



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**DETERMINACIÓN DE ENDOFENOTIPOS EN PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS PARA
EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN
ESCOLARES DE 4 A 12 AÑOS DE EDAD**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROFISIOLÓGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

ALEJANDRO BAHENA VARGAS

TUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS ARMANDO TELLO VALDÉS

ASESORES DE TESIS:

DRA. MARICELA OLIVIA FRANCO LIRA

DRA. MONTSERRAT GEREZ MALO

DR. MARCO AURELIO SANTIAGO ÁVILA

MÉXICO, D. F.

FEBRERO DE 2013



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.



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

**DETERMINACIÓN DE ENDOFENOTIPOS EN PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS PARA EL
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN ESCOLARES DE 4 A
12 AÑOS DE EDAD**

PRESENTA: ALEJANDRO BAHENA VARGAS

**DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**DR. CARLOS ARMANDO TELLO VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL ESPAÑOL**

**DR. CARLOS ARMANDO TELLO VALDÉS
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

	Página
I. ANTECEDENTES	4
II. JUSTIFICACIÓN	20
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
IV. HIPÓTESIS	21
V. OBJETIVOS	22
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	22
A. DISEÑO DEL ESTUDIO	22
B. PROCEDIMIENTO	26
C. TIPO DE VARIABLES Y DEFINICIÓN OPERATIVA	27
D. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN Y ANÁLISIS	31
E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
F. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
VII. RESULTADOS	33
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	57
IX. CONCLUSIONES	59
X. REFERENCIAS	61
XI. ANEXOS	65
A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	

I. **ANTECEDENTES**

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una condición común, que afecta del 3-5% de la población en edad escolar. Se caracteriza por problemas de atención sostenida o inatención, hiperactividad e impulsividad.¹

Es un trastorno muy heterogéneo desde el punto de vista clínico, ya que además de los síntomas cardinales descritos, existen síntomas asociados a comorbilidades psiquiátricas y otros datos derivados o influidos por los diferentes factores ambientales familiares y sociales.

Los pacientes con TDAH presentan de forma frecuente, comorbilidad con otras condiciones como desordenes conductuales, trastorno oposicionista desafiante y problemas de aprendizaje.

La sintomatología que caracteriza al TDAH puede ser desigual y cambiante a lo largo de la vida del paciente y la comorbilidad psiquiátrica en ocasiones puede llegar a tener una relevancia clínica y terapéutica igual o incluso superior a la del mismo TDAH.²

A pesar del reconocimiento del TDAH como uno de los trastornos del neurodesarrollo más prevalentes en la población escolar y el estudio cada vez más extenso de los diferentes mecanismos etiopatogénicos, la clasificación o tipificación fenotípica sigue manteniéndose en el terreno clínico o incluso neurocognitivo, siendo excepcional la tipificación clínica del TDAH según su genética de base.

La heterogeneidad del genotipo posiblemente pueda explicar en gran medida la heterogeneidad clínica, no desde una perspectiva monogénica o como marcador único, sino como múltiples marcadores que se engranan en su expresión clínica final (fenotipo). Esta característica poligénica, dificulta la obtención de resultados significativos entre las variables apuntadas y los polimorfismos de un solo nucleótido, sumándose, dentro de esta variabilidad, la interacción entre los factores ambientales y factores genéticos, y la expresión diferencial de estos últimos en la población.³

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TDAH

Los criterios diagnósticos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) fueron definidos por la clasificación estadística de las enfermedades mentales propuesta por el consenso de la Asociación Americana de Psiquiatría en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* (DSM-IV) y la Organización Mundial de la Salud en la Clasificación Internacional de Enfermedades,

décima revisión. La Asociación Americana de Psiquiatría utilizó un análisis de validez interna para seleccionar los síntomas específicos asociados con el trastorno, fundamentado en datos estadísticos y epidemiológicos, relacionados con la frecuente asociación de síntomas conductuales en la infancia y la adolescencia.⁴

La característica esencial del trastorno por déficit de atención con hiperactividad es un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o de desatención causantes de problemas pueden haber aparecido antes de los 7 años de edad. Sin embargo, bastantes sujetos son diagnosticados habiendo estado presentes los síntomas durante varios años. Algún problema relacionado con los síntomas debe producirse en dos situaciones por lo menos (p. ej., en casa y en la escuela o en el trabajo). Debe haber pruebas claras de interferencia en la actividad social, académica o laboral propia del nivel de desarrollo. El trastorno no aparece exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o trastorno de la personalidad).⁵

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV), considera como características para el diagnóstico los criterios que se enuncian en la Tabla 1.

TABLA 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (DSM-IV)

A. (1) Desatención o (2) Hiperactividad-Impulsividad:

(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).

Aunque la mayor parte de los individuos tienen síntomas tanto de desatención como de hiperactividad-impulsividad, en algunos predomina uno u otro de estos patrones. El subtipo apropiado (para un diagnóstico actual) debe indicarse en función del patrón sintomático predominante durante los últimos 6 meses. La subclasificación por subtipos se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2. SUBTIPOS CODIFICADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (DSM-IV)

- **TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD, TIPO COMBINADO:** si se satisfacen los Criterios A1 y A2 durante los últimos 6 meses.
- **TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD, TIPO CON PREDOMINIO DEL DÉFICIT DE ATENCIÓN:** si se satisface el Criterio A1, pero no el Criterio A2 durante los últimos 6 meses.
- **TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD, TIPO CON PREDOMINIO HIPERACTIVO-IMPULSIVO:** si se satisface el Criterio A2, pero no el Criterio A1 durante los últimos 6 meses.

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

queda claro si tales criterios se cumplían con anterioridad, debe diagnosticarse un trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado.⁶

ASPECTOS ANATÓMICOS

En el cerebro de los individuos con TDAH se identifican aspectos estructurales y funcionales vinculados al trastorno.⁷

El tamaño del cerebro en el TDAH es un 3.2% menor que en los controles, a expensas de un menor tamaño en el cuerpo caloso, el núcleo caudado y el córtex frontal derecho.⁸

El análisis de diversos trabajos, permite atribuir un papel importante en el TDAH a la alteración anatómica de los circuitos frontoestriados. Sin embargo, trabajos más recientes involucran un mayor número de estructuras, entre las que se mencionan regiones frontales, ganglios basales y vermis cerebeloso.⁹

La participación de múltiples regiones en esta patología puede explicarse más como una alteración funcional, la cual se puede describir como una variación en la conectividad de estas regiones, a diferencia de sujetos normales. Estudios de resonancia magnética funcional en adultos con TDAH, han mostrado una débil conexión en circuitos de largo alcance entre la región cingulada anterior y sus componentes posteriores (*precuneus* y cingulado posterior), así como entre dichos componentes posteriores y parte del lóbulo parietal inferior izquierdo, por un lado, y zonas dorsales y ventrales del córtex prefrontal medio, por otro.^{10, 11}

ASPECTOS GENÉTICOS

El TDAH está modulado por la acción combinada de varios genes con efecto moderado y su interacción con factores ambientales.^{7, 12}

De esta forma, los genes implicados en esta patología, al igual que otros trastornos cognitivos, presentan las siguientes características: carácter cuantitativo, heterogeneidad, poligenicidad y pleiotropismo.

El carácter cuantitativo lo aportan los *loci* asociados a caracteres dimensionales o complejos, que operan contribuyendo, junto con otros genes e influencias del entorno, a las variaciones cuantitativas en algún rasgo.

La heterogeneidad indica que un mismo trastorno puede estar vinculado a distintas combinaciones genéticas. La poligenicidad hace referencia al efecto acumulativo, en un mismo trastorno, de varios genes con efectos menores. El pleiotropismo implica que los

efectos de un mismo gen pueden ser múltiples y distintos. El conjunto de estas características genéticas, además de favorecer la comorbilidad, explica el extenso espectro fenotípico que se puede observar en el TDAH.^{13, 14}

La evidencia de la fuerte implicación genética se sustenta en los estudios en gemelos, donde se comparan monocigotos y dicigotos. A partir de tales estudios, se ha podido estimar que la heredabilidad del TDAH varía, entre unos y otros, del 60 al 91%.¹⁵

Los avances genéticos en el TDAH se han generado a partir de estudios de ligamiento y estudios de genes candidatos. Los datos más consistentes hasta la fecha han identificado los siguientes genes: *DRD4*, *DAT1*, *DRD5*, *COMT*, *SNAP-25*, *HTR1B* y dopamina-hidroxilasa 5-*HTTLPR*.¹⁶

El *DRD4*, junto con el *DAT1*, son los genes más replicados. El alelo de siete repeticiones del *DRD4* y determinado polimorfismo del *DRD5* se relacionan con los receptores dopaminérgicos, contribuyendo, de este modo, a la disfunción catecolaminérgica del TDAH. El *DAT1*, también denominado *SLC6A3*, ha sido uno de los primeros genes que se han relacionado con el TDAH. Su función consiste en modular el transporte de dopamina, implicándose, por tanto, en la recaptación presináptica. Sin embargo, estudios más recientes le adjudican un papel más bien secundario, como gen implicado en la cascada fisiopatológica. El gen transportador de serotina (*SLC6A4*) apunta hacia la implicación del sistema serotoninérgico en el TDAH y a una aportación complementaria al sistema dopaminérgico y noradrenérgico.¹⁷

Se encuentra descrita también, la implicación simultánea de un mismo gen en el TDAH y en algunos de sus trastornos comórbidos, presentando una amplia variabilidad en el fenotipo observado clínicamente. La explicación para estos hallazgos se basa en la variabilidad de los trastornos conductuales secundaria a la poligenicidad y el pleiotropismo de su herencia. Varios *loci* que parecen relacionarse con genes de riesgo para el autismo (2q24, 15q, 16p13, 17p11) se han detectado igualmente en el TDAH, ocurriendo asociaciones semejantes en el caso de la dislexia.¹⁸

CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS Y TRASTORNOS MENTALES ASOCIADOS A PROBLEMAS DE APRENDIZAJE.

Las características asociadas varían en función de la edad y del estado evolutivo, pudiendo incluir baja tolerancia a la frustración, arrebatos emocionales, autoritarismo, testarudez, insistencia excesiva y frecuente en que se satisfagan sus peticiones, labilidad emocional, desmoralización, disforia, rechazo por parte de compañeros y baja autoestima.

Con frecuencia, el rendimiento académico está afectado y devaluado, lo que conduce típicamente a conflictos con la familia y el profesorado. La inadecuada dedicación a tareas que requieren un esfuerzo sostenido suele interpretarse por los demás como pereza, escaso sentimiento de responsabilidad y comportamiento oposicionista. Las relaciones familiares acostumbran a caracterizarse por resentimientos y antagonismos, especialmente a causa de la variabilidad de las características sintomáticas, lo que facilita la creencia de que todo el comportamiento anómalo es voluntario. Los sujetos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad pueden alcanzar niveles académicos inferiores a los obtenidos por sus compañeros y conseguir rendimientos laborales inferiores. Su desarrollo intelectual, verificado por exámenes de coeficiente intelectual (CI) individuales, parece ser algo inferior al de los otros niños. En su forma grave, el trastorno es muy perturbador, afectando la adaptación social, familiar y escolar. Una sustancial proporción de niños atendidos en centros clínicos a causa de su trastorno por déficit de atención con hiperactividad sufren también un trastorno negativista desafiante o un trastorno disocial. En los niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad puede presentarse una elevada prevalencia de trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos del aprendizaje y trastornos de la comunicación. No es raro este trastorno entre sujetos con trastorno de la Tourette; cuando coexisten ambos, el inicio del trastorno por déficit de atención con hiperactividad suele preceder al inicio del trastorno de la Tourette. Puede haber una historia infantil de maltrato o abandono, diferentes situaciones de adopción o acogida, exposición a neurotóxicos (p. ej., envenenamiento por plomo), infecciones (p. ej., encefalitis), exposición *in utero* a fármacos, escaso peso en el nacimiento y retraso mental.⁶

RELACIÓN ENTRE ENDOFENOTIPO Y FENOTIPO EN TADH

La definición de un trastorno psiquiátrico refleja el extremo de un conjunto de rasgos distribuidos de forma continua en una población, ya que el comportamiento de individuos que sufren de un desorden psiquiátrico, difiere cuantitativamente, y no necesariamente cualitativamente de la conducta de individuos normales. El umbral de la normalidad hasta cierto punto es definido de forma imprecisa y arbitraria, pero los pacientes tienen en común que su comportamiento interfiere con su vida normal.

Diversos estudios han mostrado que los trastornos psiquiátricos tienen una base genética y ambiental, que contribuye a la presentación de anomalías cognitivas, que se observan como un comportamiento anormal. Estas anomalías neurocognitivas de

fondo, distribuidas de forma continua, se presentan como rasgos de vulnerabilidad (endofenotipos) que dan peso al riesgo de desarrollar un trastorno (fenotipo). En este contexto, las anomalías neurocognitivas se refieren a funciones mentales que son mediadas por procesos cerebrales; estas funciones mentales no son directamente observables, pero pueden ser manipuladas y medidas usando paradigmas experimentales. Múltiples endofenotipos interactúan para finalmente determinar el comportamiento observable, el fenotipo, que puede ser anormal. Es así como el fenotipo se refiere directamente a los síntomas observables de un trastorno.¹⁹

El estudio de endofenotipos tiene ciertas ventajas sobre el estudio de fenotipos. Se ha propuesto que los endofenotipos pueden ser más adecuados para detectar genes de riesgo, porque los endofenotipos son menos complejos que los fenotipos (se relacionan con un menor número de genes), y por esto, probablemente con un vínculo mayor con una característica genética de una enfermedad. Los endofenotipos también pueden ser útiles en explorar diferentes vías que llevan a un desorden en común. Pacientes con un mismo diagnóstico pueden tener diferencias importantes en el número y severidad de los síntomas que muestran, sugiriendo vías heterogéneas en la causalidad de un trastorno.

La clasificación de subgrupos más homogéneos de pacientes basada en la función de endofenotipos, puede facilitar su estudio, con base en que éstos forman un vínculo entre los genes y el trastorno. Algunas condiciones psiquiátricas se han asociado a endofenotipos candidatos, por ejemplo, el trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno por abuso de sustancias y depresión.^{20, 21}

Con lo expuesto anteriormente, y teniendo en cuenta el polimorfismo del TDAH derivado, sobre todo, de las comorbilidades, el acercamiento para el estudio del TDAH, mediante la identificación de endofenotipos, puede posiblemente identificar variables que permitan configurar diversos subgrupos para facilitar su clasificación.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El cribado del TDAH debe formar parte de la evaluación psicopatológica de todo paciente. La evaluación del TDAH requiere una entrevista clínica con el paciente y, en su caso, padres/familiares/cónyuge e informes de otros observadores, como profesores, etc. La información que se debe obtener incluye la posible existencia de problemas en el ambiente familiar, escolar, laboral y social, así como también la evaluación de antecedentes médicos personales y familiares.¹

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

No hay pruebas diagnósticas que hayan sido establecidas como indispensables en la evaluación clínica del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. El consenso del Grupo de Especial Interés en el TDAH (GEITDAH) sobre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad no precisa el requerimiento de pruebas complementarias (de laboratorio, neurológicas, radiológicas, etc.) cuando la historia médica personal o familiar es normal y no existen dudas clínicas; sin embargo, este escenario clínico es el menos frecuente.

En algunos grupos de sujetos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad se ha observado que ciertas pruebas que requieren procesamiento mental persistente ponen de manifiesto rendimientos anómalos en comparación con sujetos de control, pero todavía no está definido qué déficit cognoscitivo fundamental es responsable de este fenómeno. Un diagnóstico integral se realiza con una evaluación clínica exhaustiva, que muchas veces se apoya en pruebas diagnósticas complementarias, entre las que se pueden mencionar las pruebas psicológicas y el apoyo neurofisiológico.

PRUEBAS PSICOLÓGICAS

La evaluación neuropsicológica permite evaluar funciones cognitivas, tales como la memoria, atención, concentración, lenguaje, etc., a través de tests y escalas psicométricas, con el fin de determinar las áreas indemnes del funcionamiento intelectual, y diferenciarlas de posibles alteraciones o de un descenso en el rendimiento cognitivo del paciente. De esta forma, la evaluación neuropsicológica es una herramienta de apoyo al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del paciente.

La evaluación del TDAH mediante cuestionarios sirve para tener una escala cuantitativa de las alteraciones, según un nivel de acuerdo establecido previamente. La suma de puntuaciones sitúa al paciente dentro o fuera de un rango normal, que puede considerarse en 2 desviaciones estándar o en el percentil 90 o superior.

Los tests, escalas y cuestionarios son una ayuda que no sustituye a la entrevista clínica. Las pruebas psicológicas son necesarias si se aprecia déficit cognitivo o bajos rendimientos. Se deben evaluar posibles trastornos comórbidos (trastorno negativista desafiante, trastorno disocial, ansiedad, tics, etc.), sobre todo antes de instaurar un tratamiento farmacológico.²²

En este estudio se utilizaron las escalas de MINI-KID (Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents) y el Test de Conners en su

versión corta para padres. La escala de MINI-KID consiste en una entrevista estructurada para niños y adolescentes, basada en el DSM-IV y el CID-10, que contempla desordenes psiquiátricos con presentación en niños y adolescentes. El Test de Conners versión corta para padres se utilizó como prueba de cribado para los sujetos que se ingresaron como controles.

ESCALA MINI-KID

La escala MINI-KID (Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents), consiste en una entrevista estructurada para niños y adolescentes, basada en el DSM-IV y el CID-10, que contempla desordenes psiquiátricos con presentación en niños y adolescentes. Su aplicación genera diagnósticos psiquiátricos válidos y reproducibles, con una sensibilidad sustancial (0.61-1.0) para 15/20 desordenes enlistados en el DSM-IV, y una especificidad excelente (0.81-1.0) para 18 trastornos y (>0.73) para los 2 restantes. Su aplicación también requiere de un periodo de tiempo menor, en comparación a otras escalas.

Tiene un grado de concordancia interobservador y de test-retest de 0.64-1.0 (muy elevado), para casi todos los desordenes evaluados, excepto para distimia. La escala MINI está dividida en módulos identificados por letras, y cada uno corresponde a una categoría diagnóstica. Los módulos que integran esta escala se dividen en los siguientes: episodio depresivo mayor, riesgo de suicidio, trastorno distímico, episodio (hipo) maniaco, trastorno de angustia, agorafobia, trastorno de ansiedad de separación, fobia social, fobia específica, trastorno obsesivo-compulsivo, estado por estrés postraumático, abuso de alcohol, dependencia de alcohol, abuso y dependencia de drogas (no alcohol), trastorno por déficit de atención hiperactividad, trastorno de la conducta, trastorno negativista desafiante, trastornos psicóticos, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de ansiedad generalizada y trastornos adaptativos.²³

Las características psicométricas de la escala son adecuadas en lo que respecta a la fiabilidad test-retest, validez concurrente y validez discriminante. Asimismo, se ha señalado su utilidad clínica tanto para la delimitación de problemas como para la valoración de los resultados de la intervención.

El instrumento se puede utilizar a la vez, para obtener información que pueda integrarse en sistemas diagnósticos formales, que permiten orientar un posible diagnóstico clínico según los criterios establecidos en el DSM-IV.

TEST DE CONNERS

Las escalas de Conners son ampliamente utilizadas para la evaluación de sujetos con TDAH. Se utilizan como escalas de cribado y evaluación de los síntomas del TDAH, son sensibles a los cambios del tratamiento y comprenden desde 10 ítems en su versión reducida para padres y profesores, hasta versiones con 93 preguntas que detectan comorbilidades. Las escalas extensas incluyen ítems de psicopatología general y las abreviadas se componen básicamente de 4 subescalas: Oposicionismo, Inatención, Hiperactividad e Índice de TDAH. Esta última versión es la más utilizada de primer inicio y también por muchos padres que se la autoaplican con el fin de evaluar un posible TDAH en sus hijos.

Los puntos de corte que coinciden de forma convergente con el DSM-IV (instrumento diagnóstico de referencia), son una desviación estándar de la media, tanto para la puntuación total del cuestionario, como para las distintas subescalas.

La escala escolar tiene una fiabilidad (alfa de Cronbach) de 0.936 y la versión para padres es de 0.894. La validez convergente con el DSM-IV de ambas escalas es de 0.612 para la escala escolar y de 0.252 para la escala familiar. Por último, la correlación entre ambas escalas también es baja: 0.380, aunque estadísticamente significativa.

La validez convergente de la escala con el DSM-III, se encontró para la puntuación global de 0.68 y para Hiperactividad-Déficit de atención de 0.68, a diferencia de un valor menor para los factores de Déficit de atención, Trastornos de conducta e Hiperactividad. Esto quiere decir que se acierta hasta en un 68% de las veces, cuando se tiene el factor de Hiperactividad-Déficit de atención.²⁴

ELECTROENCEFALOGRAMA Y TDAH

El estudio de electroencefalograma (EEG) no es utilizado de forma rutinaria en la evaluación de niños con TDAH, cuando la historia médica personal o familiar es normal. Sin embargo, es importante individualizar la evaluación de cada paciente, ya que en niños con alteraciones cognitivas transitorias, requieren ser evaluados de forma más completa.

Se reporta que 1 de cada 4 niños no epilépticos con TDAH, en los que se realizó EEG en sueño, teniendo desvelo parcial, mostraron descargas epileptiformes subclínicas y en más de la mitad fueron focales. La mayoría de las anomalías (97.5%) ocurrieron en el sueño y en registros con privación de sueño, comparado con el 7% en registros previos en sujetos despiertos.²⁵

Los datos mencionados anteriormente se derivaron de un estudio de cohorte realizado en Chicago en 2010, en el cual evaluaron niños y adolescentes con TDAH. Se encontraron un 26.1% de registros de EEG anormales, de éstos, un 42.9% presentó descargas epileptiformes focales únicamente, el 41.7% tuvo descargas epileptiformes generalizadas y el 11.6% tuvo ambas, tanto puntas generalizadas como focales independientes. Las puntas focales se localizaron principalmente en las regiones central, frontal y temporal.²⁶

Hughes RJ, reporta también actividad epileptiforme con una incidencia de 30.1%, particularmente focal (usualmente temporal y occipital), menos frecuentemente generalizada, con puntas bilaterales sincrónicas y complejos de ondas lentas difusos, concluyendo que estos hallazgos sugieren que el TDAH es una condición que frecuentemente se asocia a cambios orgánicos, que pueden observarse en anomalías en el registro de la actividad eléctrica cerebral, como actividad epileptiforme.²⁷

Existen reportes que describen que la presentación de descargas paroxísticas en regiones cerebrales específicas son útiles para diferenciar sujetos con TDAH de pacientes con otros trastornos del espectro autista, p. ej. las descargas paroxísticas en la región frontopolar, sumadas a alteraciones de la actividad de fondo en el EEG, se han observado en trastornos del espectro autista; mientras que las localizadas en regiones centro-temporales se presentan preferentemente en TDAH. Estas áreas de disfunción se asocian con manifestaciones clínicas características.²⁸

Se reporta además que los niños con retraso del desarrollo y alteraciones cognitivas atípicas, que no responden a intervenciones terapéuticas estándares, presentan alteraciones en el EEG, que abarcan incluso descargas epileptiformes multifocales, sin tener antecedentes de crisis convulsivas. Estos sujetos además, presentan hasta en un 70% de los casos, una mejoría significativa posterior a recibir fármacos anticonvulsivantes.²⁹

DESCARGAS EPILEPTIFORMES SUBCLÍNICAS Y DISCAPACIDAD COGNITIVA TRANSITORIA EN NIÑOS CON PROBLEMAS DE APRENDIZAJE

Se ha observado una relación temporal entre las descargas epileptiformes focales subclínicas y la presentación de disfunción cognitiva. La discapacidad cognitiva transitoria involucra las funciones visual-espacial, verbal y la memoria en niños con epilepsias benignas de la infancia y con puntas centro-temporales y se relacionan directamente con

los paroxismos. Los déficits cognitivos en niños con TDAH y puntas subclínicas en el EEG, descritos como parte de un subgrupo epiléptico no reconocido, mejoraron en su función posterior al tratamiento anticonvulsivante con levetiracetam.³⁰

La discapacidad cognitiva transitoria se reporta durante la presencia de brotes de punta-onda lenta generalizados por más de 3 segundos y también con descargas focales. Las puntas focales del lado izquierdo se asocian con errores en pruebas verbales, mientras que las descargas en el hemisferio derecho se acompañan de déficits en funciones no verbales. Incluso también se considera que la presencia de actividad epileptiforme interictal, particularmente si es frecuente y multifocal, interfiere en las habilidades cognitivas, principalmente con el aprendizaje y la memoria, así como con la consolidación de la memoria durante el sueño.^{31, 32}

En pacientes con TDAH complicado con epilepsia, el uso de estimulantes, por lo general es seguro, controlando la actividad epiléptica con anticonvulsivantes. Los pacientes epilépticos o con anomalías electroencefalográficas subclínicas, no tratados con anticonvulsivantes se encuentran con un mayor riesgo de presentar crisis cuando se les inicia tratamiento estimulante, especialmente con metilfenidato de liberación prolongada. El tratamiento agregado con anticonvulsivantes en sujetos con TDAH y registros de EEG anormales, puede contribuir en controlar las descargas epileptiformes y beneficiar en la cognición de estos niños, ya que frecuentemente este subgrupo presenta discapacidades de aprendizaje, asociadas a déficits cognitivos breves. El uso de anticonvulsivante en casos particulares, puede generar también una mejor respuesta del TDAH a metilfenidato y un rendimiento cognitivo mayor.³³

La presencia de puntas positivas de 6 a 14 Hz, se ha asociado también con la presencia de síntomas de distractibilidad e inatención, acompañados también de síntomas afectivos, principalmente ansiedad. Esta asociación aún es de un significado clínico incierto, siendo importante su evaluación futura por las posibles implicaciones de tratamiento con anticonvulsivantes.³⁴

Existe una interrelación entre epilepsia en la niñez y la presentación comorbida de TDAH, se describe que cerca de un 20% de los niños con epilepsia presentan también TDAH, comparado con el 3% a 7% de la población pediátrica general. También se ha observado que los sujetos con TDAH presentan un mayor riesgo de presentar crisis convulsivas en lo general y en lo particular, con el uso de metilfenidato. Es también conocido que los niños con TDAH tienen una mayor incidencia de anomalías en el EEG, en comparación con sujetos normales (5-30% vs. 3.5%).

Entre los mecanismos propuestos para esta asociación entre TDAH y epilepsia, se encuentran una posible propensión genética común, disregulación del sistema adrenérgico, alteración del neurodesarrollo, descargas epileptiformes subclínicas, factores psicosociales y efectos adversos de fármacos antiepilépticos, entre los que se han descrito como causantes de síntomas de inatención y distractibilidad el fenobarbital, gabapentina, vigabatrina y topiramato; sin embargo, también se ha observado que la terapia conjunta de antiepiléptico con metilfenidato, produce una mejoría hasta en un 70% de los sujetos, en comparación con placebo.^{35, 36}

En el caso de la epilepsia con puntas centro-temporales (rolándica), su presentación se ha asociado con síntomas que semejan inatención, distractibilidad e incluso hiperactividad en niños no epilépticos con TDAH. Su hallazgo se encuentra reportado hasta en un 5.6% de estos sujetos, asociándose directamente con un aumento en el riesgo de presentación de crisis convulsivas posteriormente. Se ha observado también una relación temporal entre la actividad epileptiforme centrottemporal focal y la presentación de discapacidad cognitiva transitoria, sin embargo no se conoce de forma completa los mecanismo involucrados.³⁷

POTENCIALES COGNITIVOS RELACIONADOS CON EVENTOS (PRUEBA P300)

La P300 es el componente positivo de un potencial relacionado con eventos, que se presenta a los 300 ms después de un estímulo, con una amplitud de $>10 \mu\text{V}$. Se describe como un potencial endógeno, ya que depende del procesamiento del estímulo y del nivel de despertar y de atención y no como los potenciales auditivos, somatosensoriales o visuales que tienen procesamientos más rápidos y son automáticos, sin necesidad de la atención del paciente.

El método más utilizado para su investigación es el de paradigmas “oddball” (raros), en el cual se utiliza un estímulo relevante infrecuente (“target”), de forma aleatoria, que tiene que ser detectado dentro de una serie de estímulos frecuentes o estándar (irrelevantes). Este estímulo infrecuente genera un potencial cortical relacionado con el evento (P300), con una distribución cortical parietocentral, el cual es independiente del estímulo estándar (visual, auditivo, somatosensitivo) o de la respuesta del individuo (presionar un botón, contar). La P300 también aparece cuando trenes de estímulos regulares, son suspendidos de forma abrupta, por omisión de estímulos, lo que muestra también la naturaleza endógena de este componente.

La atención permite seleccionar el estímulo diferente del tren de estímulos irrelevantes y la memoria de trabajo tiene la función de mantener el proceso mediante el sostenimiento de las características del estímulo estándar para la comparación del aleatorio.³⁸

La amplitud de la P300 se incrementa con la baja probabilidad y alta discriminabilidad del estímulo aleatorio. La latencia se incrementa cuando los estímulos son difíciles de discriminar del estándar, pero no por factores del individuo relacionados con la velocidad de respuesta. Es por estos motivos que la P300 es un método útil para separar la evaluación de la respuesta mental a un estímulo, separándolo de la velocidad de selección de respuesta y de otras funciones ejecutivas.³⁹

Las alteraciones más comúnmente observadas en la P300 son la baja amplitud y el incremento de la latencia de la respuesta. Estos cambios parecen indicar un enlentecimiento generalizado de los procesos cognitivos debido a una alteración neuronal que puede asociarse a procesos neurodegenerativos y/o a procesos patológicos, sin embargo, aún no se ha establecido como un marcador para una enfermedad o trastorno mental, aunque se encuentra propuesto su uso clínico en el estudio del deterioro cognitivo, como una herramienta útil en el diagnóstico diferencial entre diferentes tipos de demencias y como endofenotipo en el estudio de diferentes desordenes mentales.

LOCALIZACIÓN DE GENERADORES DE LA P300 EN REGIONES TEMPORALES MESALES Y SUBCORTICALES

La investigación del correlato intracraneal con la P300 se enfocó en un inicio en el sistema límbico y otras regiones subcorticales. McCarthy (1989), confirmó que la respuesta al estímulo relevante se presentaba en el hipocampo. Estos potenciales hipocámpales los observó con la estimulación con diferentes modalidades (visual, auditiva y somatosensorial), y no se observaron con el estímulo estándar, además de tener latencias similares a la P300 obtenida en el registro sobre el cuero cabelludo.⁴⁰

Sin embargo, la correlación entre la amplitud de los potenciales obtenidos en el lóbulo temporal y en cuero cabelludo, es baja, e incluso la ausencia unilateral o bilateral del lóbulo temporal tiene poco efecto en la respuesta P300 resultante. Esto sugiere que, aunque las neuronas hipocámpales participan de forma significativa en la detección del estímulo aleatorio, otras estructuras también participan en este proceso.^{41, 42}

GENERADORES NEOCORTICALES

Los generadores paralímbicos y neocorticales tienen su proyección en la corteza prefrontal, inferior, superior, cíngulo anterior y de los lóbulos parietales y temporales. Las modalidades de estimulación auditiva muestran una respuesta específica en la corteza auditiva primaria y secundaria, mientras que las otras áreas responden al menos a las modalidades visuales y auditivas.⁴³

P300 y TDAH

Se ha utilizado de forma frecuente en el estudio de diversos trastornos cognitivos, su uso se basa en la posibilidad de ser un marcador cuantitativo en la evaluación de la atención y del procesamiento mental subyacente a estímulos externos. Permite una resolución temporal de milisegundos y es apta para identificar la temporalización y el orden de activación de diversas regiones cerebrales, además de ser una prueba no invasiva.^{44, 45}

En sujetos con TDAH se ha observado que la P300 presenta prolongación de la latencia y disminución de la amplitud, respecto a niños sin TDAH.⁴⁶

Estos resultados se han observado tanto en análisis con el paradigma de atención selectiva (paradigma oddball), como en paradigmas de inhibición (paradigma go-no go), de forma que la reducción de la amplitud se ha asociado con parámetros indicativos de impulsividad elevada, capacidad de concentración reducida y escasa capacidad para reprimir respuestas motoras.⁴⁷

La mayor amplitud del componente P300 se encuentra en Pz, y los menores, en Fz. Idiazábal mostró también que las mayores amplitudes se aprecian en áreas centroparietales y son menores en áreas frontales tanto en el grupo con TDAH como en controles sin TDAH, y tanto antes como después del tratamiento farmacológico.

El uso de métodos cuantitativos en la evaluación neuropsicológica de sujetos con TDAH, también se ha empleado en la evaluación de la eficacia del tratamiento con metilfenidato. Los sujetos tratados suelen mostrar diferencias significativas al comparar la amplitud y la latencia del componente P300, antes y después del tratamiento, con un acortamiento de la latencia y mayor amplitud de las respuestas, en comparación con la situación basal.

Además también se ha mostrado útil su aplicación para predecir la efectividad del tratamiento con estimulantes, previo a su inicio.^{48, 49}

Sunohara encontró que los niños que no tienen respuesta clínica adecuada, exhiben latencias de la P300 mayores que los que tienen buena respuesta; sin embargo, mostró también que sin medicación, no existen diferencias significativas ni en la latencia ni en la amplitud en el grupo con TDAH.⁵⁰

II. JUSTIFICACIÓN

El TDAH es un trastorno de inicio en la infancia, caracterizado por la presencia de un patrón persistente de desatención o hiperactividad-impulsividad, el cual es más frecuente y grave que el observado en personas con similar nivel de desarrollo.

El TDAH es, por tanto, una alteración neuropsiquiátrica, asociada a la manifestación de fallas en algunos mecanismos fisiológicos y psicológicos básicos, y se considera como un problema de salud pública, que merece atención en la creación de modelos de diagnóstico sensibles y específicos no invasivos.

El objetivo de esta evaluación, será proponer pautas para la identificación de subtipos que sean de utilidad clínica para su manejo, así como facilitar una orientación al médico tratante, que favorezca la prescripción desde el inicio, de un tratamiento adecuado y por ende, más eficaz, para determinadas características individuales, así como poder realizar revisiones y modificaciones de forma regular, dependiendo de la respuesta de los síntomas y la evolución.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es uno de los problemas neuropsiquiátricos más prevalentes en la edad escolar y tiende a asociarse con comorbilidades y cronicidad. Esta patología interfiere de forma significativa en la actividad académica, social, familiar y laboral del niño, adolescente o adulto.

El diagnóstico debe de integrar el análisis de factores biológicos, antecedentes clínicos del paciente y aspectos psicosociales, además de que requiere de un seguimiento para establecer la remisión o la reincidencia de la manifestación clínica inicial, o la suma o aparición separada de nuevos factores, valorando la posible coexistencia de trastornos psiquiátricos.

El gran espectro de los trastornos de conducta y del aprendizaje, y la coexistencia de sintomatología común, ocasiona el traslape de patologías, lo que ocasiona una gran diversidad en la precisión diagnóstica y en la respuesta a las estrategias terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.

Este problema es aún mayor, si se agrega la variabilidad intrínseca en las manifestaciones cognitivas en un escolar, que se encuentra en crecimiento físico y en pleno desarrollo de sus funciones cognitivas y sociales. Esta aproximación favorece la conformación de grupos de afectados altamente heterogéneos.

Se requiere por tanto, un enfoque especializado en la identificación y clasificación epidemiológica de sujetos afectados con el trastorno, a partir de la creación de criterios diagnósticos clínicos, apoyados además de evaluaciones instrumentadas, mediante los estudios neurofisiológicos.

Este trabajo se propone profundizar en el conocimiento del TDAH, mediante el estudio de las variables clínicas y resultados de estudios neurofisiológicos (registro prolongado de electroencefalograma con supresión de sueño y potenciales evocados cognitivos (P300), determinando la posible existencia de endofenotipos intermedios para TDAH, al clasificar a los sujetos de estudio, en subgrupos, de acuerdo a características comunes.

IV. HIPÓTESIS

A. HIPOTESIS ALTERNA.

Existen características particulares (endofenotipos) en sujetos en edad escolar, con trastornos de conducta y aprendizaje y diagnóstico de TDAH, que pueden identificarse y clasificarse para definir subtipos con características comunes.

B. HIPOTESIS NULA.

No existen características particulares (endofenotipos) en sujetos en edad escolar, con trastornos de conducta y aprendizaje y diagnóstico de TDAH, que pueden identificarse y clasificarse para definir subtipos con características comunes.

V. OBJETIVOS

A. OBJETIVO PRINCIPAL.

Determinar endofenotipos en sujetos en edad escolar, con diagnóstico de trastorno con déficit de atención con hiperactividad, mediante el empleo de registro de electroencefalograma (EEG) prolongado con supresión de sueño y potenciales cognitivos P300.

B. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Estandarizar la técnica de registro de P300 en sujetos sanos en edad escolar de 4 a 12 años y con TDAH, en el Hospital Central Militar.

Determinar la utilidad del estudio de pacientes con TDAH, con pruebas neurofisiológicas (registro de EEG prolongado con supresión de sueño EEG y P300) en el diagnóstico de la entidad y promover su empleo en la práctica clínica.

VI. MATERIAL Y METODOS

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

Casos y controles, analítico y observacional.

CÁLCULO DE LA MUESTRA.

En este estudio, se calculó la muestra de acuerdo a las prevalencias reportadas de la presentación de descargas epileptiformes subclínicas en estudios de EEG prolongados y con supresión de sueño en población pediátrica sin problemas de aprendizaje (5.6%) y

en población pediátrica con trastornos del aprendizaje (30.1%). Se utilizó la fórmula que se muestra a continuación, para comparación de dos proporciones,

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

n= número de sujetos necesarios

*Z*_α= Valor Z correspondiente al riesgo deseado (1.96)

*Z*_β: Valor correspondiente al riesgo deseado (0.84)

*p*₁= Valor de la proporción de sujetos con trastorno por déficit de atención con descargas epileptiformes subclínicas en estudios de EEG prolongados y con supresión de sueño (30.1%).

*P*₂= Valor de la proporción de sujetos sanos con descargas epileptiformes subclínicas en estudios de EEG prolongados y con supresión de sueño (5.6%).

p= Media de las dos proporciones *p*₁ y *p*₂.

n=10 sujetos en cada grupo.

La muestra se integró por decisión arbitraria, con 17 sujetos con diagnóstico de TDAH y 18 controles.

Muestra total de 35 pacientes.

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

GRUPO DE CASOS DE TDAH

Se incluyeron 17 pacientes escolares de 4 a 12 años, con diagnóstico de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), atendidos en el Hospital Central Militar en la Ciudad de México, que acudieron a la consulta externa de Paidopsiquiatría,

Pediatría y Neurología Pediátrica de enero a junio de 2012 por problemas de aprendizaje y conducta.

El diagnóstico fue realizado por un Médico Paidopsiquiatra, de acuerdo con los criterios establecidos en el DSM-IV y los resultados de la escala MINI-KID, aplicada por un Psicólogo especializado en atención de población infantil.

En el grupo de casos, se realizó una evaluación clínico-radiológica precisa de los pacientes, para decidir su inclusión al estudio, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL GRUPO CON TDAH

1. Pacientes de 4 a 12 años con el diagnóstico de TDAH, realizado por un Médico Paidopsiquiatra, de acuerdo con los criterios establecidos en el DSM-IV y los resultados de la escala MINI-KID, aplicada por un Psicólogo especializado en atención de población infantil.
2. Pacientes con reciente diagnóstico de TDAH y sin tratamiento farmacológico a su ingreso.
3. Consenso diagnóstico por los médicos clínicos involucrados en el manejo del paciente (Paidopsiquiatra, Neurofisiólogo y Neurólogo Pediatra).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL GRUPO CON TDAH

1. Imágenes de resonancia magnética de encéfalo presencia de lesiones cerebrales focales (tumor o displasia cortical).
2. Alteraciones metabólicas y/o hereditarias conocidas.
3. Diagnóstico clínico de epilepsia.
4. Historia infantil de maltrato o abandono, diferentes situaciones de adopción o acogida.
5. Antecedente de exposición a neurotóxicos, infecciones del sistema nervioso central, exposición *in utero* a fármacos y retraso mental.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DEL GRUPO CON TDAH

1. Traslado a otro hospital para seguir su tratamiento.
2. Deserción del estudio y del seguimiento médico.
3. Pacientes con procesos neurodegenerativos progresivos.
4. Pacientes con trastornos generalizados del desarrollo, esquizofrenia u otro

trastorno psicótico.

5. Presencia de otros cuadros psiquiátricos, como trastornos del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad.

GRUPO CONTROL

Se reclutaron 18 sujetos sanos de la misma edad, estudiantes de escuela primaria y habitantes de la Ciudad de México. Para la selección e integración de este grupo, se aplicó como prueba de tamizaje para el TDAH, el Test de Conners en su versión para padres.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL GRUPO CONTROL

1. Escolares de Primaria con edades de 4 a 12 años, con aprovechamiento escolar regular y sin diagnóstico subjetivo por padres y/o maestros de problemas del aprendizaje y/o conducta.
2. Evaluación con el cuestionario de conducta para padres de Conners, con un Índice De Déficit De Atención Con Hiperactividad (puntaje) para niños <17 puntos y para las niñas <13 puntos (Sin sospecha de TDAH).
3. Aceptación por parte de los padres y del niño, previa información del estudio y consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL GRUPO CONTROL

1. Evaluación con el cuestionario de conducta para padres de Conners, con un Índice De Déficit De Atención Con Hiperactividad (puntaje) para niños >16 puntos y para las niñas >12 puntos (Sospecha de TDAH).
2. Antecedentes médicos de problemas neuropsiquiátricos o patologías sistémicas activas y crónicas.
3. Alteraciones metabólicas y/o hereditarias conocidas.
4. Diagnóstico clínico de epilepsia.
5. Historia infantil de maltrato o abandono, diferentes situaciones de adopción o acogida.
6. Antecedente de exposición a neurotóxicos, infecciones del sistema nervioso central, exposición *in utero* a fármacos y retraso mental.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DEL GRUPO CONTROL

1. Deserción del estudio y del seguimiento médico.

B. PROCEDIMIENTO

El estudio fue realizado por un Médico Residente de Neurofisiología Clínica en los Laboratorios de Neurofisiología del Hospital Español de México y del Hospital Central Militar.

Los sujetos del grupo de TDAH se conjuntaron de los pacientes de la Consulta Externa de Paidopsiquiatría del Hospital Central Militar, con diagnóstico de TDAH, que cumplieron con los criterios de ingreso y permanencia en el estudio ya descritos y que fueron referidos al Departamento de Neurofisiología para la participación en este trabajo y realización de los estudios de electroencefalograma con supresión de sueño y registro prolongado, además de la prueba P300.

Para el grupo control, se asistió a una escuela primaria de la Ciudad de México, para invitar a los padres a participar con sus hijos en el estudio, de forma voluntaria, altruista e informada, para conformar el grupo control.

El registro de los estudios neurofisiológicos se realizó en 2 sesiones: en la primera sesión, se ejecutó la prueba de P300, con los sujetos sin supresión de sueño, sin ayuno y en su estado basal. En la segunda sesión, se llevó a cabo el registro de EEG con supresión de sueño, solicitando a los padres se realizara un desvelo parcial, al despertar a los sujetos, 4 horas antes de la hora habitual. El registro prolongado de EEG tuvo una duración de 1 hora.

Se realizó la recopilación de los datos siguientes, del expediente o por interrogatorio directo:

CARACTERÍSTICAS GENERALES: edad, sexo, lugar de residencia actual, escolaridad, aprovechamiento escolar medido por el promedio de calificaciones. Antecedentes heredofamiliares de epilepsia, migraña, trastornos del estado de ánimo, otros diagnósticos psiquiátricos según el DSM-IV, violencia intrafamiliar y bullying escolar. Antecedentes de complicaciones perinatales, entre las que se incluyeron: asfisia perinatal, prematuridad, ictericia moderada a severa y uso de fórceps durante el nacimiento. Enfermedades asociadas, crisis febriles simples o complejas, traumatismo craneoencefálico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Hiperactividad, inatención y distractibilidad, bajo aprovechamiento escolar, alteraciones del cálculo, dislexia, impulsividad, comportamiento disruptivo, comportamiento opositorista-desafiante, aislamiento, síntomas depresivos, ansiedad, fobias, parasomnias, tics motores o verbales, incoordinación motora y presencia de enuresis primaria.

C. TIPO DE VARIABLES Y DEFINICIÓN OPERATIVA

VARIABLE DEPENDIENTE.

- RESULTADO DEL ANÁLISIS DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

En un principio, el estudio de electroencefalograma se reportará como NORMAL o ANORMAL.

Se considerará un EEG NORMAL, aquel estudio en el que, en estado de despierto, tenga una organización y desarrollo de la actividad de fondo, acorde con la edad del sujeto; y en sueño fisiológico, la integración de las fases del sueño sea correspondiente con su desarrollo, con simetría y sincronía. En el estado de despierto y en sueño, se espera no encontrar grafoelementos anormales.

De los estudios que se reporten como EEG ANORMALES, se especificará si existe una alteración generalizada o focal. Las alteraciones se pueden conjuntar en presencia de grafoelementos epileptiformes o paroxismos sugerentes de una disfunción o lesión cerebral, así como aquellos EEG con datos de inmadurez, que presenten un ritmo de base no acorde con la edad del paciente, con una pobre organización y desarrollo del ritmo de fondo, o bien, que en el sueño, no integren un ritmo adecuado para la edad. Los marcados como actividad epileptiforme serán los trazos que se encuentren con una actividad focal o generalizada de puntas, ondas agudas, complejos de punta-onda, polipuntas o polipuntas-ondas.

La descripción y clasificación de las anomalías encontradas, se hará teniendo como apoyo, la clasificación del trabajo previo de Hughes RJ.²⁷

- RESULTADOS DE PRUEBA P300

Latencias de respuestas prolongadas en el registro de potenciales cognitivos P300, considerando el valor normal como <335 ms, con referencia al trabajo de Wiemes GR.⁵¹

Amplitud del potencial P300. Se describió el valor en microvoltios, describiendo el valor promedio y los rangos de dispersión.

VARIABLE INDEPENDIENTE

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES. Tabla 1.

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE LA DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES	
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA
Descarga epileptiforme interictal	<p>Grafoelemento anormal con morfología de punta u onda aguda, los cuales pueden ocurrir con o sin una onda lenta subsecuente.</p> <p>Su presentación es más comúnmente focal, pero puede presentarse de forma generalizada en niños sanos sin antecedente de epilepsia, con una prevalencia de 0 a 5.6%.</p> <p>Se distingue también su presentación espontánea o con estimulación fótica o hiperventilación.</p> <p>Su presentación se cuantificó de acuerdo a su incidencia: 1) rara, 4 paroxismos en un registro de 20 min; 2) pocas 4-6; 3) moderada 7-12; 4) frecuente, >12 y 1 por cada 10 segundos; 5) muy frecuente, repetitiva, a intervalos de 1 por segundo.</p>
Punta	<p>Grafoelemento transitorio, claramente distinguible de la actividad de fondo, con una duración de 20 a <70 ms, el componente principal es generalmente negativo.</p>
Onda aguda	<p>Difiere de una punta en cuanto a una duración mayor, con un rango de 70 a 200 ms, con el mismo significado clínico.</p> <p>Debe distinguirse de la actividad normal de fondo, descritas como ondas sinusoidales con contorno agudo y ondas agudas transitorias.</p>

<p>Onda lenta (Enlentecimiento focal)</p>	<p>Grafoelemento transitorio con una duración mayor de 200 ms.</p> <p>Las ondas lentas se clasificaron en registros en vigilia utilizando 5 categorías. 1) Enlentecimiento leve (actividad theta transitoria), 2) leve a moderado (25-50% con frecuencia theta), 3) moderado (20% con delta), 4) moderado-marcado (20-50% con delta), y 5) marcado (50% con ondas delta).</p> <p>Las ondas lentas focales se consideraran anormales en las áreas temporal y frontal, a diferencia de la distribución centroparietal, que pueden corresponder a actividad en somnolencia y sueño. En la región occipital, se consideran anormales, cuando integren un ritmo delta organizado.</p>
<p>Respuesta fotoparoxística (fotoconvulsiva)</p>	<p>Respuesta a la estimulación fótica intermitente, caracterizada por complejos punta-onda y polipuntas-onda, bilaterales, simétricos y sincrónicos, con presentación durante e incluso unos segundos después del estímulo. Pueden asociarse a afección de la conciencia, movimientos bruscos de la musculatura de todo el cuerpo, predominantemente de miembros torácicos y cabeza. Las frecuencias más epileptogénicas son en el rango de 15 a 18 Hz, con ojos cerrados; y de 20 Hz con ojos abiertos. Esta respuesta se observa hasta en el 53% de sujetos con crisis no focales, en comparación con el 3% de crisis focales. Los eventos ictales observados más frecuentemente son crisis de ausencia, crisis tónico-clónicas generalizadas y mioclónicas, especialmente en párpados y brazos.</p>
<p>Anormalidades durante la estimulación fótica intermitente</p>	<p>La prevalencia varía de 2.0 a 8.9%. El riesgo de crisis convulsiva posterior a una respuesta fotoparoxística es bajo. La respuesta fotoparoxística que se prolonga posterior a la estimulación fótica se asocia a un mayor riesgo de crisis convulsivas.</p>
<p>Anormalidades durante la Hiperventilación</p>	<p>La presencia de anomalías no epileptiformes con la hiperventilación se presenta hasta en un 8%.</p> <p>La presentación de descargas epileptiformes focales sin antecedentes de epilepsia se presenta en un 0.3%.</p>

Ritmo de fondo	<p>Grado de ritmicidad (organización) de la actividad, en relación a su frecuencia y amplitud absoluta (desarrollo).</p> <p>La categorización de los conceptos de organización y desarrollo, se contemplan en 5 categorías: 1) pobre, 2) escaso, 3) moderado, 4) bien y 5) muy bien organizado.</p>
Organización del ritmo de fondo	<p>Grado de ritmicidad de la actividad, en relación a su frecuencia determinada en un montaje referenciado a electrodos auriculares en su región ipsilateral y contralateral.</p> <p>En el caso de la organización de la actividad, el término muy bien organizado se define como una presentación consistente y claramente sinusoidal. La categoría de pobre, se refiere como aquel en que la frecuencia se determina con gran dificultad. La categoría moderado se encuentra entre los dos extremos. Los términos de escaso y bien organizado, se encuentran entre moderado y los dos extremos.</p>
Desarrollo del ritmo de fondo (amplitud absoluta)	<p>Amplitud absoluta de la actividad de fondo, determinada en un montaje referenciado a electrodos auriculares en su región ipsilateral y contralateral. Se clasifica también en las 5 categorías descritas para la organización. La amplitud se clasifica en <20, 20-60, 60-100, 100-150 y >150 μV.</p>
Hipersincronía hipnagógica⁵²	<p>Paroxismo de ondas lentas de alto voltaje, simétricas y sincrónicas, de 2-8 Hz, que aparece en somnolencia y en estadio I de sueño. Olmos G, las divide en dos tipos. El primero son ondas de 3-4 Hz, con voltajes de 150-350 μV, sincrónicas y simétricas, que se presentan predominantemente en áreas occipitales, especialmente en niños de 2-3 años. Más tarde, a los 7-8 años, este patrón cambia a otro de ondas lentas de altos voltajes, de 4-5 Hz, que predomina en las regiones frontales y disminuye a los 12 años.</p> <p>El segundo tipo de HH consiste en ondas lentas de 2-3 Hz, generalizadas, paroxísticas, sincrónicas y simétricas, con voltajes de hasta 440 μV, con duración de 2-8 segundos, que tienen su máxima expresión a los 2-3 años de edad y disminuyen a los 8-12 años.</p>

Hipersincronía hipnagógica modificada⁵²	<p>Presencia de hipersincronía hipnagógica atípica, frecuente en niños con problemas de aprendizaje hasta en un 35.38%, en comparación con el 4% de niños sin problemas de aprendizaje. Se describe como HH 'modificada' (HHm), a diferencia de una HH fisiológica (HHf), cuando se presentan tres o más de los siguiente criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia continua de HH que se prolonga más allá del inicio del estadio II de sueño. 2. Elementos combinados en el paroxismo de HH: aparición de una 'muesca' (onda aguda intermedia de bajo voltaje). 3. Presencia en regiones occipitales de ondas agudas de alto voltaje que interrumpen el ritmo de fondo durante la vigilia. 4. Duración del paroxismo de HH mayor de 8 segundos. 5. Número de HH durante el registro de 3 horas (más de tres paroxismos).
---	--

D. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN Y ANÁLISIS

El estudio de electroencefalograma se realizó con los equipos de video-electroencefalograma y polisomnografía digital de 32 canales, marca Easy-EEG II (Cadwell Laboratories). Los registros se realizaron con colocación de electrodos de acuerdo al sistema internacional 10-20 de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN), con colocación de electrodos extracraneales auriculares.

El registro de registro de potenciales evocados cognitivos (P300), se realizó con el equipo marca Sierra Wave (Cadwell Laboratories).

Se utilizó el paradigma oddball, con estímulos auditivos frecuentes de 1000 Hz e infrecuentes de 3000 Hz, con aleatorización del 20% de estímulos infrecuentes a 70 dB de intensidad, la aplicación del estímulo fue binaural y el registro se realizó en los electrodos activos Fpz, Pz, C3, Cz y C4, de acuerdo con el sistema internacional 10-20 (IFCN), con referencias extracraneales auriculares (A1-A2).

Los sujetos se colocaron en posición sedente, en reposo y vigilia, con ojos abiertos y manteniendo la vista al frente, para tratar de disminuir el artefacto por movimientos oculares.

Se utilizaron filtros HF 30-100 Hz y LF 1 Hz, con un barrido de 75 ms/Div. De forma habitual se registraron las respuestas con una ganancia de 2-5 μ V/Div.

E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El presente es un estudio clínico donde únicamente se busca conocer la frecuencia de asociación entre el Trastorno con déficit de atención y las anomalías en los estudios de Electroencefalograma con supresión de sueño con registro prolongado y el Potencial cognitivo P300.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos clínicos, sociodemográficos y de los hallazgos de los estudios neurofisiológicos de EEG y P300, en forma de porcentajes para variables nominales y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Para comparar las variables nominales entre el grupo muestra y el grupo control utilizamos χ^2 .

La comparación entre grupos para las variables cuantitativas se evaluó a través de la prueba t de Student para muestras independientes, previo análisis de normalidad.

Para el análisis de la amplitud de la onda P300 se realizaron gráficas de caja (box-plot), las cuales muestran las variables que presentan una gran desviación de la distribución normal.

En este tipo de gráfico, la caja central indica el rango en el que se concentra el 50% central de los datos. Sus extremos son, por lo tanto, el 1er. y 3er. cuartil de la distribución. La línea central en la caja es la mediana.

De este modo, si la variable es simétrica, dicha línea se encontrará en el centro de la caja. Los extremos que salen de la caja son los valores que delimitan el 95% central de los datos, aunque en ocasiones coinciden con los valores extremos de la distribución.

Se muestran también aquellas observaciones que caen fuera de este rango (valores extremos).

El análisis se llevó a cabo en el programa SPSS versión 15.

F. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Al tratarse de un estudio de casos y controles, analítico y observacional, se recabaron los datos de los pacientes, sin hacer uso de la información personal que les identifique.

No se realizaron intervenciones experimentales que pusieran en riesgo la integridad física de las personas, únicamente fueron sometidos a los procedimientos diagnósticos descritos o terapéuticos, derivados de su enfermedad, de acuerdo a los protocolos de manejo establecidos para esta patología, sin hacerse modificaciones secundarias al diseño del estudio.

VII. RESULTADOS

En el periodo de estudio comprendido de enero a junio de 2012, se incluyeron en total 35 pacientes, 17 corresponden al grupo de estudio y 18 al grupo control. El lugar de residencia de los sujetos fue del Distrito Federal y área conurbada. Las características demográficas de ambos grupos se encuentran descritas en las tablas 1-3 y en las gráficas 1 y 2.

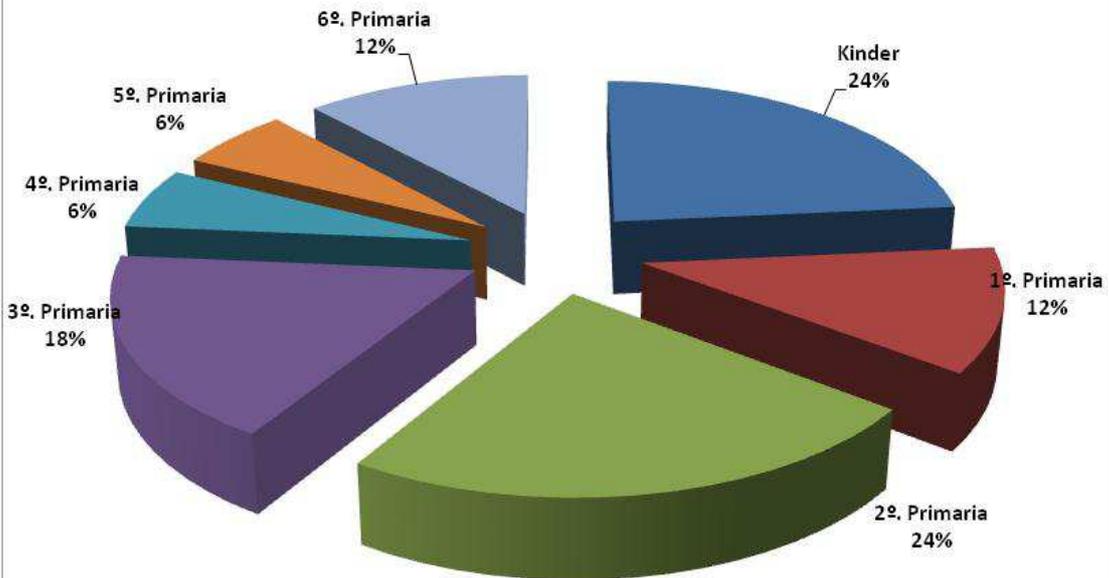
TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES, DE ACUERDO A LA EDAD.		
TDAH	8 años 2 meses	± 2 años 2 meses
CONTROLES	9 años 5 meses	± 2 años 4 meses
		p=0.098

El grupo de pacientes con TDAH, incluyó 11 (64.7%) pacientes del sexo masculino y 6 (35.3%) pacientes del sexo femenino, cuyas edades abarcaron de los 4 años 3 meses a los 11 años 7 meses, con un promedio de 8 años 2 meses \pm 2 años 2 meses. El grupo de pacientes control se integró con 12 (66.7%) pacientes del sexo masculino y 6 (33.3%) del femenino, la edad abarcó un rango de 5 años 1 mes a 12 años 11 meses, con un promedio de 61 a 155 meses, con un promedio de 9 años 5 meses \pm 2 años 4 meses.

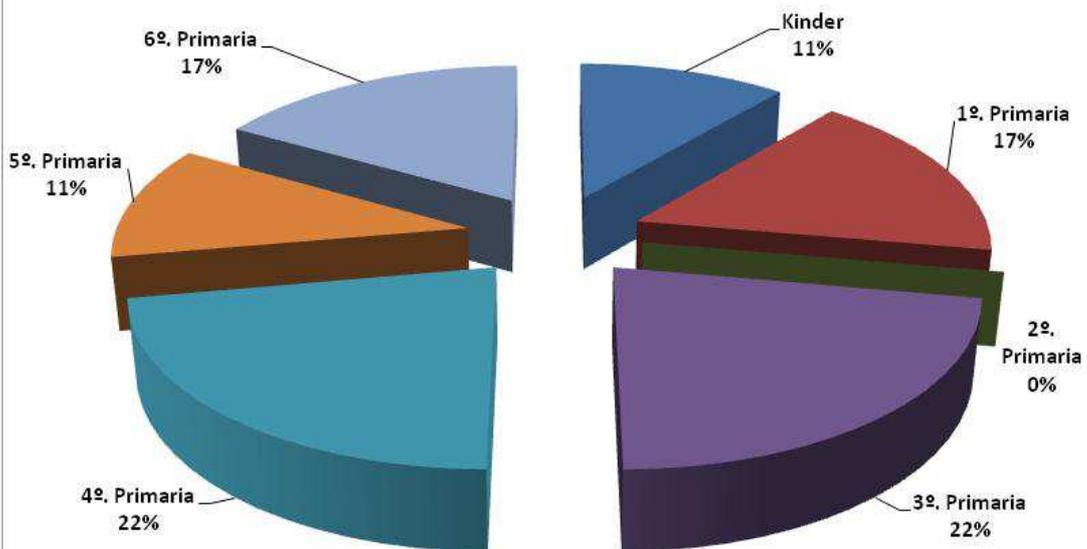
TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL SEXO.				
	NÚMERO	PORCENTAJE	NÚMERO	PORCENTAJE
	(n)	(%)	(n)	(%)
Masculino	11	64.7	12	66.7
Femenino	6	35.3	6	33.3
Total	17		18	$p=0.063$

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES, DE ACUERDO AL ÚLTIMO GRADO ESCOLAR CURSADO.				
	TDAH		CONTROLES	
	NÚMERO	PORCENTAJE	NÚMERO	PORCENTAJE
	(n)	(%)	(n)	(%)
Kinder	4	23.5	2	11.1
1º. Primaria	2	11.8	3	16.7
2º. Primaria	4	23.5	0	0
3º. Primaria	3	17.6	4	22.2
4º. Primaria	1	5.9	4	22.2
5º. Primaria	1	5.9	2	11.1
6º. Primaria	2	11.8	3	16.7

GRÁFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TDAH, DE ACUERDO AL ÚLTIMO GRADO ESCOLAR CURSADO



GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO CONTROL, DE ACUERDO AL ÚLTIMO GRADO ESCOLAR CURSADO



El aprovechamiento escolar de los pacientes del grupo de estudio, fue normal (7-8) en el 52.9% (9 pacientes) y bajo (<7) en el 47.1% (8 pacientes), comparado con el grupo control, en el que encontramos que el 88.9% de los pacientes (16), fueron evaluados como aprovechamiento normal y el 11.1% (2 pacientes), con grado superior (9-10). Ver Tabla 4.

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL APROVECHAMIENTO ESCOLAR.				
APROVECHAMIENTO ESCOLAR (Promedio general)	TDAH		CONTROLES	
	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)
Superior (9-10)	0	0	2	11.1
Normal (7-8)	9	52.9	16	88.9
Bajo (<7)	8	47.1	0	0

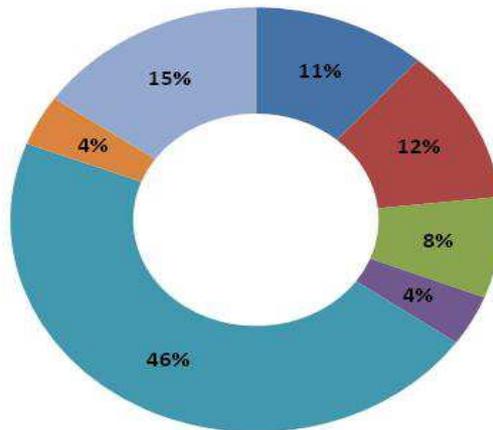
El registro de antecedentes patológicos en el grupo de pacientes con TDAH, mostró que el antecedente de prematuridad lo presentaron el 23.5% (4) de los pacientes, de los cuales 1 sujeto tuvo prematuridad moderada con 33 SDG (rango 32-34 SDG) y los 3 restantes se encontraron dentro de la clasificación de prematuridad leve (rango de 34-36 SDG), a diferencia de solo el 11.1% (2) en los pacientes controles que tuvieron prematuridad leve.

En número de frecuencia, el antecedente más notable a seguir, es la historia de crisis convulsivas febriles simples, en el 18.1% (3), sin encontrar este antecedente en el grupo control. Los antecedentes clínicos encontrados en los sujetos de estudio se muestran en la tabla 5 y en las gráficas 3 y 4.

TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A SUS ANTECEDENTES CLÍNICOS.				
	TDH		CONTROLES	
	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)
Traumatismo Craneoencefálico leve	3	17.6	1	5.6
Crisis convulsivas febriles simples	3	18.1	0	0
Antecedentes heredofamiliares de epilepsia	2	11.8	0	0
Antecedentes heredofamiliares de migraña	1	5.9	1	5.6
Sin complicaciones perinatales	12	70.6	14	77.8
Sufrimiento fetal	1	5.9	2	11.1
Prematurez Leve (34-36 SDG)	4	23.5	2	11.1
Moderada (32-34 SDG)	3		2	
	1			

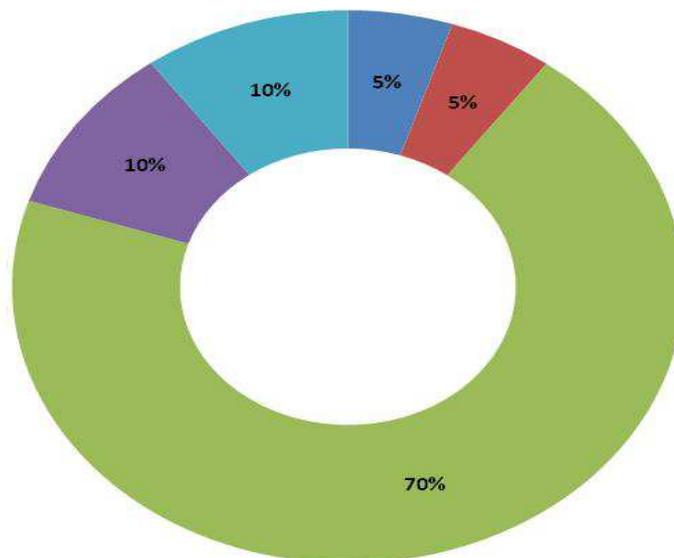
GRÁFICA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TDAH DE ACUERDO A SUS ANTECEDENTES CLÍNICOS

- Traumatismo Craneoencefálico leve
- Crisis convulsivas febriles simples
- Antecedentes heredo familiares de epilepsia
- Antecedentes heredo familiares de migraña
- Sin complicaciones perinatales
- Sufrimiento fetal
- Prematurez



GRÁFICA 4. DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO CONTROL DE ACUERDO A SUS ANTECEDENTES CLÍNICOS

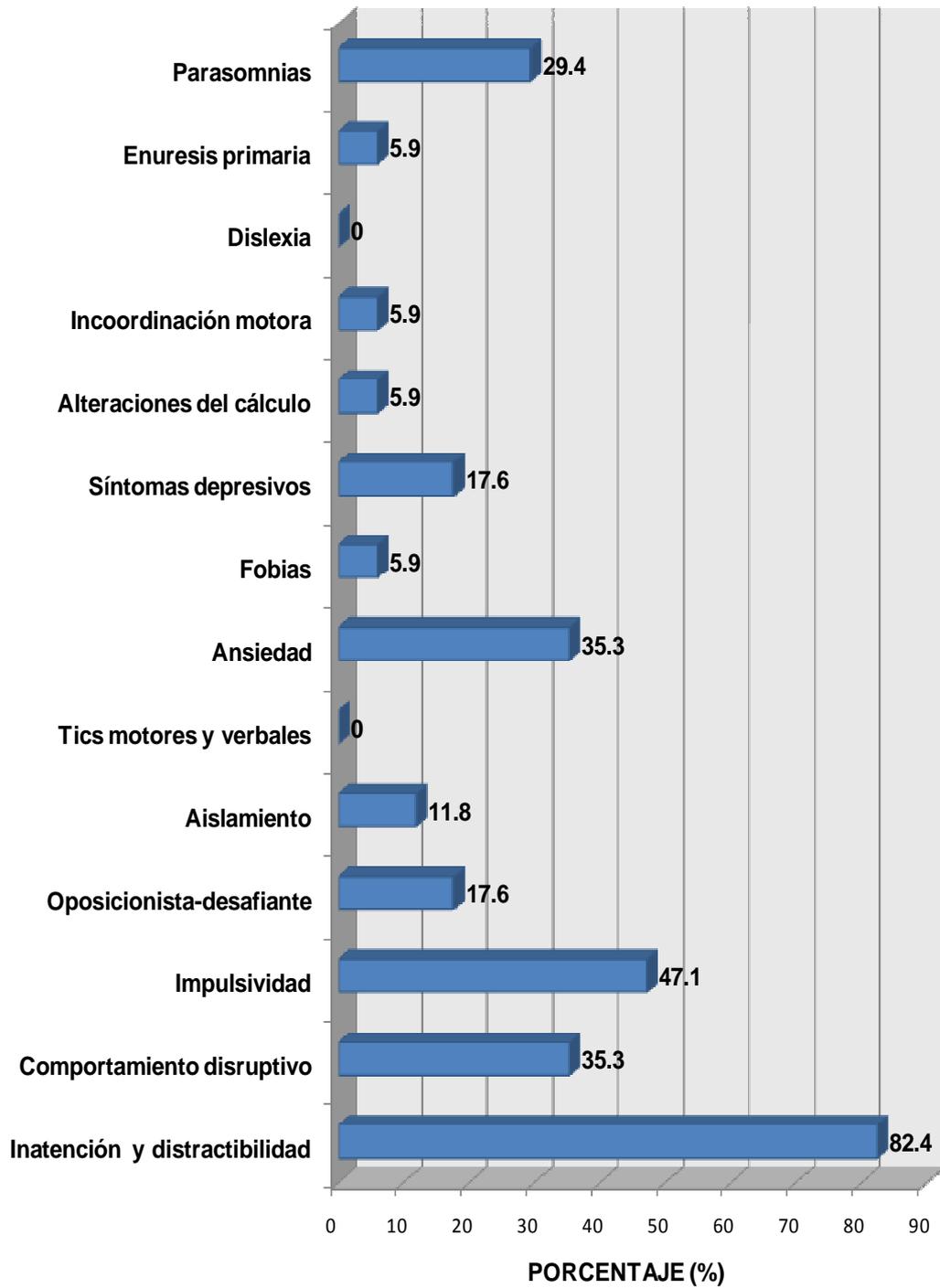
- Traumatismo Craneoencefálico leve
- Antecedentes heredo familiares de migraña
- Sin complicaciones perinatales
- Sufrimiento fetal
- Prematurez



Las manifestaciones clínicas que presentaron nuestros sujetos con TDAH fueron por orden de frecuencia: inatención y distractibilidad en el 82.4%, impulsividad 47.1%, comportamiento disruptivo y ansiedad en 35.3% cada uno y parasomnias en un 29.4%; contrastando con el grupo control, en donde las manifestaciones clínicas presentes fueron en un paciente incoordinación motora (5.6%), un paciente con comportamiento disruptivo (5.6%) y dos pacientes con aislamiento e inatención y distractibilidad (11.2% cada uno). Ver tabla 6 y gráfica 5.

TABLA 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SUJETOS CON TDAH (n=17)		
	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)
Inatención y distractibilidad	14	82.4
Comportamiento disruptivo	6	35.3
Impulsividad	8	47.1
Oposicionista-desafiante	3	17.6
Aislamiento	2	11.8
Tics motores y verbales	0	0
Ansiedad	6	35.3
Fobias	1	5.9
Síntomas depresivos	3	17.6
Alteraciones del cálculo	1	5.9
Incoordinación motora	1	5.9
Dislexia	0	0
Enuresis primaria	1	5.9
Parasomnias	5	29.4

GRÁFICA 5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SUJETOS CON TDAH



Con respecto a los resultados obtenidos en la prueba P300, encontramos latencias prolongadas en el potencial P300 en los pacientes con TDAH, comparándolos con los datos obtenidos en el grupo control, en todos los sitios de registro ($p < 0.05$); siendo el sitio de registro con mayor prolongación de la latencia de la onda P300 en el grupo con TDAH, la región fronto-polar y parietal centrales (Fpz y Pz), ambos con anomalías en un 94.1%. Tabla 7.

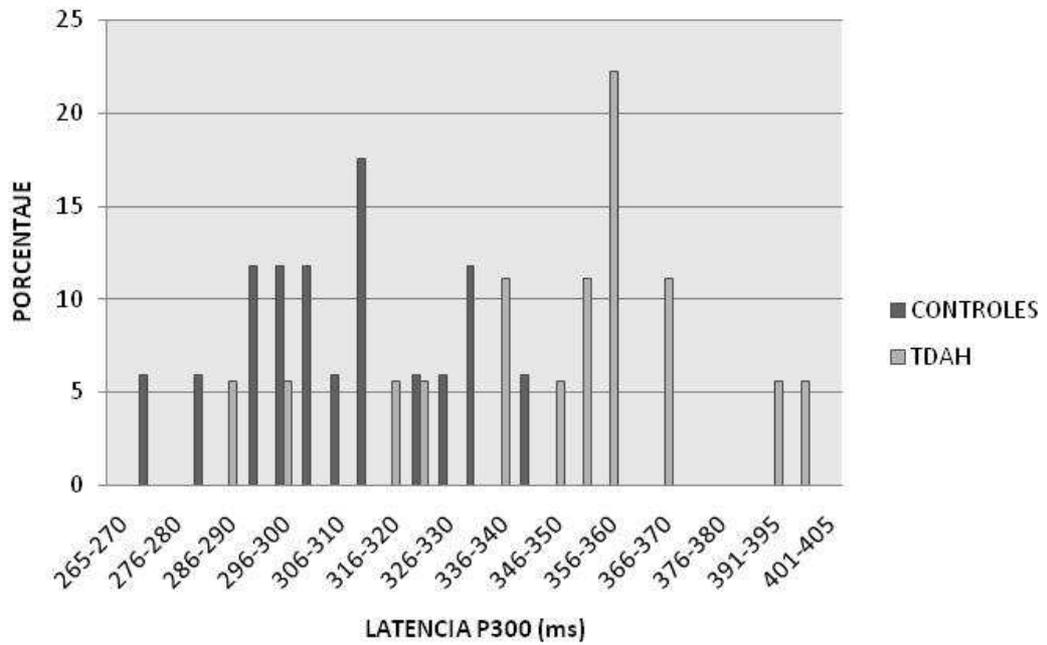
TABLA 7. LATENCIA DE LA ONDA P300 (ms).				
Normal <335 ms	TDAH		CONTROLES	
	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)
C3 (ms)				P<0.05
Normal	5	29.4	17	94.4
Anormal	12	70.6	1	5.6
C4 (ms)				p<0.05
Normal	4	23.5	17	94.4
Anormal	13	76.5	1	5.6
FPz (ms)				p<0.05
Normal	1	5.9	17	94.4
Anormal	16	94.1	1	5.6
Cz (ms)				p<0.05
Normal	4	23.5	17	94.4
Anormal	13	76.5	1	5.6
Pz (ms)				p<0.05
Normal	1	5.9	17	94.4
Anormal	16	94.1	1	5.6

La distribución de los valores para P300 en los diferentes sitios de registro, presentó los valores que se muestran en la tabla 8 y 9.

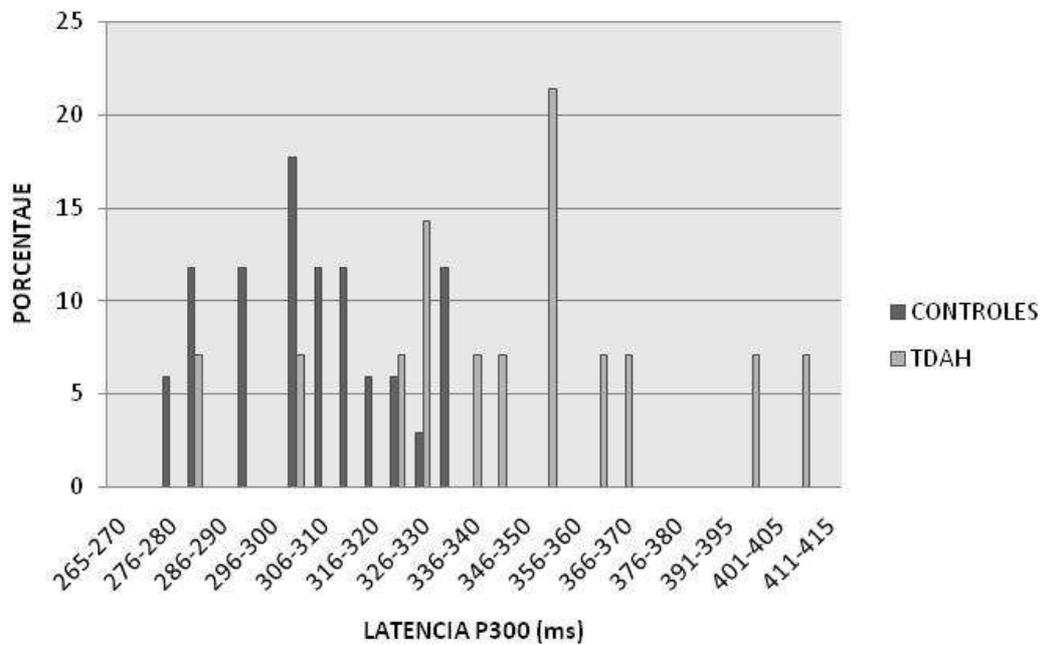
TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE LAS LATENCIAS DE P300 EN EL GRUPO CONTROL					
	C3 (ms)	Cz (ms)	C4 (ms)	FPZ (ms)	PZ (ms)
Promedio	306.78	307.80	307.11	312.24	307.68
D.S. ±	16.81	18.49	17.64	17.08	16.95
Mínimo	276.60	270.70	274.20	270.70	270.70
Máximo	331.60	344.50	332.80	335.20	330.50

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE LAS LATENCIAS DE P300 EN EL GRUPO CON TDAH					
	C3 (ms)	Cz (ms)	C4 (ms)	FPZ (ms)	PZ (ms)
Promedio	345.62	347.75	348.89	358.90	362.12
D.S. ±	33.44	29.29	33.83	28.99	41.78
Mínimo	282.80	285.90	284.40	317.20	309.40
Máximo	406.30	396.10	398.40	384.40	409.40

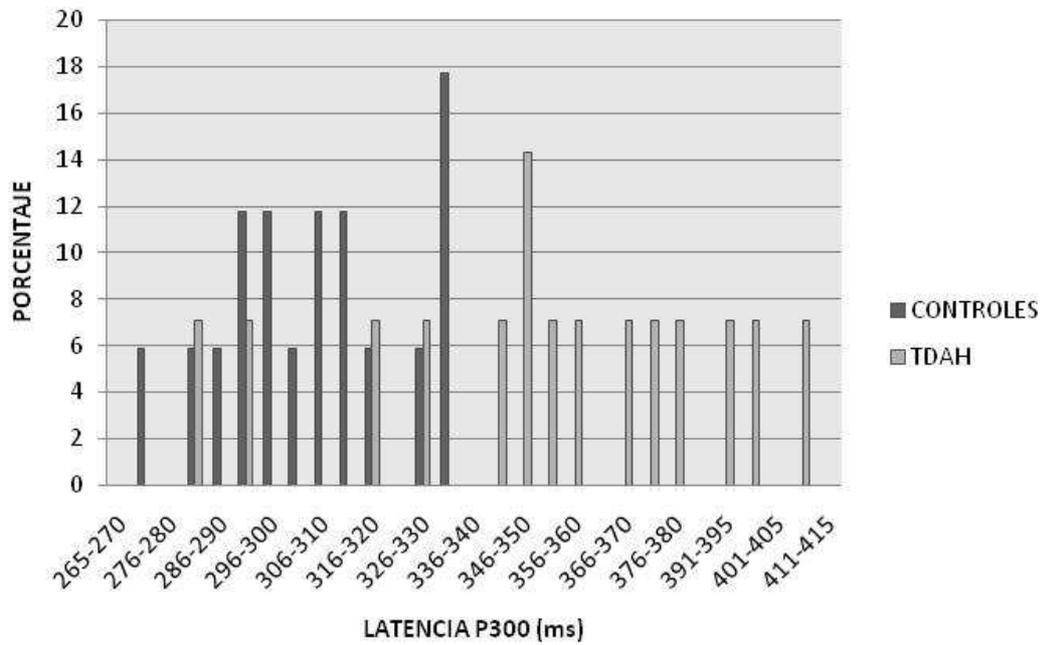
GRÁFICA 6. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A LA LATENCIA DE P300 EN Cz (ms)



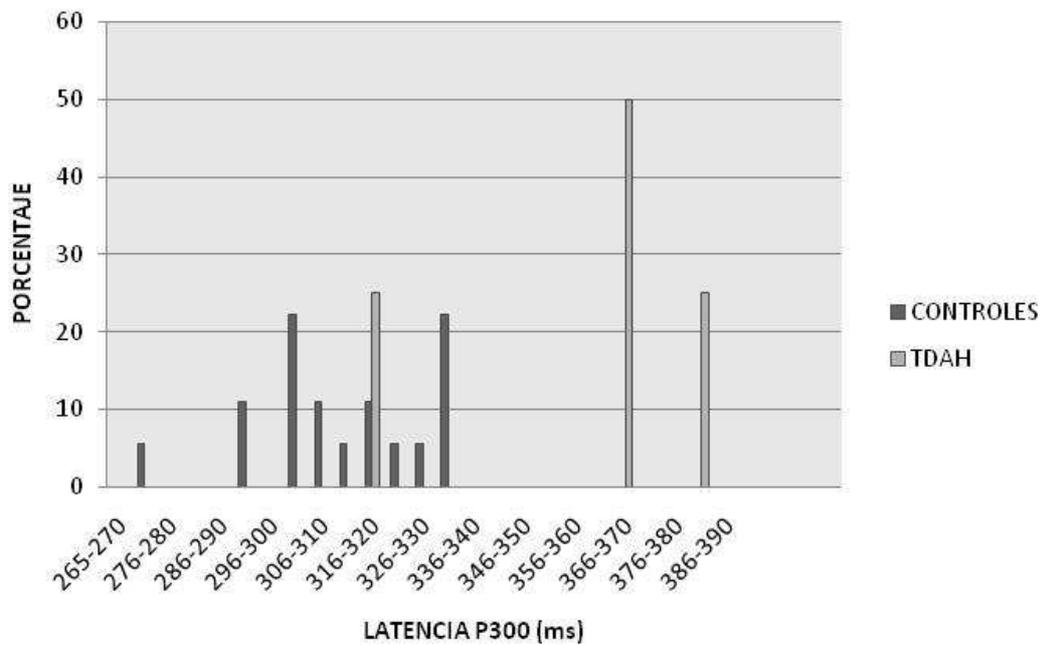
GRÁFICA 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A LA LATENCIA DE P300 EN C3 (ms)

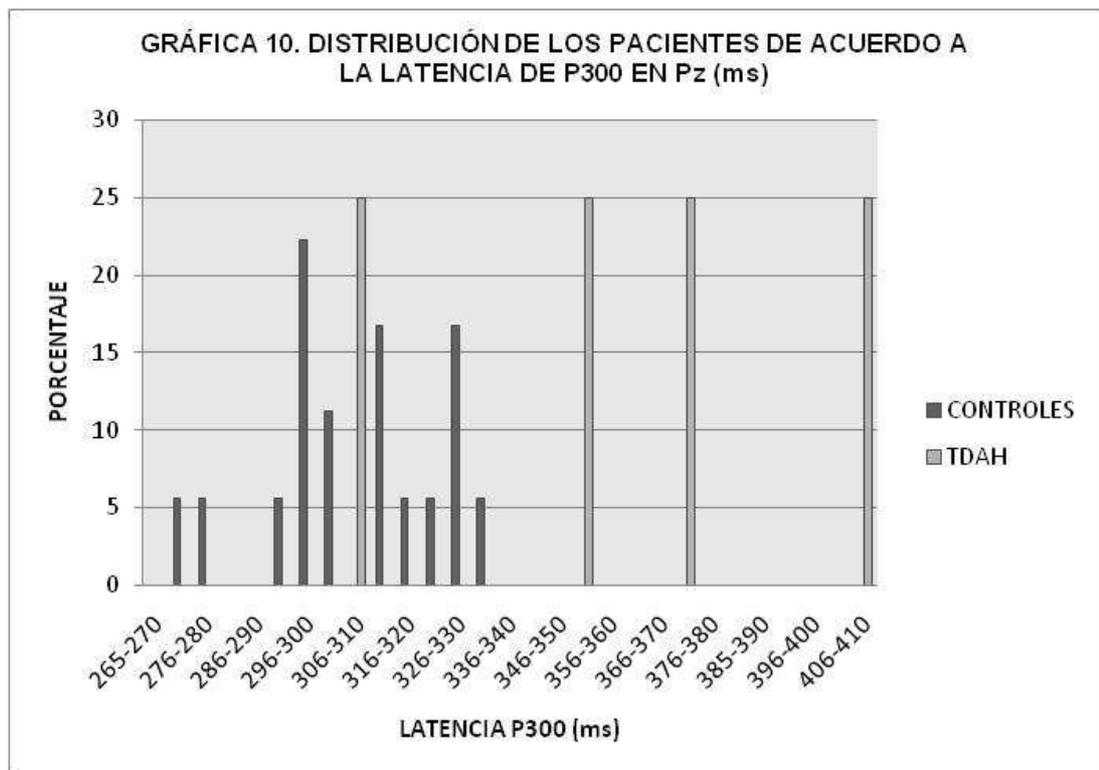


GRÁFICA 8. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A LA LATENCIA DE P300 EN C4 (ms)



GRÁFICA 9. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A LA LATENCIA DE P300 EN Fpz (ms)





Se muestran los resultados del cálculo de la sensibilidad/especificidad resultante (valores ROC), del rango de resultados obtenidos para la variable latencia de P300 en Cz (ms). Tabla 10.

Se observó que la medición de la latencia es una prueba altamente sensible para la identificación de casos, con un punto de corte propuesto de 334 ms.

TABLA 10. CÁLCULO DE SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD (VALORES ROC), DE LA LATENCIA DE P300 EN Cz (ms)		
Positivo si el valor es Mayor o Igual a^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
269.70	1.000	1.000
276.55	1.000	.952
284.15	1.000	.905
288.85	1.000	.857
293.55	1.000	.810
296.85	1.000	.762
298.60	1.000	.714
300.00	1.000	.571
302.35	1.000	.524
306.45	1.000	.476
309.95	1.000	.429
311.10	1.000	.333
314.45	1.000	.286
320.30	1.000	.238
324.20	1.000	.190
326.00	1.000	.143
328.75	1.000	.095
331.05	1.000	.048
333.75	1.000	.000
336.70	.929	.000
341.00	.857	.000
345.70	.786	.000
349.25	.714	.000
353.15	.643	.000
355.50	.571	.000
357.05	.500	.000
364.05	.286	.000
381.25	.143	.000
394.15	.071	.000
397.10	.000	.000
a. El valor de corte menor, es el mínimo valor observado menos uno, y el valor de corte mayor es el máximo observado más uno. Todos los demás valores de corte corresponden al promedio entre los dos valores consecutivos ordinales observados.		

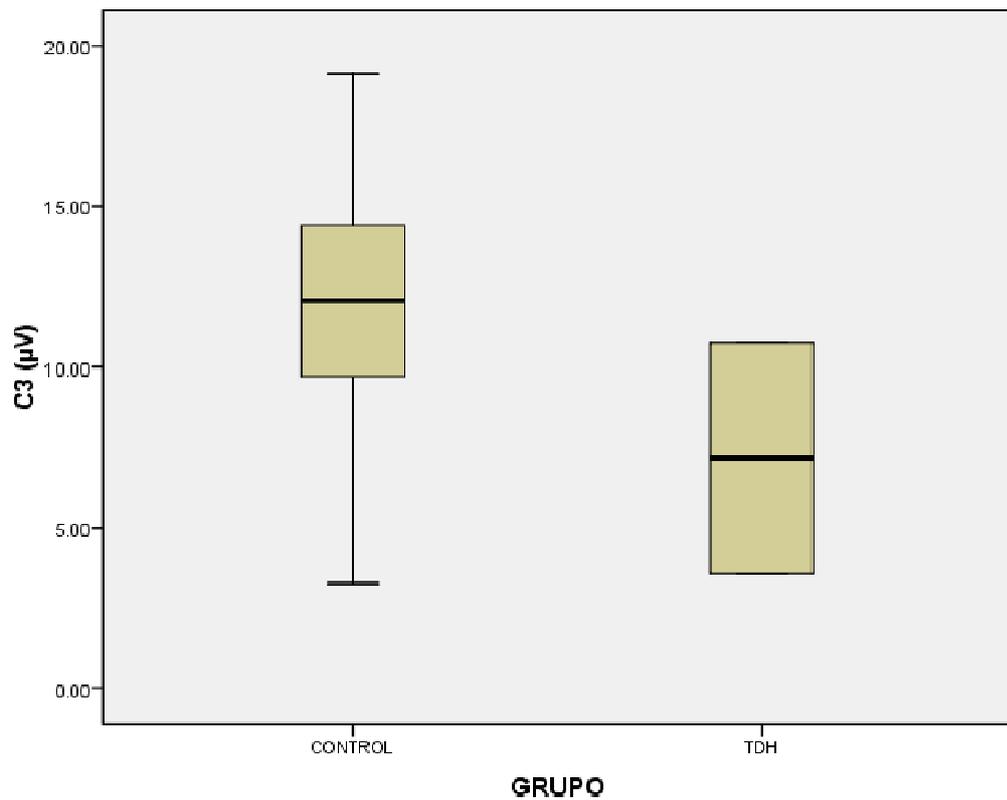
En relación a las amplitudes de la onda P300, reportadas durante este estudio, se observó un amplio rango de variabilidad, sin embargo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en C3 y Pz ($p < 0.05$) entre los dos grupos. Ver Gráficas 11-15.

Se realizaron gráficas de caja (box-plot) para mostrar estos resultados. Sus características se describen con detalle en el apartado de Análisis Estadístico en Material y Métodos.

La caja central indica el rango en el que se concentra el 50% central de los datos. Sus extremos, el 1er. y 3er. cuartil de la distribución. La línea central en la caja es la mediana. Los extremos que salen de la caja son los valores que delimitan el 95% central de los datos. Se muestran también aquellas observaciones que caen fuera de este rango (valores extremos).

En el grupo control, la amplitud de la onda P300 en C3 tuvo un valor de 3.25 a 19.14 μV , con una media de $11.56 \pm 3.89 \mu\text{V}$. En el grupo de casos, tuvo un valor desde 3.56 hasta 23.54 μV , con una media de $10.34 \pm 5.57 \mu\text{V}$. Ver Gráfica 11.

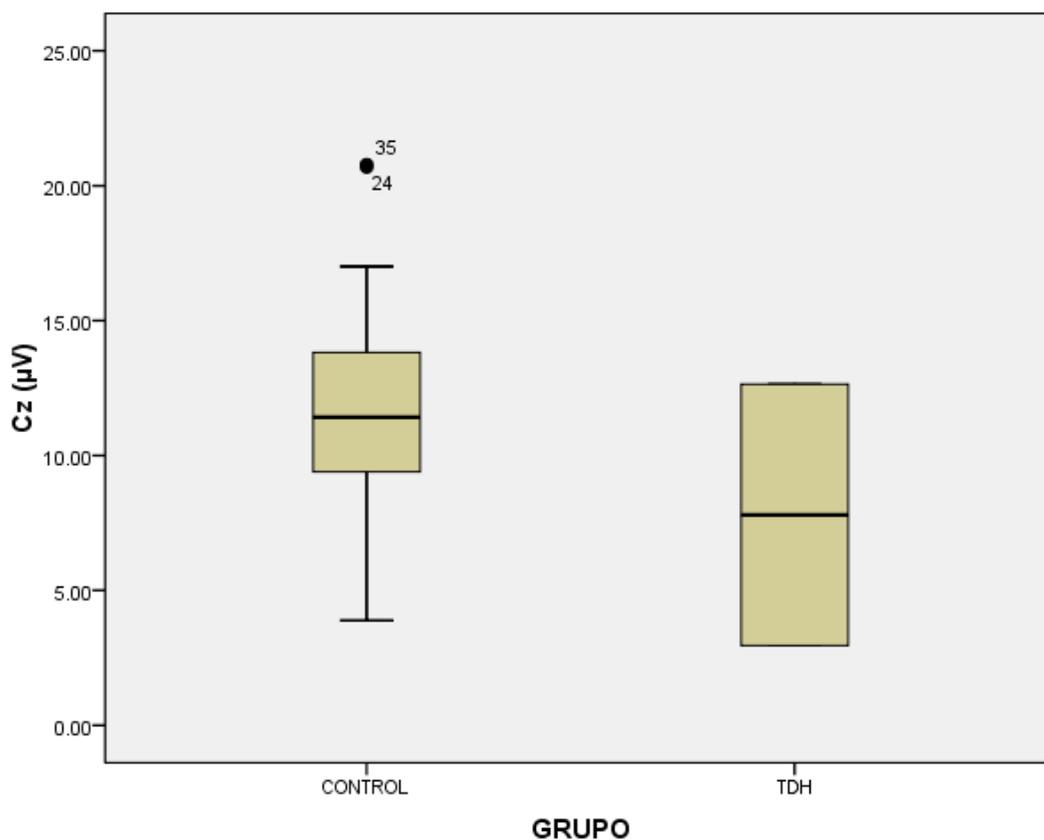
GRAFICA 11. DISTRIBUCIÓN DE LAS AMPLITUDES DE LA ONDA P300 EN C3.



C3 (μV)	CONTROLES	TDAH
Promedio	11.56	10.34
D.S. \pm	3.89	5.57
Mínimo	3.25	3.56
Máximo	19.14	23.54

En el grupo control, la amplitud de la onda P300 en Cz tuvo un valor de 3.89 a 23.20 μV , con una media de $12.31 \pm 5.46 \mu\text{V}$. En el grupo de casos, tuvo un valor desde 2.96 hasta 17.96 μV , con una media de $10.10 \pm 5.25 \mu\text{V}$. Ver Gráfica 12.

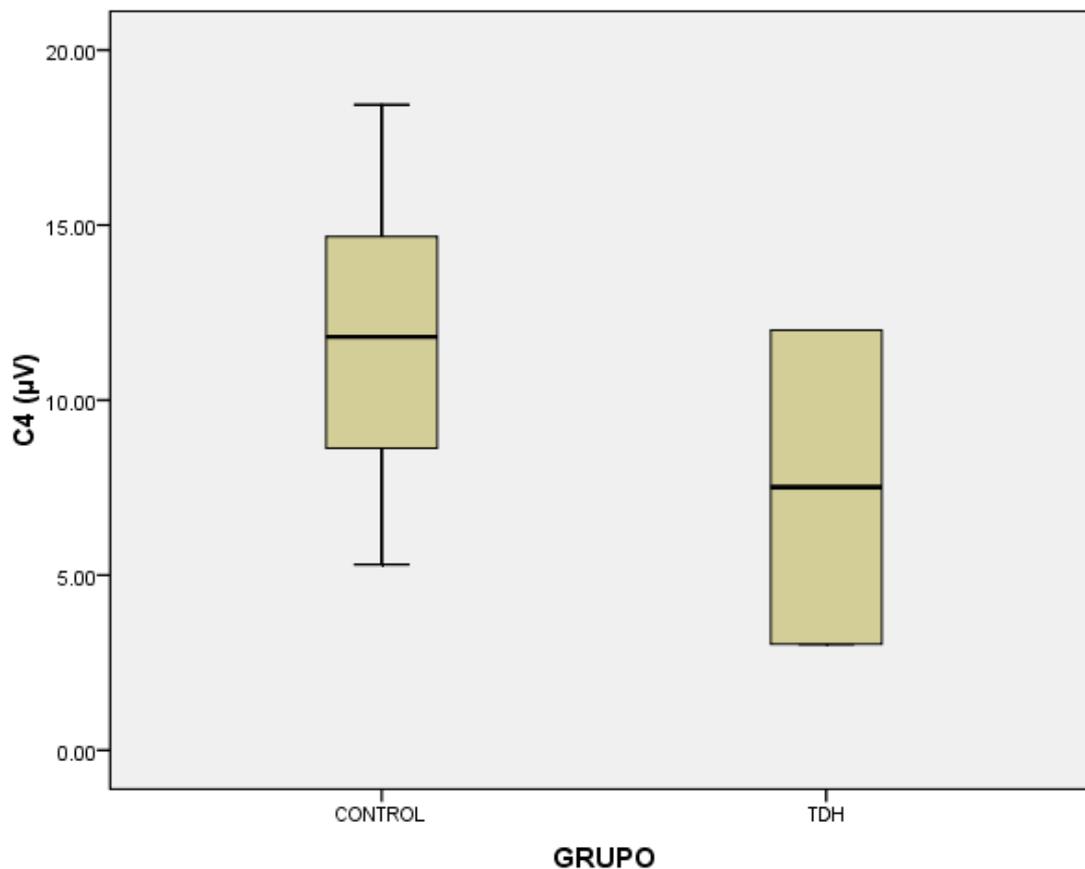
GRAFICA 12. DISTRIBUCIÓN DE LAS AMPLITUDES DE LA ONDA P300 EN Cz.



Cz (μV)	CONTROLES	TDAH
Promedio	12.31	10.10
D.S. \pm	5.46	5.25
Mínimo	3.89	2.96
Máximo	23.20	17.96

En el grupo control, la amplitud de la onda P300 en C4 tuvo un valor de 5.30 a 18.44 μV , con una media de $11.82 \pm 4.19 \mu\text{V}$. En el grupo de casos, tuvo un valor desde 3.03 hasta 15.94 μV , con una media de $9.20 \pm 4.20 \mu\text{V}$. Ver Gráfica 13.

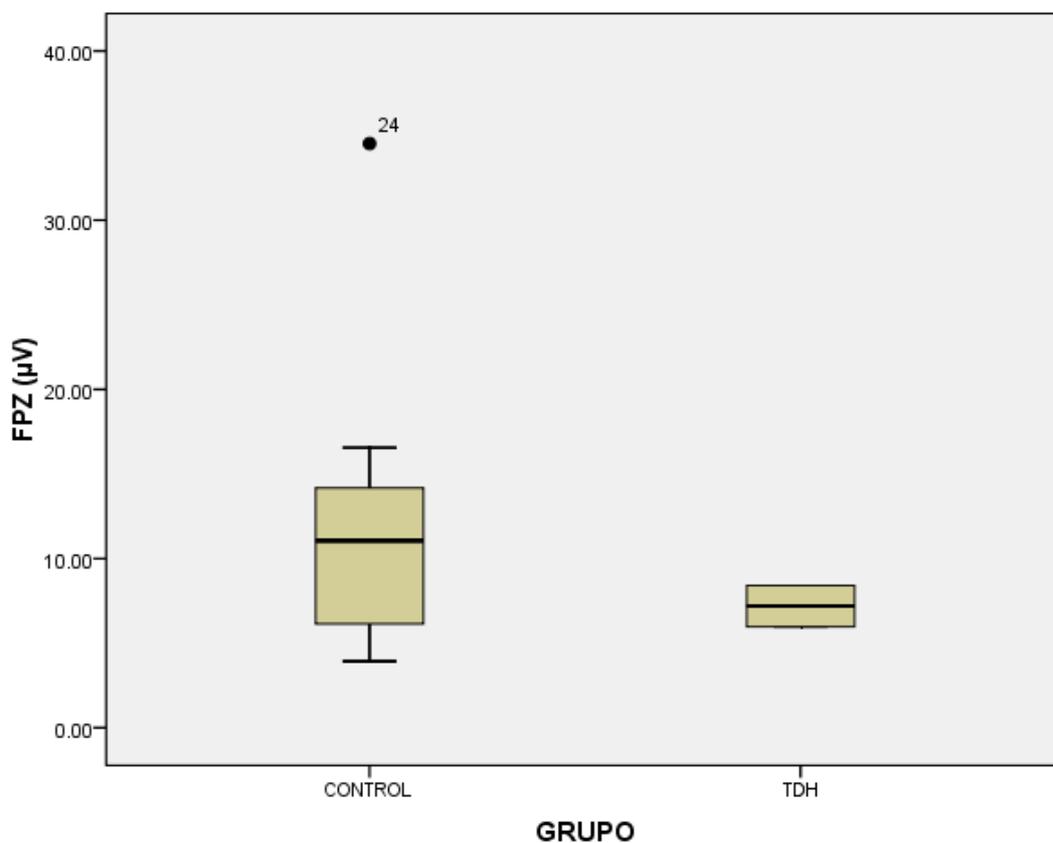
GRAFICA 13. DISTRIBUCIÓN DE LAS AMPLITUDES DE LA ONDA P300 EN C4.



C4 (μV)	CONTROLES	TDAH
Promedio	11.82	9.20
\pm	4.19	4.20
Mínimo	5.30	3.03
Máximo	18.44	15.94

En el grupo control, la amplitud de la onda P300 en Fpz tuvo un valor de 3.93 a 34.53 μV , con una media de $11.97 \pm 7.15 \mu\text{V}$. En el grupo de casos, tuvo un valor desde 5.97 hasta 18.86 μV , con una media de $12.49 \pm 6.27 \mu\text{V}$. Ver Gráfica 14.

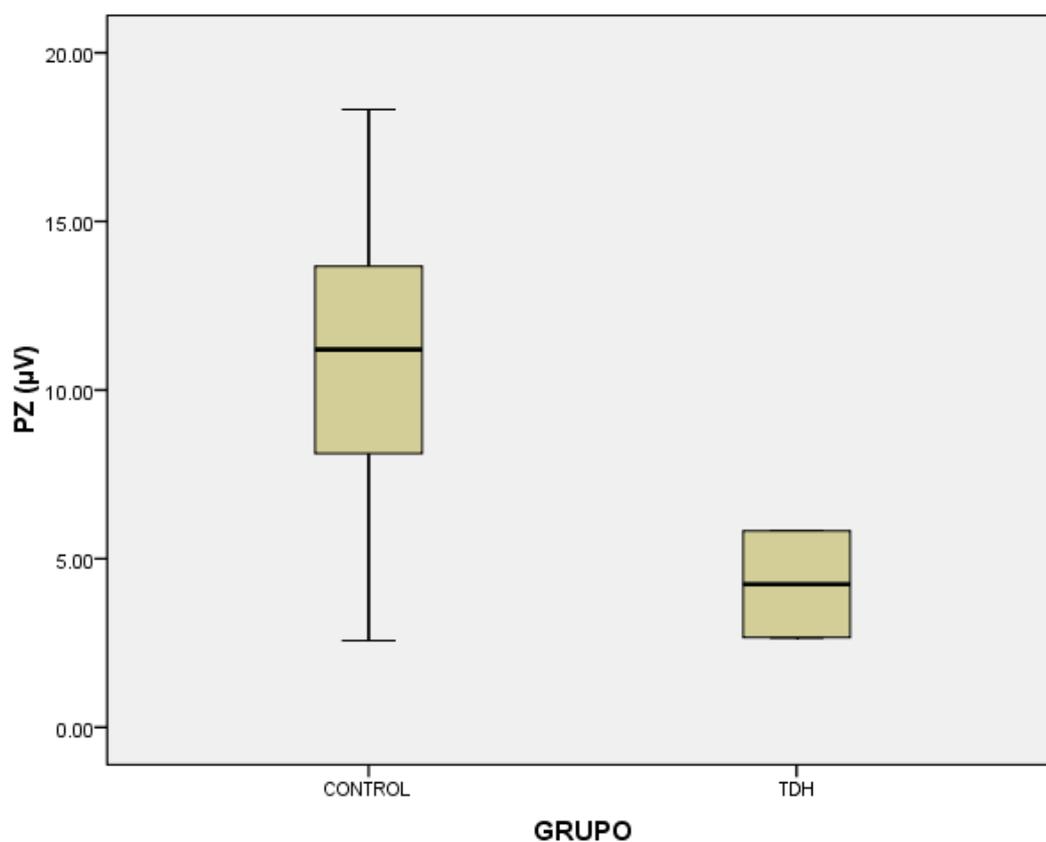
GRAFICA 14. DISTRIBUCIÓN DE LAS AMPLITUDES DE LA ONDA P300 EN Fpz.



FPz (μV)	CONTROLES	TDAH
Promedio	11.97	12.49
\pm	7.15	6.27
Mínimo	3.93	5.97
Máximo	34.53	18.86

En el grupo control, la amplitud de la onda P300 en Pz tuvo un valor de 2.57 a 18.83 μV , con una media de $11.10 \pm 4.50 \mu\text{V}$. En el grupo de casos, tuvo un valor desde 2.66 hasta 8.14 μV , con una media de $5.69 \pm 2.26 \mu\text{V}$. Ver Gráfica 15.

GRAFICA 15. DISTRIBUCIÓN DE LAS AMPLITUDES DE LA ONDA P300 EN Pz.



Pz (μV)	CONTROLES	TDAH
Promedio	11.10	5.69
\pm	4.50	2.26
Mínimo	2.57	2.66
Máximo	18.83	8.14

El análisis del EEG mostró una mayor frecuencia de estudios anormales en el grupo con TDAH, con 41.2% vs. 5.6% en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.012$). Ver Gráfica 16 y Tabla 11.

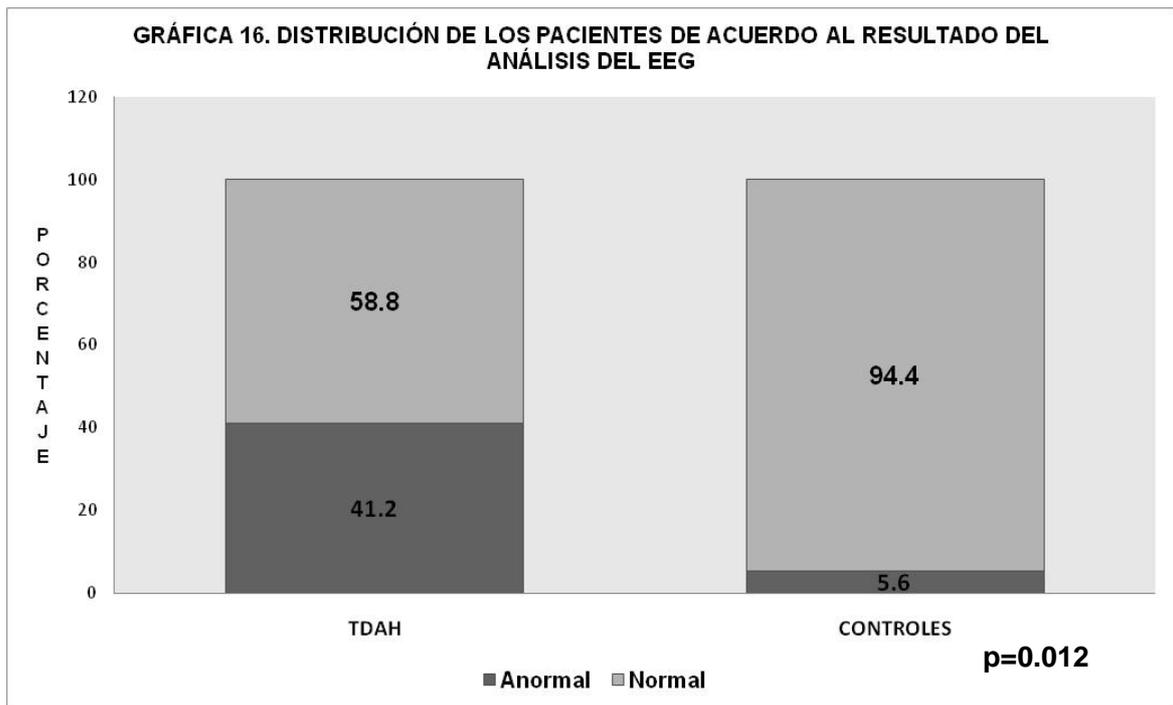


TABLA 11. REGISTRO DE RESULTADOS DE EEG				
	TDAH		CONTROLES	
	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)
RESULTADO DE ESTUDIO DE EEG				
Normal	10	58.8	17	94.4
Anormal	7	41.2	1	5.6
p=0.012				
ORGANIZACIÓN DEL RITMO DE FONDO				
Pobre	0	0	0	0
Escaso	0	0	0	0
Moderado	3	17.6	0	0
Bien	11	64.7	8	44.4
Muy bien	3	17.6	10	55.6
AMPLITUD DE LA ACTIVIDAD (μV)				
<20	0	0	0	0
20-60	1	5.9	0	0
60-100	2	11.8	13	72.2
100-150	10	58.8	4	22.2
>150	4	23.5	1	5.6

La organización del ritmo de fondo se encontró en las categorías de muy bien y bien organizado en todos los sujetos del grupo control, a diferencia del grupo de casos de TDAH, en el cual el 17.6% mostraron una moderada organización.

La amplitud de la actividad, se observó en el rango de 60-150 μ V en los controles, únicamente presentándose un sujeto con actividad de muy alto voltaje (>150 μ V), que corresponde a un 5.6%, a diferencia del 23.5% del grupo con TDAH. Se observó también un caso de TDAH, con actividad de mediano voltaje (20-60 μ V).

La descripción de las anomalías encontradas en el EEG se encuentra en la Tabla 12. Es importante mencionar que la presencia de descargas epileptiformes se encontró en el 35.3% de los casos con TDAH y en el 5.6% de los controles.

TABLA 12. DESCRIPCIÓN DE LAS DESCARGAS EPILEPTIFORMES				
	TDAH		CONTROLES	
	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)
PRESENCIA DE DESCARGAS EPILEPTIFORMES				
Focales	5	29.4	1	5.6
Generalizadas	0	0	0	0
Focales y secundariamente generalizadas	1	5.9	0	0
Frecuencia acumulada	6	35.3	1	5.6
Sin descargas	11	64.7	17	94.4
MOMENTO DE PRESENTACIÓN DE LA DESCARGA EPILEPTIFORME				
Espontánea en somnolencia	3	17.6	1	5.6
Con la estimulación fótica	0	0	0	0
Con HV	4	23.5	1	5.6
Post-HV	2	11.8	0	0
En sueño	3	17.6	0	0
INCIDENCIA DE DESCARGAS EPILEPTIFORMES				
Raras 4 x 20 min	4	23.5	0	0
Pocas 4-6 x 20 min	1	5.9	1	5.6
Moderadas 7-12 x 20 min	2	11.8	0	0

TABLA 12. DESCRIPCIÓN DE LAS DESCARGAS EPILEPTIFORMES (Continua)				
	TDAH		CONTROLES	
	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)	NÚMERO (n)	PORCENTAJE (%)
TIPO DE DESCARGA EPILEPTIFORME				
Punta	0	0	0	0
Onda aguda	0	0	0	0
Onda lenta	4	25	1	5.6
Punta-onda	2	12.5	0	0
CARACTERÍSTICAS DE LAS ONDAS LENTAS O DEL HALLAZGO DE ENLENTECIMIENTO FOCAL				
Leve (theta transitoria)	1	5.9	1	5.6
Leve a moderado (theta 25-50%)	1	5.9	0	0
Moderado (delta 20%)	3	17.6	0	0
Moderado marcado (delta 20-50%)	0	0	0	0
Marcado (delta 50%)	1	5.9	0	0
HIPERSINCRONÍA HIPNAGÓGICA				
Normal	5	29.4	2	11.1
Modificada	1	5.9	0	0
No presentaron HH	11	64.7	16	88.9

En ambos grupos, ningún sujeto tuvo persistencia de la conducción fónica posterior a fotoestimulación, ni respuesta fotoconvulsiva.

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este trabajo se evaluó la relación de los resultados de estudios neurofisiológicos (registro prolongado de electroencefalograma con supresión de sueño y potenciales evocados cognitivos P300), con la presencia de TDAH en escolares de 4 a 12 años.

El análisis demográfico de los sujetos integrantes del grupo con TDAH y los controles, mostró que no existe una diferencia significativa entre ambos grupos, en lo que respecta a la conformación por sexo y edad.

Los resultados del análisis de las pruebas neurofisiológicas son muy llamativos:

Primero, encontramos que los potenciales evocados cognitivos P300 y el análisis del electroencefalograma de superficie con supresión de sueño, son capaces de identificar sujetos con TDAH en nuestra población y podrían ser de utilidad diagnóstica, principalmente cuando la definición del trastorno en un sujeto es incompleta, indeterminada o dudosa en la evaluación clínica.

De las 3 variables estudiadas, 2 fueron de utilidad para identificar sujetos con TDAH: la primera fue el incremento de latencia de la P300 ($p < 0.05$); la segunda un incremento en la aparición de descargas epileptiformes del EEG en el grupo de casos ($p = 0.012$). Finalmente, la diferencia de amplitudes de voltaje de la P300, no alcanzó valores significativos entre el grupo control y pacientes.

El incremento de la latencia del potencial P300, mostró ser un hallazgo significativo para identificar sujetos con TDAH, sin embargo este hallazgo es poco específico, ya que hay otros padecimientos neuropsiquiátricos que también lo presentan (ej: demencias, esquizofrenia, depresión). Se requiere de estudios con mayor número de pacientes y una sub-clasificación de TDAH para comparar con otros trastornos del aprendizaje y conducta.

De acuerdo a nuestros resultados, proponemos un punto de corte de la latencias de la P300 a 333.75 ms, obtenido en Cz. Este valor es concordante con el reportado por Wiemes GR⁵¹, que lo ubicó en 335 ms, en un grupo de niños con problemas de lectoescritura.

Los sitios con mayor prolongación de la latencia de la onda P300 en los sujetos con TDAH, fueron Fpz y Pz, lo que podría estar en relación a lentificación de los procesos cognitivos en estas zonas.

Los mecanismos que se proponen para explicar los cambios en la amplitud y latencias de la P300 en subgrupo de pacientes con TDAH y descargas epileptiformes subclínicas, es la siguiente: la actividad epileptiforme al presentarse temporalmente durante la obtención de la P300, puede interferir en la promediación de valores, ya que los paroxismos en pacientes con descargas epileptiformes subclínicas, son de alto voltaje y pueden modificar este parámetro. Por otro lado, los paroxismos al tener frecuencias lentas en su morfología, también pueden cambiar la latencia de la P300. Estas descargas, no solo pueden modificar la P300, sino además interferir durante la obtención y procesamiento de nuevas señales que recibe el paciente en su vida diaria y de ahí la interferencia en la atención y comprensión, resultando en déficits cognitivos como los que presentan, en los periodos interictales, pacientes con epilepsia.

Nuestros resultados coinciden con los de la literatura, en los que sujetos con TDAH presentan latencias prolongadas y disminución de la amplitud de la P300, cuando se comparan con los hallazgos de niños sin TDAH.⁴⁶ Estos hallazgos se han observado tanto en con el análisis del paradigma de atención selectiva (paradigma oddball), como en paradigmas de inhibición (paradigma go-no go), de forma que la reducción de la amplitud se ha asociado con parámetros indicativos de impulsividad elevada, capacidad de concentración reducida y escasa capacidad para reprimir respuestas motoras.⁴⁷ Además, se ha descrito también que en otros padecimientos neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, hay una reducción en la amplitud de la P300, incluso en familiares asintomáticos de sujetos enfermos, por lo que se ha propuesto como un endofenotipo o marcador de vulnerabilidad para este trastorno.

Es importante mencionar, que la amplitud y las latencias de la P300 tienen sustratos y circuitos diferentes; la amplitud se relaciona a los recursos de atención localizados en las regiones frontales, como se ha encontrado una disminución en el flujo sanguíneo de regiones frontales en niños con TDAH. La latencia corresponde a una medición de la temporalidad de la actividad neuronal y memoria inmediata localizada en regiones parietales y en hipocampo, el cual es el sustrato neuroanatómico que se asocia a la respuesta al estímulo relevante, que permiten realizar la distinción entre los estímulos frecuentes y el infrecuente.

En conjunto, es posible que estas alteraciones en la onda P300 se muestren como resultado de una menor capacidad de atención y discriminación de estímulos en áreas parietales asociativas, la región prefrontal y en el hemisferio izquierdo, por lo que

proponemos esta medición como método cuantitativo y marcador de riesgo o vulnerabilidad de pacientes con TDAH.

En relación al análisis del electroencefalograma con supresión de sueño, es importante el hallazgo de que hasta un 41.2% de los sujetos con TDAH muestran alteraciones consistentes en descargas epileptiformes subclínicas, a diferencia de solo el 5.6% de niños normales. El mayor número de alteraciones se encontraron durante la hiperventilación y en segundo lugar en somnolencia y sueño. Estos datos muestran que con el fin de mejorar la utilidad diagnóstica del electroencefalograma, es necesario promover la realización de este estudio de cribado, con supresión de sueño.

En los pacientes con presentación de descargas epileptiformes subclínicas será importante un seguimiento y evaluación clínica posterior, por la posibilidad de alteraciones cognitivas transitorias y la posible coexistencia de epilepsia con el trastorno de aprendizaje.

Se ha reportado también que los pacientes con anomalías subclínicas en el electroencefalograma o incluso con epilepsia, tienen un mayor riesgo de crisis convulsivas cuando se les inicia un tratamiento estimulante, principalmente en formulaciones de liberación prolongada; sin embargo es importante mencionar que el riesgo depende también de la susceptibilidad individual y del tipo y etiología de la anomalía electroencefalográfica.

Se ha reportado que en este subgrupo de sujetos con TDAH y descargas epileptiformes subclínicas, tienen un rendimiento cognitivo superior cuando se combina metilfenidato y anticonvulsivante, a diferencia de los sujetos con TDAH y electroencefalograma normal.

IX. CONCLUSIONES

El TDAH es una alteración neuropsiquiátrica que presenta manifestaciones clínicas diversas, que requieren de la implementación de modelos diagnósticos sensibles y específicos, no invasivos.

Se propone el uso de pruebas neurofisiológicas, como complemento de la valoración clínica, para identificar rasgos de vulnerabilidad (endofenotipos), con el fin de identificar sujetos enfermos que requieran tratamiento y aumentar la sensibilidad de detección. Además, es posible que con el uso de métodos cuantitativos, se pueda medir

la eficacia del tratamiento farmacológico. Hay estudios que demuestran acortamientos de la latencia e incrementos de amplitud de la P300, en comparación con la situación basal, antes y después del tratamiento farmacológico. También se ha mostrado útil su aplicación para predecir la efectividad del tratamiento con estimulantes, previo a su inicio.^{48, 49}

La medición de la latencia de la P300 mostró ser una variable altamente sensible para identificar a los sujetos con TDAH. Esta variable, mide cuantitativamente la capacidad de procesamiento y discriminación entre dos estímulos, así como la atención sostenida. Se propone un punto de corte de 333.75 ms, para la población estudiada.

Se observó además un incremento en la prevalencia, hasta en un 41.2%, de descargas epileptiformes en el EEG de sujetos con TDAH en registros con supresión de sueño, siendo de presentación electrográfica y subclínicas.

Este resultado muestra la necesidad de realizar los estudios de electroencefalograma con desvelo parcial, por lo menos en la población con alteraciones del aprendizaje y conducta. Y en casos de sujetos con episodios de desconexión del medio o lapsos de pérdida de memoria, la realización forzosa de este estudio con supresión de sueño, por la posible coexistencia de epilepsia con TDAH. El estudio del paciente despierto, se ha demostrado que presenta una limitada utilidad diagnóstica en estos casos.^{25, 26}

El hallazgo de mayor frecuencia de presentación de descargas epileptiformes subclínicas en sujetos con TDAH, abre la posibilidad de nuevos estudios en donde se analice la eficacia clínica de una combinación de tratamiento anticonvulsivante y medicamentos estimulantes.

El estudio clínico de los sujetos con TDAH, que integre factores biológicos, antecedentes clínicos y aspectos psicosociales, se complementa aún más con pruebas neurofisiológicas. En conjunto puede ser un abordaje más completo y útil en el ámbito de la práctica cotidiana, para incrementar la identificación de rasgos de vulnerabilidad (endofenotipos), en sujetos con alteraciones del aprendizaje y conducta.

REFERENCIAS

1. Montañés-Rada F, Gastaminza-Pérez X, Catalá MA, Ruiz-Sanz F, Ruiz-Lázaro PM, Herreros-Rodríguez O, et al; Grupo de Especial Interés en el TDAH (GEITDAH). Consenso del GEITDAH sobre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2010; 51: 633-7.
2. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 147-58.
3. Fernández-Jaén A, Martín Fernández- Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, López-Arribas S. Endofenotipos genómicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1): S81-7.
4. Trujillo-Orrego N, Pineda DA, Uribe LH. Validez del diagnóstico de trastorno por déficit de atención/ hiperactividad: de lo fenomenológico a lo neurobiológico (I). *Rev Neurol* 2012; 54: 289-302.
5. American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4 ed. Washington DC: APA; 2000.
6. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2000.
7. Artigas-Pallarés J. Modelos cognitivos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2009; 49 (11): 587-593.
8. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
9. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 433-44.
10. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 332-7.
11. Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 2008; 42: 1178-84.
12. Kieling C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA. A current update on ADHD pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 407-19.
13. Smalley SL. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1276-82.
14. Rutter M. Genes and behavior. Oxford: Blackwell Publishing; 2007.

15. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 105-11.
16. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-23.
17. Ribas M, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 71-85.
18. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, Mc-Gough JJ, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 959-63.
19. Gottesman II, Gould TD: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003, 160:636-645.
20. Castellanos FX, Tannock R: Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002, 3:617-628.
21. Rommelse NNJ, Altink ME, Martin NC, et al. Relationship between endophenotype and phenotype in ADHD. *Behavioral and Brain Functions* 2008, 4:4.
22. Molina Moreno, A. Instrumentos de Evaluación Clínica en Niños y Adolescentes. *Rev Psiquiatr Psicol Niño y Adolesc.* 2001, 2(1): 23-40.
23. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry* 2010 Mar;71(3):313-26.
24. Farré-Riba A, Narbona J. [Conners' rating scales in the assessment of attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD). A new validation and factor analysis in Spanish children]. *Rev Neurol* 1997 Feb; 25(138): 200-4.
25. Millichap JG, Millichap JJ, Stack CV. Utility of the Electroencephalogram in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clin EEG Neurosci.* 2011 Jul; 42(3):180-4.
26. Millichap JJ, Stack CV, Millichap JG. Frequency of epileptiform discharges in the sleep-deprived electroencephalogram in children evaluated for attention-deficit disorders. *J Child Neurol.* 2011 Jan; 26(1):6-11.
27. Hughes JR, De Leo AJ, Melyn MA. The electroencephalogram in attention deficit-hyperactivity disorder: emphasis on epileptiform discharges. *Epilepsy Behav* 2000; 1(4): 271-277.
28. Kawatani M, Hiratani M, Kometani H, et al. Focal EEG abnormalities might reflect neuropathological characteristics of pervasive developmental disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev.* 2012 Jan 4.

29. Frye RE, Butler I, Strickland D, Castillo E, Papanicolaou A. Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development. *J Child Neurol*. 2010 May;25(5):556-66. Epub 2010 Mar 18.
30. Mintz M, Legoff D, Scornaienchi J, et al. The underrecognized epilepsy spectrum; the effects of levetiracetam on neuropsychological functioning in relation to subclinical spike production. *J Child Neurol* 2009; 24(7):807-815.
31. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006; 8(3):504-515.
32. So EL. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *J Clin Neurophysiol* 2010; 27(4): 229-238.
33. Laporte N, Sébire G, Gillerot Y, Guerrini R, Ghariani S. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr Neurol*. 2002 Oct;27(4):307-11.
34. Boutros N, Fristad M, Abdolohian A. The fourteen and six positive spikes and attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1998 Aug 15;44(4):298-301.
35. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol*. 2009 Jun;24(6):727-33.
36. Hamoda HM, Guild DJ, Gumlak S, et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother*. 2009 Dec;9(12):1747-54.
37. Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia*. 2003 Sep;44(9):1241-4.
38. Linden DE. The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us?. *Neuroscientist* 2005 Dec;11 (6): 563-76.
39. Coles MGH, Rugg MD. 1995. Event-related brain potentials: an introduction. In: Rugg MD, Coles MGH, editors. *Electrophysiology of mind event-related brain potentials and cognition*. Oxford, UK: Oxford University Press. p 1–26.
40. McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD. 1989. Task dependent field potentials in human hippocampal formation. *J Neurosci* 9:4253–68.
41. Stapleton JM, Halgren E. 1987. Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks: depth components and task correlates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67:44–52.
42. Polich J, Squire LR. 1993. P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:408–17.
43. Wang C, Ulbert I, Schomer DL, Marinkovic K, Halgren E. Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting. *J Neurosci* 2005 Jan 19; 25(3):604–13.

44. Roca P, Mulas F, Presentación-Herrero MJ, Ortiz-Sánchez P, Idiazábal-Alecha MA, Miranda-Casas A. Potenciales evocados y funcionamiento ejecutivo en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1): S95-103.
45. Chiappa KH. *Evoked potentials in clinical medicine*. New York: Raven Press; 1989.
46. Nieuwenhuis S, Yeung N, Van den Wildenberg WPM, Ridderinkhof KR. Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003; 3: 17-26.
47. Jonkman LM, Kemner C, Verbaten MN, Koelega HS, Camfferman G, Gaag RJ, et al. Effects of methylphenidate on event-related potentials and performance of attention deficit hyperactivity disorder children in auditory and visual selective attention tasks. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 690-702.
48. Idiazabal-Alecha MA, Palencia-Tabuada A, Sangorrin J. Utilidad de los potenciales evocados cognitivos en la valoración de la efectividad del tratamiento con metilfenidato en niños con trastorno de déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S37-4238-39.
49. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2128-48.
50. Sunohara GA, Voros JG, Malone MA, Taylor MJ. Effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of event-related potentials between medication responders and non responders. *Int J Psychophysiol* 1997; 27: 9-1437.
51. Wiemes GR, Kozłowski L, Mocellin M, Hamerschmidt R, Schuch LH. Cognitive evoked potentials and central auditory processing in children with reading and writing disorders. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012 Jun;78(3):91-97.
52. Olmos GG, Fraire-Martínez MI, Valenzuela-Romero R. Correlación clínica de la hipersincronía hipnagógica durante el sueño, en niños normales y con problemas de aprendizaje. *Rev Neurol* 2003; 36 (8): 720-723.

X. ANEXOS

A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL CENTRAL MILITAR
GABINETE DE ELECTROENCEFALOGRAFÍA
Boulevard Manuel Ávila Camacho, esquina Ejército Nacional S/N
Col. Lomas de Sotelo, Delegación Miguel Hidalgo
TELEFONO 5557-3100 EXT. 1207

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Lomas de Sotelo, D. F., a _____ de _____ del 2012.

Título del estudio:

“DETERMINACIÓN DE ENDOFENOTIPOS EN PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN ESCOLARES DE 4 A 12 AÑOS DE EDAD “

Nombre de los Investigadores:

Tte. Cor. M. C. Maricela Franco Lira
M. M. C. Marco Aurelio Santiago Ávila
Dr. Alejandro Bahena Vargas

Nombre de la Institución:

Departamento de Neurofisiología y Departamento de Psiquiatría. Hospital Central Militar.
Departamento de Neurofisiología. Hospital Español de México.

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación titulado: “DETERMINACIÓN DE ENDOFENOTIPOS EN PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN ESCOLARES DE 4 A 12 AÑOS DE EDAD “, teniendo como objetivo del trabajo, determinar la utilidad de estudios de electroencefalografía para el registro de la actividad eléctrica cerebral (medir la función cerebral, la atención y concentración, y en casos de alteraciones del sueño, con estudio de sueño), en el diagnóstico, seguimiento y respuesta a tratamiento en sujetos con alteraciones del aprendizaje y conducta, y en caso de encontrar resultados útiles, promover su empleo en la práctica clínica. Se me ha explicado que mi participación consistirá asistir a mis citas de revisión y efectuar las evaluaciones (clínicas y estudios neurofisiológicos) programados.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y beneficios derivados de mi participación en el estudio. El investigador se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier pregunta y a aclarar cualquier duda que le planteo acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibo del ISSFAM como derechohabiente que soy.

El investigador responsable me ha dado seguridad de que no se me identificará en las prestaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados de forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionar la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta prueba pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre del paciente _____

Por lo tanto Yo, _____

Parentesco _____

DOY MI CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN, DE ACUERDO A LO MENCIONADO ANTERIORMENTE.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE	NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR
FIRMA DEL TESTIGO	FIRMA DEL TESTIGO

LOS DATOS PERSONALES RECABADOS SERÁN PROTEGIDOS, INCORPORADOS Y TRATADOS EN EL SISTEMA DE REGISTRO DE DATOS DE PACIENTES DERECHOHABIENTES, PENSIONISTAS Y CIVILES DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD CON FUNDAMENTO EN EL ART. 4º. DE LA CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS DONDE SE ESTABLECE EL DERECHO A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD QUE TIENE TODA PERSONA; ARTÍCULOS 1º., 23, 24, 32 Y 33, PRINCIPALMENTE DE LA LEY GENERAL DE SALUD QUE ESTABLECE LAS BASES Y MODALIDADES PARA EL ACCESO A LOS SERVICIOS DE SALUD; ARTÍCULOS 8, 9 Y 10 DEL REGLAMENTO GENERAL DE SALUD, EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA; ARTICULO 20 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA GUBERNAMENTAL Y ARTÍCULO 48 DE SU REGLAMENTO, CUYA FINALIDAD ES INTEGRAR UN REGISTRO QUE PROPORCIONE LA CAPACIDAD DE DEFINIR CON PRECISIÓN Y DILIGENCIA LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE; ARTÍCULO 90 DE LA LEY ORGÁNICA DEL EJÉRCITO Y FUERZA AÉREA MEXICANOS EN VIGOR, EN EL SENTIDO DE QUE AL SERVICIO DE SANIDAD LE CORRESPONDE LA ATENCIÓN MÉDICO-QUIRÚRGICA INTEGRAL DEL PERSONAL MILITAR Y SUS DERECHOHABIENTES; ARTÍCULO 38 DEL REGLAMENTO INTERIOR DE LA SECRETARÍA DE LA DEFENSA NACIONAL, RESPECTO A LAS FUNCIONES DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD; Y LA NOM-168, SSA1-1998 DEL EXPEDIENTE CLÍNICO, RELATIVA A LA CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN EL MISMO EL CUAL FUERA REGISTRADO EN EL LISTADO DEL SISTEMA DE DATOS PERSONALES ANTE EL INSTITUTO FEDERAL DE ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA (www.ifai.org.mx) Y PODRÁN SER TRANSMITIDOS A LOS ESCALONES DEL SERVICIO DE SANIDAD CON LA FINALIDAD DE DAR SEGUIMIENTO A LA ATENCIÓN MÉDICA INTEGRAL, ADEMÁS DE OTRAS TRANSMISIONES DE CONFORMIDAD CON LO PREVISTO POR LA LEY DE LA MATERIA, LA UNIDAD ADMINISTRATIVA RESPONABLE DEL SISTEMA DE DATOS PERSONALES ES LA DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD Y EL LUGAR EN QUE EL INTERESADO PODRÁ EJERCER LOS DERECHOS DE ACCESO Y CORRECCIÓN ANTE LA MISMA ES EN EL HOSPITAL CENTRAL MILITAR, AV. EJERCITO NACIONAL ESQUINA PERIFÉRICO S/N. LOMAS DE SOTELO, MÉXICO, D. F. C.P. 11642.

LO ANTERIOR SE INFORMA EN CUMPLIMIENTO DEL ART. DECIMOSÉPTIMO DE LOS LINEAMIENTOS GENERALES DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES, PUBLICADO EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN EL 30 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2005.