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.

8. 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 o padre o tutor

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.

Dra. Rosana Huerta Albarrán

Fecha

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

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

Apéndice 5

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: HIM /054

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, realizarás tareas de juego y te haremos preguntas. 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 ponemos una gorra y gel 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.

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.

Dra. Rosana Huerta Albarrán.

Fecha

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del padre

XVI. BIBLIOGRAFIA.

- 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 meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942–8.
- ⁸ Simon V, Czobor P, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 204-211.
- ⁹ Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1036–1045
- ¹⁰ Newcorn JH, Halperin JM, et al. Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:137–146
- ¹¹ Abikoff H, Jensen P, et al. Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30:349–359
- ¹² Biederman J, Kwon A, et al. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6): 1083–9.
- ¹³ Ruíz-García M, et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Actualidades diagnósticas y terapéuticas. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005; 62: 145-162.
- ¹⁴ Strine TW, et al. Emotional and behavioral difficulties and impairments in everyday functioning among children with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prev Chronic Dis.* 2006; 3(2):A52.
- ¹⁵ Xiang H, et al. Nonfatal injuries among US children with disabling conditions. *Am J Public Health.* 2005; 95(11): 1970-5.
- ¹⁶ Leibson CL, et al. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2001; 285(1): 60-6.
- ¹⁷ Mannuzza S, et al. Adult psychiatric status of hyperactive boys almost grown up. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 494–8.
- ¹⁸ Weiss G, et al. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 1985; 24: 211–20.
- ¹⁹ Biederman J, Faraone SV et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1792–8.

-
- ²⁰ Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 565–76.
- ²¹ Kessler RC, Adler L, et al. The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers. *J Occup Environ Med* 2005; 47: 565–72.
- ²² Babinski LM, Hartsough CS, Lambert NM. Childhood conduct problems, hyperactivity-impulsivity, and inattention as predictors of adult criminal activity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 347–55.
- ²³ Pelham WE, Foster EM, Robb JA. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J PEdiatr Psychol*. 2007; 32(6): 711-27.
- ²⁴ Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory Medical Care Utilization Estimates for 2006. *National Health Statistics Reports* 2008;8.
- ²⁵ deGraaf R, Kessler RC, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*; 65(12): 835-42.
- ²⁶ Faraone SV (2005): The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14:1-10.
- ²⁷ Nigg, J. T., & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Developmental Psychopathology*, 17, 785–806.
- ²⁸ Faraone, S. V., et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 57:1313–1323.
- ²⁹ Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K. & Harrington, R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *British Journal of Psychiatry*. 1999; 174:105–111.
- ³⁰ McMahon, R. C. Genetic etiology in the hyperactive child syndrome: a critical review. *American Journal of Orthopsychiatry* 1980;50:145–150.
- ³¹ Thapar, A., Langley, K., Asherson, P. & Gill, M. Gene–environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *British Journal of Psychiatry* 2007;190:1–3.
- ³² Schubiner H, Katragadda S. Overview of epidemiology, clinical features, genetics, neurobiology, and prognosis of adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Med State Art Rev* 2008;19:209–15.
- ³³ Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J. & He, L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15:2276–2284.
- ³⁴ Thapar A, et al. Advancer in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*. 2007; 37_1681-1692.
- ³⁵ Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366(9481): 237-248.
- ³⁶ Sesack SR, Carr DB et al. Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 1003: 36-52.
- ³⁷ Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:381–93.
- ³⁸ Clark JB N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* 1998;20:271–276.

-
- ³⁹ Boulanger Y, et al. Role of phospholipase A(2) on the variations of the choline signal intensity observed by 1H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases. *Brain Res Rev* 2000;33(2-3):380-389
- ⁴⁰ Gujar SK. Magnetic resonance spectroscopy. 2005; 25:217-226.
- ⁴¹ MacMaster FP, et al. Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:184-187.
- ⁴² Moore CM, et al. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2006; 163:316-318.
- ⁴³ Carrey NJ, et al. Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:11-17.
- ⁴⁴ Jin Z, et al. Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience letters* 2001; 315:45-48.
- ⁴⁵ Colla M, et al. Cognitive MR spectroscopy of anterior cingulate cortex in ADHD: Elevated choline signal correlates with slowed hit reaction times. *J Psychiatr Res.* 2008; 2008; 42(7): 587-595.
- ⁴⁶ Ferreira et al. Differentiating attention-deficit/hyperactivity disorder inattentive and combined types: a (1)H-magnetic resonance spectroscopy study of fronto-striato-thalamic regions. *J Neural Transm.* 2009; 116(5):623-9.
- ⁴⁷ Chavez B, Sopko MA Jr et al. An update on central nervous system stimulant formulations in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(6): 1084-95.
- ⁴⁸ American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2001; 108(4):1033-1044.
- ⁴⁹ Fagundes AO, Rezin GT, et al. Chronic administration of methylphenidate activates mitochondrial respiratory chain in brain of young rats. *Int J Dev Neurosci* 2007;25(1):47-51
- ⁵⁰ Corman SL, Fedutes BA, Culley CM. Atomoxetine: The first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Health System Pharmacy.* 2004; 61(22): 2391-2399..
- ⁵¹ Giedd, J. N., et al. Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience,* 1999; 10, 861-863
- ⁵² 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.
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ Seidman LJ, et al. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(11): 1273-84.
- ⁵⁵ Valera EM, et al. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61:1361-1369.
- ⁵⁶ 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.

-
- ⁵⁷ 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.
- ⁵⁸ Rubia, K., Smith, A. B., et al. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 2005;162: 1067–1075.
- ⁵⁹ 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.
- ⁶⁰ 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.
- ⁶¹ 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.
- ⁶² 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.
- ⁶³ 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.
- ⁶⁴ 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.
- ⁶⁵ 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.
- ⁶⁶ Bush G, et al. The Multi-Source Interference Task: validation study with fMRI in individual subjects. *Mol Psychiatr* 2003; 8: 60-70.
- ⁶⁷ Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643–662.
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ Simon JR, Berbaum K. Effect of conflicting cues on information processing: the ‘Stroop effect’ vs the ‘Simon Effect’. *Acta Psychol* 1990; 73: 159–170.
- ⁷⁰ 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
- ⁷¹ Stins JF, et al. The Multi-Source Interference Task: The Effect of Randomization. *J Clin Exp Neuropsych*. 2005; 27: 711-717.
- ⁷² 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.
- ⁷³ 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).
- ⁷⁴ 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.

-
- ⁷⁵ Brown AB et al. Effect of dopamine transporter gene (SLC6A3) variation on dorsal anterior cingulate function in attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009 Aug 12 Epub.
- ⁷⁶ Bush, G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35: 278-300.
- ⁷⁷ Posner M. I. , Petersen, S. E., 1990. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990; 13: 25-42.
- ⁷⁸ Posner, M. I., Rothbart M. K. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol.* 58: 1-23.
- ⁷⁹ Booth, J. E. , Carlson C. L. , Tucker, D. M., 2007. Performance on a neurocognitive measure of alerting differentiates ADHD combined and inattentive subtypes: a preliminary report. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 22, 423-432.
- ⁸⁰ Steven J. Luck. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique.* The MIT Press. 2005.
- ⁸¹ Burgio-Murphy, A., et al. Error-related event-related potentials in children with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, reading disorder, and math disorder. *Biological Psychology*, 2007; 75(1), 75–86.
- ⁸² Jonkman, L. M., et al. Methylphenidate improves deficient error valuation in children with ADHD: An event-related brain potential study. *Biological Psychology*, 2007; 76(3), 217–229.
- ⁸³ Nieuwenhuis, S., et al. Error-likelihood prediction in the medial frontal cortex: A critical evaluation. *Cerebral Cortex*, 2007; 17(7), 1570–1581.
- ⁸⁴ Overbeek, T. J. et al. Dissociable components of error processing: On the functional significance of the Pe Vis-à-vis the ERN/Ne. *Journal of Psychophysiology*, 2005, 19(4), 319–329.
- ⁸⁵ Liotti M, et al. Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex.* 2005; 41 (3): 377-388.
- ⁸⁶ Wiersma, J. R., et al. ERP correlates of impaired error monitoring in children with ADHD. *Journal Neural Transmission.* 2005; 112(10): 1417-1430.
- ⁸⁷ Burgio-Murphy, A. et al. Error-related event-related potentials in children with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, reading disorder and math disorder. *Biological Psychology.* 2007: 75(1): 75-86.
- ⁸⁸ Van Meel, C. S. , et al. Adaptive control deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): The role of error processing. *Psychiatry Res.* 2007; 151 (3): 211-220.
- ⁸⁹ Albrecht, B., et al. Action monitoring in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, their nonaffected siblings, and normal control subjects: Evidence for an endophenotype. *Biological Psychiatry.* 2008. Doi: 10.1016/j.biopsycho.2007.12.016.
- ⁹⁰ Groen, Y, et al. Error and feedback processing in children with ADHD AND CHILDREN WITH Autistic Spectrum Disorder: An EEG event-related potential study. *Clinical Neurophysiology.* 2008; 119 (11), 2476-2493. Doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.05.004.
- ⁹¹ Zhang J. S. et al. The brain regulation mechanism of error monitoring in impulsive children with ADHD- Ab analysis of error related potentials. *Neuroscience letters.* 2009; 460 (1): 11-15.
- ⁹² Van de Voorde, S. et al. Error monitoring in children with ADHD or reading disorder: An event-related potential study. *Biological Psychology.* 2010. Doi: 10.1016/j.biopsycho.2010.01.011.
- ⁹³ Kratz, O., et al. Attentional processes in children with ADHD: An event related potential study using the attention network test, INT. *j. Psychophysiol.* 2011. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.05.008
- ⁹⁴ 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.

-
- ⁹⁵ Brown RT, Amler RW, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115(6): e749-57.
- ⁹⁶ 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.
- ⁹⁷ 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.
- ⁹⁸ 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.
- ⁹⁹ 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.
- ¹⁰⁰ Deary IJ, Simonotto E, et al. The functional anatomy of inspection time: an event-related fMRI study. *Neuroimage.* 2004; 65(2): 266-9.
- ¹⁰¹¹⁰¹ 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.
- ¹⁰² Davies, P. L. , Segalowitz, SJ y Gavin, W. J. Development of response-monitoring ERPs in 7- to 25 years olds. *Developmental Neuropsychology*, 2004; 25(3): 355-376.
- ¹⁰³ Santesso, D. L., Segalowitz, S. J. y SWchmidt, L.A. Error-related electrocortical responses in 10- years old children and young adults, *Developmental Science* 2006; 9(5): 473-481.
- ¹⁰⁴ Wiersema, J. R. , van der Meere, J. J. y Roeyers, H. Developmental changes in error monitoring: An event-related potential study. *Neuropsychologia*, 2007; 45(8): 1649-1657.
- ¹⁰⁵ Ladouceur, C. D. , Dahl, R. E. y CARTER, c. s. Developmental action monitoring through adolescence into adulthood: ERP as source localization. *Developmental Science*, 2007; 10(6): 874-891.
- ¹⁰⁶ Santesso, D. L. y Segalowitz, S. J. Developmental differences in error related ERP's in middle to late adolescent males. *Developmental Psychology*, 2008; 44 (1): 205-217.
- ¹⁰⁷ De Bruijn, E. R. et al. Drug induced stimulation and suppression of action monitoring in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 2004; 177 (1/2): 151-160.
- ¹⁰⁸ Burgio-Murphy, A. , et al. Error related event related potentials in children with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and math disorder. *Biological Psychology*. 2007; 75 (1): 75-86.
- ¹⁰⁹ Liotti, M., et al. Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex.* 2005; 41 (3): 377-388.
- ¹¹⁰ Stemmer, B. , et al. The error negativity in non medical and medicated patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2007; 118: 1223-1229.
- ¹¹¹ Segalowitz SJ y Dywan J. Individual differences and developmental change in the ERN response: implications for models of ACC function. *Psychological Research* 2009; 73: 857-870.