



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y
DE LA ADOLESCENCIA**

“Descripción y comparación de las características genéticas, ritmos circadianos e imágenes cerebrales entre
pacientes con TDAH y adolescentes en alto riesgo, en población mexicana.”


Dra. Frida Frinne Galicia Moreno

Médico Residente de segundo año de la especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente.

Tutores:

Dr. Lino Palacios Cruz

Dr. Francisco de la Peña Olvera

Ciudad de México, Junio del 2017.



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.

ÍNDICE

- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES
 - a. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad
 - i. Definición
 - ii. Epidemiología
 - iii. Factores de riesgo
 - iv. Cambios en Neuroimagen en Pacientes con TDAH
 - v. TDAH y Neurotransmisores
 - vi. Funciones Cerebrales Alteradas en el TDAH
 - vii. Características Longitudinales del TDAH
 - viii. Características Heterogeneas del TDAH
 - b. Ritmos Circadianos
 - i. Definición
 - ii. Ritmos Circadianos Matutino /Vespertino
 - iii. Relación del tipo del Ritmo Circadiano con cambios en el cortisol
 - iv. Relación del Ritmo circadiano y aspectos psicológicos
 - v. Relación de los Ritmos Circadianos y alteración en la Salud Física
 - vi. Jet-lag social
 - vii. Cambios en el cronotipo en la adolescencia
- III. MARCO TEÓRICO
 - 1. Asociación entre cronotipo y trastornos psiquiátricos
 - 2. Genes Clock y TDAH
 - 3. Cambios neurológicos observados en la fracción de anisotropía, en relación al TDAH y cronotipo vespertino.
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- V. JUSTIFICACIÓN
- VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
- VII. HIPÓTESIS
- VIII. OBJETIVOS
- IX. METODO
- X. PROCEDIMIENTO
- XI. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA INVESTIGACIÓN

- XII. RESULTADOS

- XIII. DISCUSION

- XIV. CONCLUSION

- XV. CONSIDERACIONES ÉTICAS

- XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

I. Introducción

Hoy en día, escuchamos más frecuentemente que algún niño, adolescente o adulto ha sido diagnosticado con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Estos niños y adolescentes aún siguen siendo marginados en escuelas y en muchos ámbitos sociales por las características principales inherentes de este trastorno, el ser impulsivos, inatentos, hiperactivos y con problemas para regular sus emociones. Los hace únicos en muchos aspectos. El interés científico, social y ahora económico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad se fundamenta en varios puntos esenciales: sus elevados índices de prevalencia, las repercusiones que acarrea a largo plazo y su carácter crónico. Actualmente constituye una de las causas más comunes de remisión a médicos familiares, pediatras, neuropediatras, psicólogos y psiquiatras. A lo largo de la vida el historial de un desempeño escolar poco destacado, en ocasiones abandono escolar, comorbilidades con consumo de sustancias. Su carácter crónico, últimamente adquirió más importancia siendo tanta que en lugar de tener subtipos en la actualidad esta conceptualizado en la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales,(Chandra, Biederman, & Faraone, 2016), dentro de los trastornos del neurodesarrollo, además de llamarle en esta ocasión presentaciones. Refiriéndose a los cambios en el predominio de la sintomatología que presenta largo de la vida el paciente con TDAH. Esto ha proporcionado la oportunidad de encontrar cuales son los factores sean externos o internos los cuales predispongan a cambios de presentación a lo largo de la vida. Una de las propuestas es el ritmo circadiano. Uno pensaría que es suficiente con colocar una alarma, mirar un reloj o planificar un día para que no se nos haga tarde, pero existen tres relojes diferentes, un reloj solar que informa si es de día o es de noche, un reloj social el cual nos dice a qué hora ir a la escuela, estar a una reunión o ir a recoger a tu hermano y finalmente el reloj biológico que indica a una persona cuando tiene que dormir, cuando ya no necesita dormir más. Dado que los cambios en estos tres relojes empiezan a notarse aún mas o están más influenciados por ritmos sociales en la adolescencia, estos cambios podrían estar influenciado los cambios en la presentación de la sintomatología cambiante a distintas edades del TDAH. La preferencia por unos horarios más tardíos en la etapa adolescente va más allá de los cambios conductuales que tiene el hecho de sentirse "adulto e independiente", esto es difícil adaptarlo a una sociedad predominantemente matutina. La adaptación a un horario social matutino no es fácil, cuando el reloj biológico está retrasado y marca un horario vespertino, teniendo consecuencias sobre la salud, sueño y rendimiento. Tomando encuentra este último punto, un paciente con TDAH,

que se ve obligado a atender y memorizar conceptos en un horario que no es su horario óptimo, podría poner en serios apuros su habilidad para poner atención. Situación que podría estar relacionada con el cambio en la presentación de la sintomatología en la adolescencia en el TDAH.(Mooney et al., 2016)

Son múltiples las motivaciones personales y profesionales que me llevaron a seleccionar el tema tanto el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad como el estudio del ritmo circadiano, sobretodo el efecto de la vespertinidad en una sociedad predominantemente matutina. Dos seres queridos sufren de este trastorno, han sido víctimas de muchas situaciones de estigma, con esta investigación espero poder ampliar el conocimiento y hacer consciencia sobre que las escuelas estén adaptadas a horarios para los pacientes y no viceversa.

II. Antecedentes

a. Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad

i. Definición

El concepto de TDAH ha evolucionado desde un concepto antiguo donde se creía que el niño no presentaba control y expresaba una conducta disruptiva, dándole mucha importancia al pobre desarrollo del individuo en cuanto a su moral. Pasando por la creencia que era un niño con un cerebro dañado descrito así en el artículo por (Lahey, Schaughency, Strauss, & Frame, 1984). Fue hasta los estudios de (M. L. Rutter, 1970), cuando al síntoma solo de hiperactividad se le puso más atención, donde se empezó a probar con medicaciones como anfetaminas, con lo cual mejoro su desempeño escolar según (M. Rutter, 1970) fue en la aparición del manual de trastornos mentales en su versión número, donde por fin se separan por dominios , incluyen la inatención, la hiperactividad y la impulsividad en el diagnóstico.

Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta versión (DSM – 5), el TDAH, se integra por 18 criterios diagnósticos, agrupados nueve en el dominio de inatención, seis, en el dominio de hiperactividad y tres en el de impulsividad. Para poder establecer un diagnóstico se requiere de la presencia de seis criterios para menores de 17 años. A diferencia de los mayores de 17 años en los que se requiere solo cinco criterios en al menos una de las áreas de inatención o de hiperactividad – impulsividad presente durante seis meses, síntomas que debieron de haber estado presentes previos a los 12 años de edad.

Por su parte la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su publicación de la Clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (CIE -10) (Farre-Riba & Narbona, 1997) lo denomina trastorno hiperquinético, en esta clasificación se requiere 6 criterios de inatención, tres del dominio de hiperactividad y solo uno de impulsividad, excluyendo al síntoma de “hablar en exceso” del dominio de la hiperactividad, poniéndolo dentro de los de la impulsividad.

Finalmente y hablando de los métodos de clasificación más nuevos, el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH), propone desde el 2009 los criterios de dominio de investigación. Que, para el caso del TDAH, propone que se incluya a los sistemas de valencia positiva con elementos relacionados a las recompensas, los sistemas cognitivos con la participación de la atención, la percepción, la memoria, los sistemas de encendido y regulación con alteraciones en los ritmos circadianos y el dormir (Jensen et al., 2001).

La clave para el diagnóstico del TDAH, es el observar niveles altos de inatención, hiperactividad e impulsividad. Estos problemas se presentan en distintas combinaciones, en distintos niveles, solo existen descripciones de las conductas. Lo que frecuentemente resulta en dificultades en relaciones personales, dificultad en disciplina, longitudinalmente, en estudios se ha podido observar menor satisfacción en metas comparados con pares de la misma edad.

ii. Epidemiología.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad es característico por su disparidad en cuanto a prevalencias en el mundo. En un estudio donde se buscó a todos los niños medicados por un diagnóstico de TDAH en estados unidos, se encontró que de cada 1000 niños 60 tenían un diagnóstico de TDAH en edad escolar (Rinsky & Hinshaw, 2011). Comparados con los encontrados

en otros estudios como en Canadá 10 de cada 30 niños o en Brasil menos de 1 por cada 1000 niños según (Ferrin et al., 2014). En México no se tiene una cifra de cuántos niños estén medicados, pero según la encuesta nacional de salud que se realizó en el 2009, de la cual solo conocemos datos de la población de adolescentes, se reportó una prevalencia de 1.8% para mujeres y 1.4 para hombres según (Benjet et al., 2009). Más recientemente Un meta-análisis de la prevalencia mundial de los trastornos mentales en niños y adolescentes. Realizado en el 2015, reporto una prevalencia de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad de 3.4% (IC 95% 2.6-4.5) (Polanczyk, Salum, Sugaya, Caye, & Rohde, 2015).

La principal razón de la diferencia en cuanto a las prevalencias aun dentro de los mismos países radica en los criterios usados para el diagnóstico, así como el informante. La implicación de la cultura no hace que varié mucho la prevalencia, pero varía mucho en el impacto que tienen estas conductas en los adultos que cuidan a estos niños y ven por su bienestar. Los diagnósticos se han ido incrementando con el tiempo, en estados unidos de 78 por cada 1000 en el 2003 a 95 por cada 1000 en el 2007 según un reporte de la CDC. ("Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children --- United States, 2003 and 2007," 2010)

iii. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el TDAH, son una combinación entre factores genéticos, factores ambientales todos ellos mediados por múltiples redes cerebrales, dejando a los individuos afectados en distintas formas, en distintos niveles por estos factores. Esto solo apoya más la visión de una dimensionalidad del trastorno, haciendo que una visión del neurodesarrollo sea necesaria en el estudio de este trastorno.

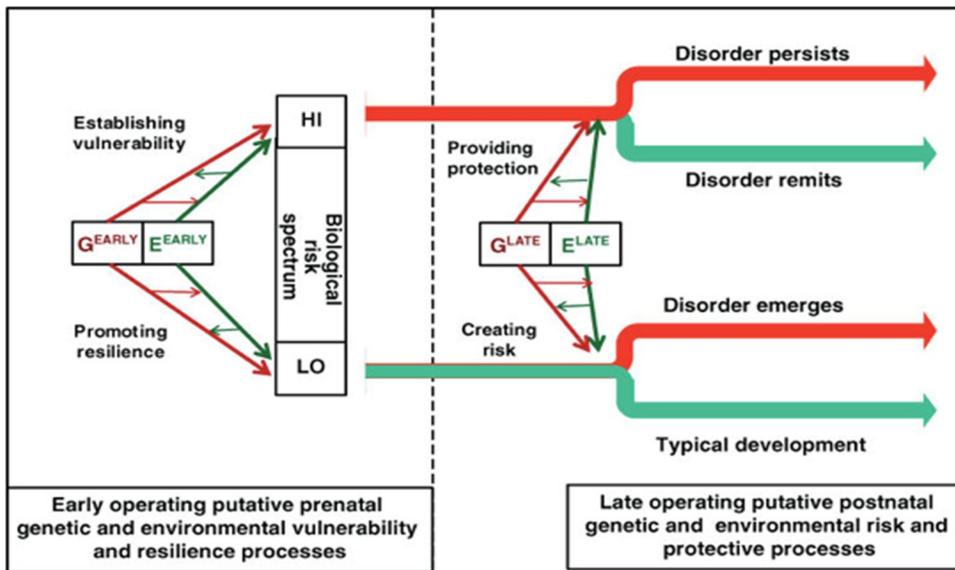


Fig. 1: Esquema que muestra que factores de riesgo de inicio temprano o tardío operan juntos y determinan la continuidad o terminación de algunos trayectos del trastorno.

La influencia genética en este trastorno es evidente proviene de estudios de gemelos monocigotos y dicigotos, donde se ha demostrado una influencia genética del 70 al 90%. (Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013). Existe nueva evidencia reciente, producto de las llamadas CNV's número de copias variantes (Williams, Tsang, Clarke, & Kohn, 2010) que apoya la teoría de la influencia genética. Estudios de G-WAS o estudios de asociación de genoma completo, se han encontrado varios marcadores para TDAH, pero no han logrado identificar marcadores individuales, lo que apoya el riesgo genético del TDAH, pero no explica la heredabilidad (Biederman et al., 1995). Existen 5 variantes genéticas establecidas, receptor 1b de serotonina, transportador de serotonina, Receptores de dopamina D₄ y D₅, por último el DAT 1, todos estos han sido responsabilizados por el 3.2% de la sintomatología del TDAH de los portadores y por el 4.2% de la heredabilidad (Brookes et al., 2006). Este último el DAT 1, ayuda a regular la actividad de la dopamina en el cerebro, determinando la velocidad con la que se recapta la dopamina en el espacio intersináptico. Lo único que se puede decir con esta información, es que un familiar de primer grado de un paciente con TDAH, tiene 5 veces más posibilidades de presentar el trastorno que la población en general. En un estudio donde se evaluaron 457 pacientes de primer grado entre ellos padres, madres y hermanos de 75 niños con TDAH y compararon sus resultados con los que obtuvieron de la evaluación de los familiares de 26 niños del grupo control y 26 niños con otros trastornos psiquiátricos que no fueran TDAH. Encontraron que aproximadamente un 25 %

de los parientes de primer grado de los niños con el trastorno presentaban TDAH, mientras que la tasa en los familiares de los grupos control solo era de un 5 %. (Barkley, 2002).

En cuanto a los factores ambientales, algunos de inicio temprano están muy asociados con TDAH, sin ser señalados como causantes del trastorno en ningún momento. En el entorno prenatal el que la madre sea fumadora, bebedora de alcohol, uso de anticonvulsivos, estrés materno e hipotiroidismo. En el periodo perinatal, se ha asociado con un bajo peso al nacer, prematuridad y complicaciones obstétricas. Por último en la vida postnatal, se asocia con una dieta inadecuada, en especial con deficiencia de hierro o vitamina B, intoxicación por plomo, exposición a lugares industriales, o lugares de desechos de antiguas minas de distintos metales comúnmente llamados "jales". Algunos colorantes artificiales de comida (Weiss, 2012). Uno de los factores que apoya la teoría de los cambios en la presentación de la sintomatología a través del tiempo del TDAH, son los estudios longitudinales como uno proveniente de pacientes de Rumania que fueron adoptados, por el hecho de haber estado privados por un periodo de por lo menos de 6 meses aumento su riesgo de padecer TDAH, cosa que mejoró al ser reintegrados a una familia (Colvert et al., 2008).

iv. Cambios en Neuroimagen en cerebros de pacientes con TDAH.

Existen varios estudios que han demostrado que en comparación con controles, los pacientes con TDAH tienen cerebros más pequeños, en concreto estructuras como el cerebelo, cuerpo calloso, núcleo caudado, putamen y el globo pálido (Ellison-Wright, Ellison-Wright, & Bullmore, 2008) además de regiones frontales como por ejemplo la región prefrontal dorsolateral encargada de las funciones ejecutivas (Valera, Faraone, Murray, & Seidman, 2007), donde se encuentra una especial delgadez de la corteza a ese nivel. Estudios con imagen de tensor de difusión muestran alteración en fibras claves para los procesos cognitivos implicados en el TDAH. Así como regiones claves de la emoción y respuesta a la recompensa como el área de la amígdala y de la estria ventral que podrían también estar implicada según lo sugiere este estudio (Plessen et al., 2006) También se han encontrado remisión de la sintomatología del TDAH en pacientes en un estudio, acompañado de normalización de la estructura del cerebro, como lo reporta en el (Shaw et al., 2011).

v. TDAH y los Neurotransmisores

La principal hipótesis está basada en la regulación deficiente de la dopamina , lo cual está fundamentado en estudios genéticos, imágenes y en estudios de farmacología (Oades et al., 2005). En estudios de Tomografía de emisión de positrones, apoya la visión de que hay bajos niveles de Dopamina, lo cual ha sido verificado por la buena respuesta a agonistas dopaminérgicos como metilfenidato. Otros neurotransmisores han estado implicados como la norpinefrina y la serotonina, sobretodo apoyado por el hecho de el funcionamiento del tratamiento con imipramina como lo demuestra el estudio realizado por el mismo (Oades et al., 2008), pero esto solo significa que podría deberse a la misma complejidad de la interacción entre los mismos neurotransmisores que aún no conocemos por completo.

vi. Funciones del Cerebro alteradas en el TDAH.

La función del cerebro esta alterada en varias redes que supervisan un rango de funciones neuropsicológicas en el TDAH. De acuerdo a un estudio por (Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, & Pennington, 2005), donde se describe que las funciones ejecutivas están alteradas en varios dominios, sobre todo en memoria de trabajo. Se encontró después también disfunción notoria en cuanto a planeación así como a flexibilidad. Unido con estudios de imagen se relacionó estos hallazgos con la hipoactivación de la corteza prefrontal y la estria dorsal (Rubia, Smith, Brammer, Toone, & Taylor, 2005). Más tarde en el 2009 se incluyó a estas alteraciones, una alteración en la motivación y en el proceso de recompensa, a través de estudios que utilizaron resonancia magnética funcional , donde también se observó hipoactivación en la estria ventral, núcleo acumbens, en respuesta a recompensas anticipadas. Un hallazgo muy constante es el de una respuesta diferente para la recompensa aplazada, algunos hipotetizan que se debe a una alteración en la señalización de las futuras recompensas como lo hace (Marco et al., 2009)

Actualmente hay una tercer red que ha traído más atención, red de modo por defecto , esta está situada en estructuras de la línea media , como de la corteza prefrontal, de la corteza del cíngulo posterior, que en condiciones normales y optimas estaría activada cuando estamos descansando, e inactiva cuando realizamos tareas. Durante el descanso estas regiones son importantes para la introspección , así como el estar conscientes de uno mismo, en el caso de las personas con TDAH, esto ocurre mientas realizan tareas en el día, lo que les resta poder poner atención a dichas tareas, se ha visto en imágenes como tiene poco funcionamiento esta red por las noches, y que

responde muy bien a los estimulantes. (Liddle et al., 2011).

vii. Características Longitudinales del TDAH

La edad de más referencias de niños a médicos es en la edad escolar, cuando los síntomas impactan en varias áreas de funcionamiento. Sin embargo muchos estudios han demostrado que antes de esto, los síntomas estuvieron en la edad preescolar y que de una u otra manera persisten a lo largo de la vida. (Biederman et al., 2012). En la etapa preescolar, es cuando más se nota la hiperactividad, no obedecen, con una tendencia a presentar pataletas o rabietas relacionadas con la poca regulación emocional. Esto unido a familias poco organizadas o llamadas frecuentemente en artículos como caóticas, predicen el que el niño presente este trastorno. Estudios psicométricos refieren que el diagnóstico no tiene validez ni utilidad si no se hace hasta los 3 o 4 años de edad, que es hasta esta edad donde se puede ver mayor prevalencia o predominio la presentación hiperactiva e impulsiva, más que inatenta (Lahey, Pelham, Loney, Lee, & Willcutt, 2005).

En la edad escolar, en estudios longitudinales como uno en particular realizado por (Hong et al., 2014) donde se detectó que la gran mayoría de pacientes con TDAH en las etapas preescolares continuaba con un diagnóstico de TDAH en la vida escolar. En esta etapa es cuando más retos socialmente se ven así como demandas académicas nuevas que los bombardean a todo momento. Es por eso que presentan gran dificultad en crear y mantener relaciones positivas fuera de casa. Comienzan a aparecer comorbilidades, especialmente agresión y la dificultad para cumplir las normas sociales, lo cual se hace más evidente a niveles de secundaria. (Lifford, Harold, & Thapar, 2009)

Durante la adolescencia, los pacientes que presentaban previamente TDAH, continúan con el mismo diagnóstico como lo ha demostrado estudios longitudinales (Fischer, Barkley, Edelbrock, & Smallish, 1990). Especialmente si existía una comorbilidad con algún trastorno de la conducta. En esta etapa se observa menor grado de hiperactividad, aunque los síntomas de impulsividad e inatención continúan predominando. Lo que incrementa un riesgo de que el paciente con TDAH desarrolle baja autoestima, producto de una historia de pocas relaciones personales, disfunción familiar, fracaso escolar, que solo llevo a un estado de ánimo bajo, y sentimientos de minusvalía, como lo reporta (Klora, Zeidler, Linder, Verheyen, & von der Schulenburg, 2015). Un dato importante para adolescentes con TDAH, es el incremento en esta etapa de ideación suicida y de intento suicida, sobretodo en pacientes con presencia de algún trastorno del afecto comorbido

(Chronis-Tuscano et al., 2010).

En la edad adulta , nuevamente un gran porcentaje de pacientes continua con el diagnostico, pero la presentación de la sintomatología cambia, más bien se percibe por el adulto como sentimientos de intranquilidad interna, además de posiblemente si es que en la niñez se relacionó con algún trastorno de la conducta las consecuencias de ello, en la vida adulta trae consigo muchos retos, mucha insatisfacción y mala calidad de vida (Kessler et al., 2006). Sin embargo hay estudios longitudinales que han observado factores protectores para los adultos con TDAH, como relaciones positivas, dejar que la pareja se encargue de alguna situaciones de organización, realizar actividades en carreras que permitan muchos cambios, creatividad y diferentes tareas. Trabajos en ventas por ejemplo.

viii. Las características heterogéneas del TDAH

Aunque sirve de mucho tener un poco más claro longitudinalmente como es que se presenta los síntomas del TDAH a lo largo de la vida, en realidad puede resultar más complejo de eso, tenemos individuos con patrones diferentes con edades de inicio diferentes, con niveles de afectación diferentes, algunos persisten con el TDAH, algunos aceleran la presentación de síntomas y algunos se recuperan. Algunos pacientes presentan edad temprana de inicio , severidad de la sintomatología que se acelera en la edad escolar, que rápidamente se asocia a comorbilidad en la vida de adolescente, pero que remite en la vida adulta. Explorar los factores que diferencian a estos pacientes, es de importancia (Kessler et al., 2006), propone algunos como la tolerancia de los padres. Pero existen otros factores como la probable adaptación o maladaptación que tienen estos pacientes de acuerdo a su ritmo circadiano que los puede estar llevando a presentar un cambio en la severidad o presentación de este trastorno.

b. Ritmos Biológicos

i. Definiciones

La Cronobiología , es la disciplina que estudia los cambios rítmicos, que se producen en los seres vivos, entendiendo como ritmos biológicos los cambios regulares, periódicos y previsibles de las funciones biológicas. Los ritmos se clasifican atendiendo a su periodo y su frecuencia. El periodo

de refiere al tiempo que tarda en repetirse una oscilación completa y su inversa. La frecuencia, es el número de ciclos por unidad de tiempo. Otros parámetros que definen al ritmo son: la acrofase que se refiere al valor máximo que alcanza el ritmo, nadir, que se refiere al valor mínimo, amplitud, que es la mitad de la distancia que separa los valores máximo y mínimo por último el menor, que es el valor medio de los registros que forman un ciclo completo.

Los ritmos pueden clasificarse como ritmos circadianos, con una frecuencia cercana a un ciclo por día, comprendido entre 20 a 28 horas, ultradiano, son los que ocupan menos de 20 horas como el ritmo cardiaco, el ritmo respiratorio, los ritmos circadianos (cronotipos) duran aproximadamente 24 horas, y básicamente se encargan de la actividad y reposo de un individuo, en cuando a los infradianos duran más de 28 horas al día y cuando hablamos de estos nos referimos a la menstruación o en algunas especies a la hibernación.

La vida transcurre bajo un ciclo de luz y oscuridad de 24 horas, y en consecuencia todos los seres vivos presentan funciones rítmicas de aproximadamente 24 horas. Las variaciones diarias rítmicas no solo de producen en parámetros fisiológicos sino también en funciones psicológicas. En los organismos hay una estructura capaz de regular las funciones fisiológicas ajustándose al ciclo sueño vigilia. Esta estructura se denomina reloj biológico o circadiano, un marcapasos capaz de generar oscilaciones que trasmite al resto del organismo, este se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, situado a cada lado del tercer ventrículo. Esta estructura tiene tres características primarias, una de ellas es su naturaleza endógena, genera sus propios ritmos, la segunda es su capacidad de sincronización, sujetos bajo el mismo estresor generan los mismos cambios, y tercera puede compensar los cambios de temperatura que permite que el periodo de los ritmos sea similar a distintas temperaturas, quiere decir que no importando si es un día caluroso o frío, el ritmo continuara igual.

Este reloj biológico, tiene funciones específicas como la anticipación a los cambios del entorno, la organización temporal y la coexistencia entre especies. Todas estas funciones encaminadas a que prevalezca la especie en cuestión. Cabe mencionar que la función del reloj biológico no es marcar el ritmo bajo condiciones constantes, sino favorecer la adaptación a un medio ambiente que cambia con periodicidad (Carpentieri, Pujolras, Chiesa, Noguera, & Cambras, 2006).

Los ritmos biológicos tienen un componente hereditario, hay dos estudios en los que se ha encontrado en gemelos monocigóticos, similitud en estos ritmos. (Lopez-Minguez, Ordonana, Sanchez-Romera, Madrid, & Garaulet, 2015).

ii. Ritmos Circadianos : Matutinidad / Vespertinidad

Existen diferencias y variaciones rítmicas que ha permitido separarlas en tres grupos: Personas de predominio matutino, predominio vespertino e intermedias.

Las personas matutinas, son las que acostumbran y disfrutan levantarse temprano, donde su mejor momento del día es por la mañana, a lo largo del día pierden nivel de energía y por la noche están listos para acostarse temprano. Por el contrario las personas con predominio vespertino, les cuesta trabajo pararse a primera hora del día, por las mañanas se encuentran cansadas, a lo largo de la tarde aumenta su energía encontrando a esta hora su gran momento del día para realizar actividades, por lo que suelen retrasar el momento de ir a la cama, desvelándose continuamente. El tercer grupo de personas el de intermedio, son aquellas que no muestran una preferencia específica ni por la mañana ni por la tarde, es en este grupo que se encuentra la mayor parte de la población.

El componente genético, del tipo de ritmo circadiano de una persona ha sido estudiado, explicando hasta el 50% de la varianza según (Jensen et al., 2007). Además de que es más probable terminar teniendo una pareja con el mismo ritmo circadiano que con uno diferente. Lo que a lo largo de la vida mejora la convivencia y hace más positiva la relación.

Investigaciones previas como las realizadas por Horne y Ostberg en 1977, relatan que las diferencias en la preferencia por horarios se deben a diferencia de fase en los ritmos biológicos, describiendo que es la acrofase o el momento máximo del ritmo el que se retrasa o es posterior en personas vespertinas.

iii. Relación del Ritmo Circadiano y aspectos psicológicos

Personas con distintas preferencias para realizar sus actividades, matutinas o vespertinas, difieren también en sus rasgos de personalidad, (Smith, 1992), encontró que las personas vespertinas tienden a ser más extrovertidas. Pero hay un hallazgo en cuanto a características de personalidad que ha mostrado más consistencia entre varios estudios que es el que relaciona positivamente el ser responsable con un ritmo circadiano matutino, obtienen mayores puntajes en neuroticismo, amabilidad, de acuerdo al estudio realizado con el inventario de Millon de estilos de personalidad y la escala compuesta de matutinidad, encontró que los pacientes con predominio matutino, prefieren datos concretos, derivados de experiencias directas, son más realistas como los describe el autor, son más pragmáticos, rígidos, respetan más las normas, al contrario los que predominan en vespertinidad prefieren datos abstractos o simbólicos, llamados por el autor como los imaginativos, creativos, con resistencia a seguir normas o pautas sociales (Diaz-Morales, de Leon, & Sorroche, 2007).

En otro estudio se utilizó el modelo de personalidad de (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993), lo que se obtuvo como resultado en una muestra de hombres es que el ritmo circadiano matutino se asoció positivamente con persistencia y negativamente con búsqueda de sensaciones, incluyendo correlaciones negativas con impulsividad, extravagancia y desorden. La matutinidad no se relacionó con los rasgos de negativos del temperamento. Siendo los vespertinos los que presentaron mayor tendencia a impulsividad.

iv. Relación de los Cronotipos y alteración en la Salud Física

En general y en una previa tesis que realice en esa ocasión con pacientes con trastorno bipolar (Galicia, Becerra, Heize 2016), el ritmo circadiano vespertino se asocia con una peor salud física, además de un mayor consumo de sustancias. Los pacientes con ritmo circadiano vespertino sufren el tener que adaptarse diario a una vida cotidianamente matutina, lo cual hace que acumulen sueño, son más propensos a sufrir accidentes por la somnolencia diurna, además de que en estudios como el de (Gaspar-Barba et al., 2009) han mostrado mayor predominio de depresión. Randler en el 2011, en un estudio en adolescentes encontró que los pacientes con preferencia por el ritmo circadiano matutino, presentaron menos depresión o puntajes en depresión, se asoció a la matutinidad con actitud positiva hacia la vida y mayor autoestima. En un estudio español, donde se utilizó el Cuestionario de Salud Percibida y vivida del adolescente, encontró que los adolescentes con ritmo circadiano vespertino presentaron menores puntuaciones en vitalidad, bienestar físico y psicológico, autoestima, relación con padres así como con profesores pero sobretodo mal desempeño en actividades escolares (Delgado Prieto, Diaz-Morales, Escribano, Collado Mateo, & Randler, 2012).

v. Jet-lag social

Es algo común cuando viajas que se hable del jet lag que se experimenta después de un vuelo o de una estancia de algunos días en una zona horaria diferente de la habitual. Cuando hablo de jet lag social estoy tratando de referirme a los problemas que las personas con ritmo circadiano de predominio vespertino tienen para adaptarse a los horarios sociales habituales, como a los horarios escolares y laborales, que empiezan por la mañana, en general la sociedad cree estar aventajado por levantarse más temprano. Los análisis que han permitido darse cuenta de este jet lag son los que han comparado los hábitos de sueño entre semana y en fin de semana cuando se puede planificar el día a libre albedrío, donde se ha notado que los pacientes vespertinos, acumulan más sueño durante la semana lo que los hace dormir más tiempo en los fines de semana según lo encontrado por Wittman en el 2007. Aunque lo mismo ocurre cuando los pacientes con ritmo circadiano matutino deben acudir a algún evento social que requiera que permanezcan despiertos por la noche, dormirán mucho más en el fin de semana (Randler, 2011). (Wittman, 2007) encontró que a mayor presencia de jet lag social, mayor presencia de consumo de cigarro de tabaco, así como síntomas depresivos.

vi. Cambios en el Ritmo Circadiano en la adolescencia.

Durante los años de infancia, la mayoría de los niños son matutinos pero durante la adolescencia se produce un cambio hacia la vespertinidad, sobre todo de los 12 a los 14 años de edad, varios estudios han encontrado que el cambio se da en los primeros años de la adolescencia (Diaz-Morales & Gutierrez Sorroche, 2008).

Varios países han demostrado interés en conocer el patrón de cambio de los ritmos circadianos en la población de adolescentes,(Asarnow, McGlinchey, & Harvey, 2014), evaluaron a niños y adolescentes de estados unidos de edades entre 8 a 16 años, los resultados indicaron que el cambio hacia la vespertinidad ocurrió a los 13 años de edad en promedio, otro dato de importancia fue que el grupo de hispanos fue el que mostro menos diferencia en cuanto a cambio de ritmo circadiano. En un estudio realizado en Italia, por (Russo, Bruni, Lucidi, Ferri, & Violani, 2007), encontró que hay una disminución de la preferencia matutina a los 12 años de edad. En una muestra española de adolescentes de 12 a 16 años de edad, los resultados mostraron diferencias entre el grupo de los 12 al grupo de 15 y 16 años. (Diaz-Morales & Gutierrez Sorroche, 2008) Las investigaciones también han concluido que existen varios factores que influyen en ese cambio hacia la vespertinidad, desde los factores biológicos, como el desarrollo puberal, hasta factores sociales o familiares, como el curso escolar y los compañeros de la escuela, además del control de las figuras de autoridad sobre los horarios del adolescente. En una revisión realizada por (Hagenauer, Perryman, Lee, & Carskadon, 2009), sobre los cambios del ritmo circadiano en la adolescencia concluyeron que los factores biológicos son los que más pesan en el momento del cambio, hay mucho mayor sensibilidad a la luz , lo cual aumenta en la adolescencia y las hormonas gonadales, que parece afectar aspectos clave del núcleo supraquiasmático. Lo hicieron al controlar aspectos sociales, fueron adolescentes con el mismo horario escolar, el retraso en la fase sigue estando presente. Describen además que los adolescentes parecen desarrollar una resistencia a la acumulación de sueño, lo cual les permite estar despiertos más tiempo por las noches.

Posterior a este cambio en la adolescencia se ha descrito en la edad adulta un nuevo cambio o tendencia a regresar a la matutinidad, algunos autores hasta han pensado en llamarlo a este cambio como el fin de la adolescencia (Roenneberg et al., 2004)

En un estudio de más de 7000mil adolescentes encontró que entre los de 12 a 15 años de edad se obtuvieron las menores puntuaciones de matutinidad, donde hubo mayor prevalencia de la vespertinidad, en cambio fue a la edad de 21 años cuando se observó el mayor aumento en las puntuaciones para matutinidad. (Randler, 2011)

MARCO TEORICO

c. Ritmos Circadianos y su relación con trastornos psiquiátricos.

i. Ritmos Circadianos y Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Dado que estos son patrones recurrentes que se repite en lapsos de 24 horas, varias enfermedades muestran afectación del ritmo circadiano. Estos ritmos circadianos están relacionados con varios trastornos psiquiátricos como Trastornos Depresivos, Esquizofrenia y Trastorno Bipolar. Problemas con el ritmo circadiano podrían ser la razón por la cual es común encontrar en los trastornos psiquiátricos en comorbilidad con trastornos del sueño. Es por eso que nuevas aproximaciones terapéuticas están siendo enfocadas a mejorar la experiencia frente a un ritmo circadiano específico. (Coogan, Baird, Popa-Wagner, & Thome, 2016).

Un aspecto importante del TDAH es su asociación a los trastornos del sueño, por ejemplo con prevalencias de hasta el 27% en comorbilidad con insomnio. No siendo este el único con el que se asocia, también se encuentran parasomnias, hipersomnias y terrores nocturnos. Personas con un ritmo circadiano alterado con predominio vespertino, tienen mayor número de síntomas de TDAH comparados con la población en general. (Sivertsen 2015). Análisis de la calidad del sueño en estos pacientes, encontraron que los pacientes con TDAH combinado tienden a presentar mayores trastornos en el ritmo circadiano. Chiang 2010.

El ritmo circadiano vespertino está asociado con TDAH en el adulto tal y como lo reportó Baird en el 2012, así como otros estudios encontrando porcentajes de asociación de hasta el 40%. En comparación con los que tenían una preferencia circadiana matutina con una asociación del 18.5% según Ryback 2007. Mayor presencia de datos congruentes con un ritmo circadiano vespertino han sido relacionados con presencia de síntomas de inatención e impulsividad en población adulta

con TDAH. Además de notar que síntomas como temperamento desinhibido y volátil se encuentran más presentes en esta misma población. Por si esto fuera poco se ha encontrado que en esta población con diagnóstico de TDAH y ritmo circadiano vespertino, mayor asociación de episodios depresivos en comparación con poblaciones de TDAH con ritmos circadianos preferentemente matutinos. Lewy 2006.

Algunos mecanismos que nos permiten encontrar el punto de unión entre una alteración del ritmo circadiano y la presencia de síntomas de TDAH, son los que incluyen estudios genéticos. Estudios de asociación de genoma completo han encontrado polimorfismos como el PER₁ en población infantil y adolescente, el alelo T de rs 1801260 en población de adultos. Se encuentran en sujetos con ritmo circadiano preferente vespertino y con presencia de TDAH. Estudios con ratones knockouts para estos polimorfismos han demostrado síntomas similares al TDAH. El ritmo circadiano es importante en la regulación del sistema dopaminérgico, la alteración de estos genes clock son una gran propuesta como una posible etiología de la sintomatología del TDAH. Lograr determinar la asociación por completo dependerá de modelos animales que se encarguen de poder probar mediante modelos adecuados esta asociación. Parek 2015.

Uno de los puntos más importantes es considerar hasta qué punto el tratamiento para el TDAH con estimulantes impacta en la regulación o cambio del ritmo circadiano. Dado que en estudio el metilfenidato impacta adversamente algunos parámetros del sueño como la latencia del sueño y la duración del sueño, pero mejora la eficacia del sueño. Es por eso que es importante considerar las implicaciones del uso del medicamento en estudios como este. Broonstra 2007.

- ii. Polimorfismo del gen clock rs 1801260 con por lo menos una mutación en el alelo T y el TDAH.

Hay muchos factores que han llevado a suponer o a postular la idea de que algunas alteraciones moleculares sobretodo en el sistema CLOCK, puedan ser importante en el TDAH. Donde se encuentran desordenes en la regulación dopaminérgica ya que estas son las que muestran actividad impulsiva. Datos en modelos animales como lo que ha realizado McClung 2005, muestran que la disfunción del ritmo circadiano, puede contribuir al trastorno psiquiátrico por la desregulación del sistema dopaminérgico. Mishima 2004, demostró que el polimorfismo del alelo rs1801260 del gen CLOCK está asociado con preferencia del ritmo circadiano vespertino, en una población japonesa, sugiriendo que este polimorfismo podría estar relacionado con el jet lag

social. En específico la región 3 prima UTR de este gen contiene secuencias que regulan proceso de transcripción y estabilidad el RNA mensajero. Situación que puede influir en el ritmo circadiano, lo que está controlado endógenamente. En un estudio realizado en 143 hombres, donde se buscó la asociación en concreto con este polimorfismo y el TDAH. Reporto que existe una relación significativa entre la presencia de una mutación en por lo menos un alelo T, del rs 1801260, con la presencia de TDAH. Kissling 2008. Lo que relatan en este estudio como resultado de la investigación es que, aunque esta mutación no altera la estructura de la proteína, altera la expresión de la estabilidad del mensaje. Además de que esta la hipótesis de que esta mutación podría estar involucrada en producir mensajes en reversa lo que podría alterar molecularmente el ritmo circadiano. Más estudios similares como el que se propone a continuación podrían esclarecer o replicar estos hallazgos en distintas poblaciones.

- iii. Cambios neurológicos observados en la fracción de anisotropía, en relación al TDAH y cronotipo vespertino.

Estudios de imágenes estructurales y funcionales en sujetos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) son revisados con el objetivo de que expongan información sobre las anomalías del desarrollo neurológico que caracterizan el trastorno. Estudios de imagen estructurales, particularmente aquellos con diseños longitudinales, sugieren que la maduración del cerebro tiene un retraso de unos años en el TDAH. Sin embargo, un modelo de retraso en la maduración por sí sola es incompleta: cursos alternativos son sugeridos por las diferencias fenotípicas asociadas a factores, tales como la remisión de síntomas / persistencia y la exposición al tratamiento con estimulantes. Los resultados de los estudios de imágenes funcionales apuntan a múltiples localizaciones de anomalías que no se limitan a los circuitos fronto-estriado, lo cual es importante para la función ejecutiva y de motivación, pero también incluyen parietal, cortezas temporales y motoras, y el cerebelo. Sin embargo, una conclusión definitiva sobre los retrasos en la maduración o trayectorias alternas no se puede extraer solo de los trabajos realizados con anterioridad en este aspecto. En el trabajo reciente realizado por (Shaw et al., 2013), donde tras evaluar imágenes cerebrales en un estudio longitudinal se pudo realizar la asociación con la presencia en la vida adulta de síntomas de inatención con la velocidad de adelgazamiento de la corteza pre frontal de los individuos adultos con diagnóstico de TDAH, a mayor número de síntomas de inatención mayor velocidad de adelgazamiento de esta estructura. Una de las

variables que pudiera estar en juego en el desarrollo de distintas trayectorias de este trastorno es la presencia de algún cronotipo en particular.

Las imágenes con tensor de difusión constituyen un método relativamente nuevo, no invasivo de resonancia magnética, que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. El estado de difusión anisotropía está relacionado con el grado de direccionalidad del agua y la integridad de los tractos de fibras de sustancia blanca dentro del tejido cerebral. La fracción de anisotropía es el parámetro más utilizado para indicar alteración en la difusión del agua, vinculando disrupción, edema o destrucción de fibras de sustancia blanca. Sus valores oscilan entre 0 o máxima anisotropía y 1 mayor anisotropía. De esta forma se pueden elaborar mapas cualitativos, incluyendo mapas color y mapas de vectores, para indicar la dirección de las fibras nerviosas. Al mismo tiempo a partir de los datos de las imágenes de tensor de difusión, se pueden extraer los haces de sustancia blanca y evaluar su trayecto por tractografía.

Estudios con imagen de tensor de difusión (ITD), son estudios que posterior a los estudios estructurales son los que pueden detectar anomalías más específicas y tratar de diferenciar entre patologías. El incremento de la fracción de anisotropía es uno de los hallazgos más consistentes que se han asociado con el cronotipo vespertino así como patologías psiquiátricas incluyendo al TDAH. Como las regiones del cerebro están conectadas a través de haces de la materia blanca, la investigación de la sustancia blanca merece atención dentro del alcance de la investigación del cronotipo y el TDAH. En concreto, la arquitectura de la sustancia blanca es crucial para la función de los hábitos y de estilo de vida, por ejemplo se han reportado alteraciones en el hábito de fumar, consumo de alcohol y el consumo de cannabis además en la privación del sueño. Como el cronotipo determina los hábitos de sueño individuales y tiene una influencia en el estilo de vida a una enorme magnitud, surge la pregunta de si también se asocia con la materia blanca subyacente en su microestructura, especialmente para el tipo vespertino quienes parecen sufrir más los efectos crónicos del jet lag, la comprensión de la microestructura subyacente mediante la investigación de la arquitectura de la sustancia blanca cerebral dará lugar a desarrollar las cronoterapias de fase avanzado o trastornos del sueño retrasado y para la adaptación de los horarios de trabajo a las especificidades cronotipo siempre que sea posible. La hipótesis sería dado a lo conocido en cuanto a cronotipo, TDAH e imágenes cerebrales que se encontrara incremento en la fracción de anisotropía en las imágenes de tensor de difusión en la materia blanca en pacientes con presencia de cronotipo vespertino y TDAH. Por hallazgos previos

esperaríamos encontrar un aumento en la fracción de anisotropía en las regiones del cuerpo calloso y lobulos frontales. Esta diferencia podría explicar o actuar como un variable que pudiera diferenciar el resultado final entre hermanos adolescentes no gemelos, para el desarrollo o perpetuación de algunos síntomas de TDAH, o finalmente afectar en la gravedad de la presentación de estos.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios mencionados anteriormente y la investigación actual sobre el Trastorno de déficit de atención con hiperactividad, nos plantean un nuevo reto que incluye el tratar de presentar mejores apoyos terapéuticos al determinar los factores biológicos que podemos identificar en pacientes con alto riesgo o si se relaciona la presencia de alguno de ellos con la severidad de la presentación del TDAH. El conocimiento del ritmo circadiano, presencia de características neurobiológicas (genéticas y fracción de anisotropía) y su relación con la gravedad de la sintomatología de cualquier tipo de predominio sea inatento, impulsivo o hiperactivo en la adolescencia nos dará un panorama más amplio para la atención de los pacientes con TDAH. Identificando las diferencias o similitudes de los ambientes entre hermanos no gemelos, podríamos darnos un poco de luz en cuanto a la presentación de la sintomatología.

II. JUSTIFICACIÓN

La literatura incluida dentro de los antecedentes de este trabajo corrobora una mayor asociación en problemas de salud, tanto física como mental en adolescentes con jet lag social por pertenecer a un ritmo circadiano predominantemente vespertino. Haciendo a los adolescentes con un diagnóstico como trastorno de déficit de atención con hiperactividad, aun más vulnerables a sufrir este impacto.

Actualmente no se encuentran muchos estudios que traten de identificar cuáles son los factores que podrían estar haciendo la diferencia entre adolescentes que presentan la sintomatología de TDAH contra los pacientes que no la presentan. El detectar posibles factores predisponentes en la población de adolescentes de alto riesgo para presentar TDAH, es de suma importancia. Estos estudios aportan resultados diferentes a los ya conocidos en estudios de gemelos. Poniendo mucho mayor atención a población que en muchas ocasiones no es atendida dado que no presentan la misma sintomatología o la presentan en menor cantidad.

Actualmente el diagnóstico se incrementa año con año del trastorno de déficit de atención con hiperactividad, motivo por el cual los criterios de dominio propuestos por la CIE 11, contemplan dentro de ellos y en especial para el TDAH, la tipificación del ritmo circadiano y de variables neurobiológicas (genéticas y fracción de anisotropía) que puede ser la clave diagnóstica en el desarrollo, la persistencia o la remisión de la sintomatología.

Lo que después podrá impactar en una vida de mayor o menor satisfacción del adulto, tratado o no para TDAH, o si se hizo alguna modificación en hábitos a partir de conocer su tipo de ritmo circadiano o valores de la fracción de anisotropía que pudieran correlacionarse con la disfunción, perpetuación o remisión de la sintomatología. El estudio entre hermanos no gemelos, propone modelos de detección temprana para adolescentes en alto riesgo, para su manejo y la mejor caracterización de la patología como el TDAH.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los factores biológicos pronósticos como el ritmo circadiano vespertino, presencia de polimorfismo del Gen CLOCK Cr 4 : (rs1801260) , (rs10462028) e incremento del valor de la fracción de anisotropía en el núcleo caudado y en cuerpo calloso, por resonancia magnética se asociaran con presencia de la sintomatología de TDAH en sujetos en alto riesgo?

IV. HIPÓTESIS

La presencia del ritmo circadiano vespertino, presencia de polimorfismo del Gen CLOCK Cr 4 : (rs1801260) , (rs10462028) o el incremento del valor de la fracción de anisotropía en la materia

blanca en el núcleo caudado y en cuerpo caloso por resonancia magnética ,estará asociado a mayor presencia de sintomatología de TDAH en sujetos en alto riesgo.

V. OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar si la presencia cronotipo vespertino, polimorfismo del Gen CLOCK Cr 4 : (rs1801260) , (rs10462028), o el incremento del valor de la fracción de anisotropía en el núcleo caudado y en cuerpo caloso por resonancia magnética se asocia con presencia de la sintomatología TDAH en adolescentes con alto riesgo.

Objetivos específicos.

1. Describir las características de ritmo circadiano, presencia de polimorfismo del Gen CLOCK Cr 4 : (rs1801260) , (rs10462028) , así como el incremento del valor de la fracción de anisotropía en núcleo caudado y en cuerpo caloso por resonancia magnética en adolescentes en alto riesgo.
2. Asociar variables como (Tratamiento, bajo nivel escolar de padres, tratamiento farmacológico, comorbilidad, tratamiento psicosocial, edad, género, IMC, problemas de sueño, ejercicio o psicopatología paternal) con el cronotipo vespertino, presencia de polimorfismo del Gen CLOCK Cr 4 : (rs1801260) , (rs10462028) así como el incremento del valor de la fracción de anisotropía en el núcleo caudado y cuerpo caloso por resonancia magnética.
3. Establecer la asociación por cada una de las variables clínicas y neurobiológicas de la sintomatología del TDAH en adolescentes de alto riesgo.
4. Predecir si las variables clínicas y neurobiológicas se asocian con mayor gravedad del TDAH, en adolescentes en alto riesgo.
5. Determinar si las variables clínicas y neurobiológicas se relacionan con la presencia del TDAH.

VI. METODOLOGÍA

Esta investigación forma parte de la Investigación principal a cargo del Dr. Lino palacios Cruz, la cual tiene por nombre "CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y COGNITIVAS QUE PREDICEN TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN ADOLESCENTES EN ALTO RIESGO", que cuenta con aprobación por consejo de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Actualmente el proyecto no cuenta con financiamiento por algún organismo o instancia gubernamental. Se ha solicitado por medio de una carta el apoyo, consistente en cubrir el costo a nivel tres de pago en imágenes cerebrales, al fondo del comité para la investigación del Instituto Nacional.

Diseño y lugar de investigación:

El diseño de la investigación es transversal, comparativo, analítico, observacional.

El lugar de investigación es el Instituto Nacional de Psiquiatría.

Tamaño de Muestra: De acuerdo al diseño del estudio, se calculó con la fórmula para diferencia de :

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p_0 \cdot q_0}{d^2}$$

- Nivel de confianza de 95 % ($\alpha = 0.05$; $Z_{\alpha} = 1.96$),
- $Z_{\alpha}^2 = 3.8416$, que al despejar:
- $N = 3.8416 \times 0.60 \times 0.40 / 0.0064$
- **N = 144**

La fórmula utilizada fue:

Donde se consensó que el desenlace principal es el presentar TDAH. Con un nivel de confianza del 95% lo que se traduce en un valor de $Z = 2.05$. A partir de la revisión sistemática que se realizó aproximadamente el 40% de la muestra presentarán TDAH. Se obtuvo la varianza de la gravedad del TDAH del estudio de Steinhausen la cual reportó un 30%. La diferencia entre pacientes adolescentes y en alto riesgo de la gravedad de la sintomatología del TDAH del Estudio de adolescentes en alto riesgo por Lino Palacios: Con lo cual el resultado de sujetos a estudiar para este proyecto resultó en 80p.

Tomando en cuenta los hallazgos en la misma investigación sistemática, sobre las variables clínicas y neurobiológicas se añadió por cada nivel 10 pacientes lo cual dio un total de la muestra de 100 pacientes adolescentes.

Duración: 12 meses

Sujetos de Estudio: Dentro del universo de estudio, estarán incluidos, pacientes adolescentes con diagnóstico de trastorno de déficit de atención con hiperactividad, que acude a la consulta de la clínica de adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría. Sujetos de alto riesgo, definidos como hermanos de pacientes con diagnóstico de TDAH.

Criterios de Inclusión grupo Adolescentes con TDAH : (Compuesta por 144 pacientes)

- 1: Aceptación de la participación en el estudio por padre o tutor y paciente, mediante firmar el consentimiento informado para la participación en la investigación.
- 2: Capacidad para leer y escribir sin problemas.

Criterios de Inclusión en el grupo de adolescentes de alto riesgo : (Compuesta por 144 pacientes)

1: Asentimiento y consentimiento por padre o tutor, así como sujeto control, mediante la firma del consentimiento informado.

2: Capacidad para leer y escribir sin problemas.

Criterios de Exclusión:

1: Negarse a firmar el asentimiento y consentimiento informado tanto padre o tutor y paciente.

2: Sujetos con limitaciones cognitivas que impidan una recolección adecuada de datos.

3: Utilización de medicamentos sedantes.

VARIABLES A ESTUDIAR

Variable	Tipo de Variable	Medición
Edad	Categórica	Edad en Años
Sexo	Dicotómica	Masculino o Femenino
Ejercicio	Dicotómica	Más de 20 minutos al día o Menos de 20 minutos al día
Psicopatología en padres	Dicotómica	Si o No
Nivel escolar en padres	Dicotómica	Preparatorio o menos: Riesgo Mayor a preparatoria: Sin riesgo
Tratamiento Psicosocial	Dicotómica	Si o No
Tratamiento Farmacológico	Dicotómica	Si o No

Comorbilidad del Paciente y adolescente de alto riesgo	Categorica	Diagnósticos Comorbidos
IMC	Dimensional	Sobrepeso, Obesidad, Desnutrición, bajo peso.
Ritmo Circadianos	Dicotómicas	Vespertino o Matutino
Incremento de la fracción de anisotropía de la sustancia blanca del cuerpo caloso y lóbulos frontales.	Dicotómica	Presencia o Ausencia

VII. Procedimientos:

Para llevar a cabo este proyecto de investigación se hizo el reclutamiento de pacientes en la consulta externa del INPRF con diagnóstico de TDAH que cumplan los criterios de inclusión. Posterior a la valoración inicial por parte de su médico tratante, los pacientes serán invitados a participar en el estudio. Se informó al paciente y a sus padres respecto a los objetivos y procedimientos del estudio y se les entregará el asentimiento y consentimiento informado mismo que será revisado con ellos y se aclararan las dudas existentes, incluyendo solo a aquellos pacientes que deseen participar, el estudio no generará ningún costo a los pacientes. En forma previa a la inclusión al estudio se corroborara el diagnóstico mediante la aplicación del ADHD rating scale que tiene una duración aproximada de 30 minutos, también se recolectará información respecto a las variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel escolar, cronotipo), con un tiempo aproximado de evaluación total de 60 minutos. Se invitó a hermano o hermana del sujeto con TDAH, con el cual se seguirá el mismo procedimiento sobre el consentimiento informado. Posterior a lo cual se le realizo la entrevista de BPRS 29 ítems versión mexicana, se le pidió asentimiento y consentimiento del hermano adolescente y padres. Además de haberle pedido que conteste escalas para valorar el cronotipo y mismas variables que se buscaran en el hermano. De ambos se tomará una muestra de células bucales, con el efecto de obtener ADN.

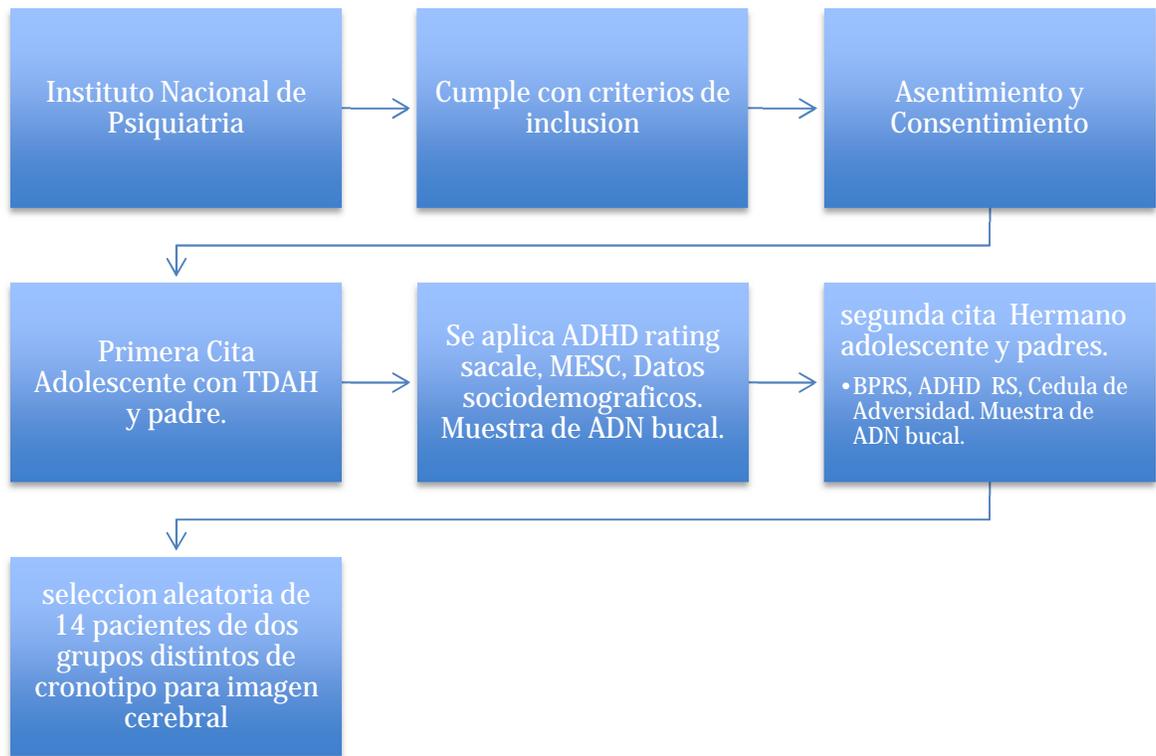
Posterior al análisis preliminar, se escogieron de manera aleatoria a 14 sujetos a los cuales se les realizara un estudio de imagen cerebral, (resonancia magnética). Posterior a lo cual se les dio a

los sujetos, responsables del paciente una detallada retroalimentación sobre los resultados de los estudios así como una breve explicación sobre la importancia de los hallazgos.

VIII. Análisis Genético:

- Extracción de ADN genómico de los pacientes con Trastorno por déficit de atención y adolescentes en alto riesgo, realizando toma de barrido de células bucales con cepillo, usando el kit de extracción Genomic DNA purification de Fermentas.
- El DNA genómico de la muestra control fue obtenido mediante el método de Lahiri y se encuentra almacenado a 4°C en un buffer TE en el Departamento de Genética.
- Análisis de los polimorfismos. La genotipificación de las regiones se realizará mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción será de 5 ml y contendrá las siguientes condiciones de reacción: 20 ng of genomic DNA, 2.5 µL de TaqMan Master Mix, y 0.125 µL de 20x de las sondas "Assay made to order". La amplificación será llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica será llevada a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

Procedimiento:



IX. Análisis estadístico

La recolección de datos se archivará en una base Excel® para luego hacer su análisis según el paquete estadístico SPSS®.

La descripción de las características demográficas y clínicas incluirá frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y promedios y desviaciones estándar (DE) para las variables continuas.

Para prueba de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizará la Chi Cuadrada (χ^2) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos. Los genotipos de los grupos de TDAH y sujetos de alto riesgo serán analizados mediante la prueba de χ^2 en las tablas de contingencias, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

El análisis de los haplotipos se realizará mediante el programa estadístico THESIAS (Testing Haplotype Effects In Association Studies), que realiza un análisis del efecto de cada haplotipo sobre fenotipos cualitativos y cuantitativos.

Para la imagen cerebral se utilizara el Resonador , así como el software para determinar la fracción de anisotropía.

X. DESCRIPCION DE INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Mornigness- Evenigness Sacale for Children (MESC): Cuestionario de Matutinidad – Vespertinidad para niños. Versión en Español.

Tal como es reportado esta escala tiene una consistencia interna reportada de los items completos de alpha de cronbach: 0.82, como lo reporto (Díaz Morales 2007 MESC Validity of the mornigness- evegningness scale for children among spanish adolescents). Donde se establecieron puntos de corte para los tres tipos de ritmo circadiano; requiriendo de 10 a 20 puntos para ser clasificado como ritmo circadiano vespertino, intermedio de 21 a 27 y finalmente ritmo circadianos matutinos por encima de 28 puntos en la escala. Los coeficientes de correlación de los items estuvieron entre rangos de 0.25 para el item 7 a 0.66 para el item 1.

Para pacientes adolescentes , la escala más conocida es el MESC (clarckson 1993), derivada de escalas previas, comprobado en varias poblaciones como la italiana (Natale 2000), Francia (Caci 2005). En muchos de estos estudios, evaluando la validez externa al usar criterios como horarios preferidos para realizar actividades, estado de ánimo al hacer actividades, estado de alerta subjetivo y habilidades físicas a partir del tipo de ritmo circadiano que presentaran los sujetos de estudio. Todos estos fueron usados para poder validar el MESC por Bohle 2001.

Escala de evaluación de TDAH (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale – IV):

ADHD RS- IV

Para evaluar la gravedad del TDAH en la muestra se utilizara la versión aplicada por el clínico del Attention Deficit Hiperactiviy Disorder Rating Scale (ADHD RS)- IV o también llamada escala de DuPaul. La ADHD RS IV es una escala de 18 reactivos que evalúa cada uno de los criterios citados en el DSM-IV para el diagnóstico del TDAH. Por tanto cuenta con 2 sub-escalas, una de hiperactividad/ Impulsividad de 9 ítems y otras más de Inatención de 9 ítems más. Cada ítem tiene una puntuación de 0 a 3 puntos, de tal manera que la calificación máxima del instrumento es de 54 puntos.

Es un instrumento confiable y fácil de administrar . Además de que nos permitirá establecer la gravedad del diagnóstico de TDAH en niños y adolescentes. Las versiones que se han empleado en distintos estudios epidemiológicos, son la versión para maestros y otra para padres, las cuales permiten adecuarse al criterio de “presencia de la sintomatología al menos en dos ambientes”. Además, tanto desde el punto de vista clinimétrico, el ADHD RS-IV presenta varias ventajas: a) está normalizado por edad, género y tipo de evaluador, b) avala el modelo bifactorial del DSM-IV para el TDAH, c) presenta buenos resultados de fiabilidad, consistencia interna y validez, d) ha demostrado utilidad clínica para el diagnóstico del TDAH(Cardo, Bustillo, & Servera, 2007; Cardo, Servera, & Llobera, 2007; Cardo et al., 2011; DuPaul, 1991) y se ha utilizado con éxito en estudios que analizan la eficacia de tratamientos farmacológicos. En el estudio que evalúa la versión en castellano se reportó en cuanto a la consistencia interna, un coeficiente α de Cronbach para la subescala de inatención de 0.95 para los maestros y 0.90 tanto para los padres como para las madres. En el caso de la sub-escala de Hiperactividad/Inatención, el coeficiente α cronbach fue de 0.94 para los maestros, de 0.85 para los padres y de 0.86 para las madres.

Nosotros adaptamos una versión en donde se pregunta sobre los últimos 6 meses. Además de preguntar la frecuencia de cada conducta, a través de una guía que se encontrara a la vista durante la evaluación tanto del clínico como del adolescente y su familia, teniendo estas opciones para contestar: “Nunca” máximo 1 vez en 6 meses, “Algunas veces” 1 vez al mes, “Frecuentemente” 1 vez a la semana y “Muy frecuentemente” 2 o más veces a la semana.

Escala de apreciación psiquiátrica para niños y adolescentes (Brief Psychiatric Rating Scale for Children): **BPRS-C 29, versión mexicana modificada**

Puede utilizarse como un instrumento de medición en estudios de investigación, como un instrumento diagnóstico en la primera entrevista del paciente, para evaluar la evolución de los síntomas (tanto en pacientes externos como hospitalizados), en pruebas psicofarmacológicas y en la práctica psiquiátrica general.

La versión original de la BPRS-C consta de 29 reactivos y su uso está limitado a personal entrenado en la detección de la psicopatología infantil y del adolescente. El instrumento explora siete dimensiones sindromáticas, y para evaluar cada una se incluyen tres reactivos por dimensión. El formato original emplea números de 0 a 6 para distinguir la severidad de los síntomas, que van desde el no existente hasta el extremadamente grave, de acuerdo a los parámetros que aporta el DSM-IV para establecer la magnitud del trastorno.

En la versión mexicana, los 29 reactivos se agrupan en seis dimensiones que explican el 49.3% de la varianza: I. Conducta, II. Depresión, III. Ansiedad, IV. Manía, V. Psicosis, VI. Misceláneos. La confiabilidad ínter evaluador y test-retest es de $r=0.824$ y $r=0.661$ respectivamente.

Los médicos psiquiatras de niños y/o adolescentes, certificados, con al menos 5 años de experiencia utilizaron la escala de apreciación psiquiátrica para niños y adolescentes BPRS-C 29 (Brief Psychiatric Rating Scale for Children, versión modificada de 29 reactivos) como instrumento diagnóstico.

Resultados

Este proyecto logro reunir tras solicitar su consentimiento y asentimiento un total de 113 participantes. De los cuales 58 de ellos eran Hermanos en Alto Riesgo (HAR). La muestra tuvo una edad promedio de 15 años. Tanto para la muestra de HAR como para la muestra de Probandos. Del total de la muestra (N=113), 38 eran mujeres, representando el 33% de la muestra total. Muy similar a lo que se observó en el grupo de HAR, las mujeres fueron 19, representando el 32.7%.

La muestra total tenía en promedio 3.76 diagnósticos, de acuerdo a la entrevista BPRS 29 ítems. En comparación con el grupo de HAR, el cual tuvo un promedio de 3.79 diagnósticos realizados por los mismos expertos en la entrevista antes mencionada. (Flg 1).

En esta misma tabla, podemos observar que dentro de la muestra de HAR, destacan varios diagnósticos. En orden de aparición en la tabla, el Trastorno depresivo mayor (TDM), N= 12, Trastorno por Déficit de atención con Hiperactividad de presentación Inatenta (TDAH IN) N=14, Trastorno por déficit de atención con hiperactividad de presentación combinada (TDAH COMB) N=32., Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) N=33, Fobia Social (FS) N= 14, Abuso de Alcohol, Nicotina y Polisustancias N= 18. El resto de los diagnósticos pueden ser contrados en la Figura 1. Encontramos después del análisis de la muestra HAR que 17 sujetos tienen 5 o más diagnósticos posterior a la entrevista BPRS 29 ítems versión mexicana.

Tabla de comparación entre número de diagnósticos entre muestra total y HAR.

	HAR N= 58	Total N=113
TDM	12	29
Ideacion suicida	1	5
Autolesiones no Suicidas	4	8
Distimia	0	0
Trastorno Adaptativo	3	3
Trastorno Bipolar tipo 1	0	0
TDAH inatento	14	25
TDAH HI/IMP	0	0
TDAH COMB	32	76
T. Ansiedad	7	22
Trastorno Disocial	2	18
TAS	7	11
TAG	33	58
Crisis de angustia	3	5
Agorafobia	1	3

Fobia Especifica	7	14
Ansiedad Social	14	25
TOC	0	1
TOD	26	59
TICS	0	3
Abuso Alcohol	8	15
Abuso Nicotina	6	14
Abuso Polisustancias	4	9
Abuso Psicologico /Fisico	1	1
Abuso Sexual	2	3
Enuresis	2	3
Encopresis	1	1
Trastornos Externalizados	1	4
Trastornos del control de Impulsos	0	2
Trastornos del Sueño	2	2
Promedio de numero de diagnosticos	3.79	3.76

Figura 1. Tabla de diagnósticos.

La muestra HAR compuesta por 58 sujetos, demostró un porcentaje alto de diagnóstico de TDAH. El 78% de la muestra presentaba el diagnóstico. De los cuales 29 pertenecían al género masculino. (Fig 2). Con una puntuación promedio del instrumento ADHD-RS de 36 puntos. Este instrumento

permitió valorar el tipo de presentación más común en los HAR. Siendo el TDAH COMB el más común con una N = 32. De igual manera mediante el principio del mejor estimado clínico guiado por el experto, se observó que 13 pacientes obtuvieron puntuaciones por arriba de 42 puntos en esta escala. Recordando que el punto máximo de gravedad es de 72 puntos para esta escala. La muestra de HAR tuvo una edad promedio de inicio de la sintomatología a los 6 años de edad.

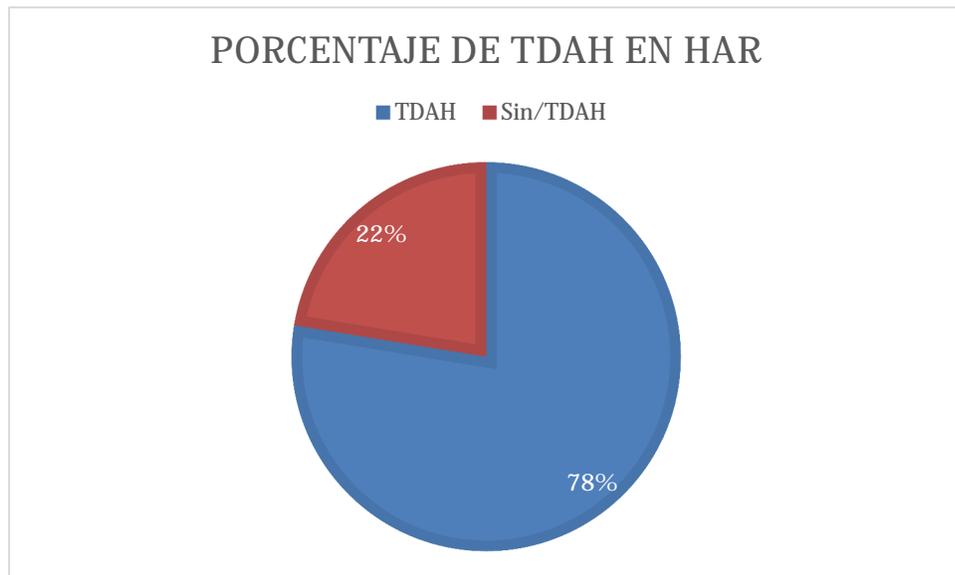


Fig 2. Diagnóstico de TDAH en muestra HAR

Al explorar uno de los objetivos principales, a través del cuestionario MESC autoaplicable, la muestra de HAR mostro 21 sujetos con un cronotipo de predominio vespertino. Encontramos un ODD Ratio, realizando prueba de Fisher, en una tabla 2 por 2, que la presencia del cronotipo de predominio vespertino incremento 2.22 IC (95%) veces las posibilidades de presentar TDAH en los HAR. La presencia de este tipo de cronotipo arrojó que un mayor porcentaje de sujetos dentro de la muestra HAR, presentaba síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, aunque no encontramos una diferencia significativa en el predominio de los síntomas. Fig 3.

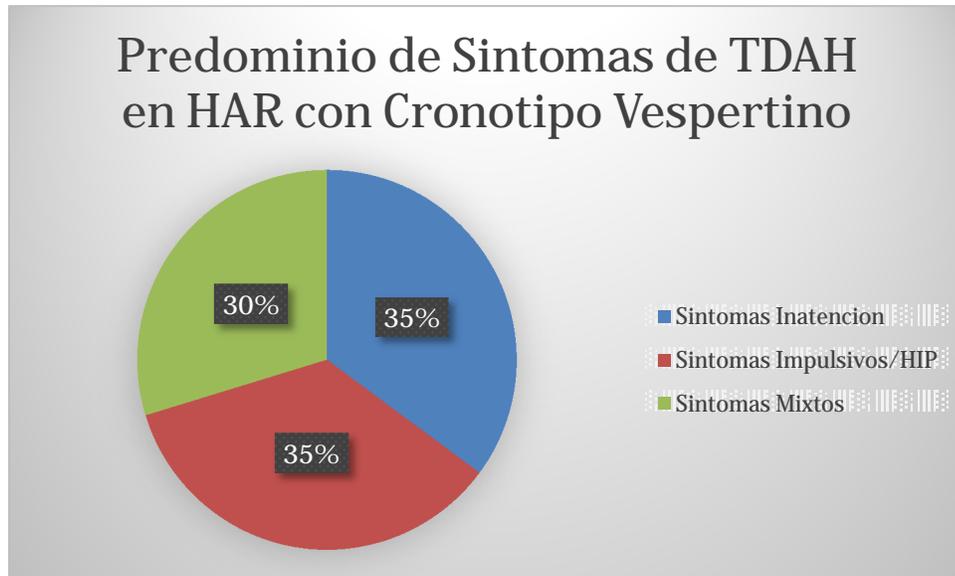


Fig 3

Al compararlo con la muestra completa de 113 sujetos, el ODD ratio aumento hasta 7.4 IC (95%), dándonos a entender que la presencia del cronotipo de predominio vespertino puede incrementar hasta 7 veces la posibilidad de presentar síntomas de TDAH a lo largo de la vida. Para este odd ratio continuamos utilizando la prueba de Fisher. (Fig 4)

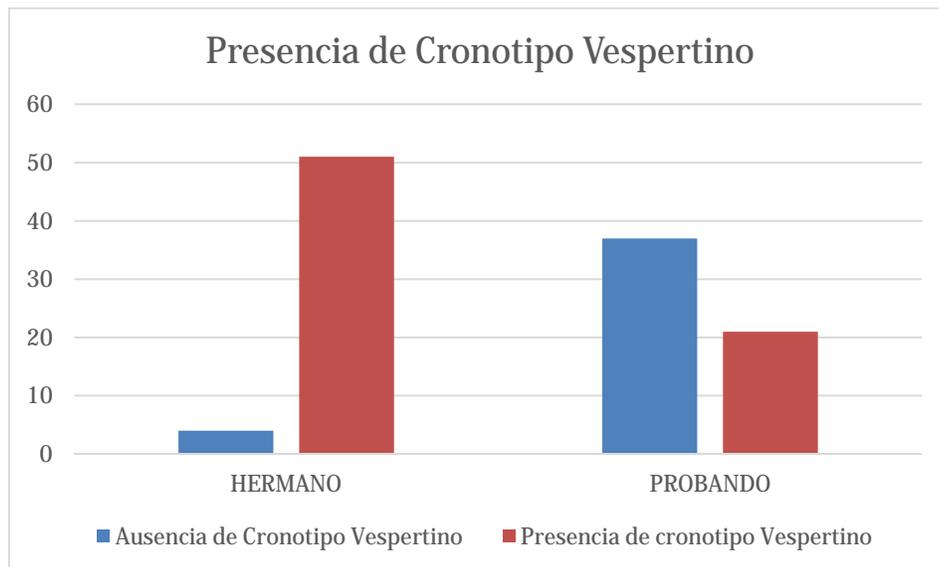


Fig 4. Presencia de Cronotipo vespertino en el total de los sujetos.

En cuanto a la gravedad de la sintomatología del TDAH, el instrumento aplicado por expertos, la ADHD- RS, mostro algunos puntos importantes al ser analizado por la variable de cronotipo vespertino. El mayor porcentaje de pacientes dentro del amuestra HAR con puntuaciones por debajo de 42 puntos en esta escala, demostró tener la ausencia de un cronotipo de predominio vespertino. El 64% mostro un cronotipo de predominio matutino, siendo un factor asociado a menor gravedad de la sintomatología. (Fig 5)

En la muestra total este efecto también se demostró al observar que el cronotipo vespertino también es una variable que interfiere en el porcentaje de síntomas de TDAH y severidad de los mismos. Calculamos un Odd ratio de 4.61 con IC (95%), posterior a utilizar una prueba de Fisher.

Dentro de los objetivos también me plantee el buscar algunas variables predictivas sobre genética y neuroimagen. En cuanto a la genética hasta el momento solo se lleva el procesamiento de 12 muestras, donde el único factor que se presenta en la mitad de estas muestras es la presencia de cronotipo vespertino asociado a polimorfismo del Gen CLOCK Cr 4 : (rs1801260), sin embargo no es significativo por el tamaño de la muestras analizadas.

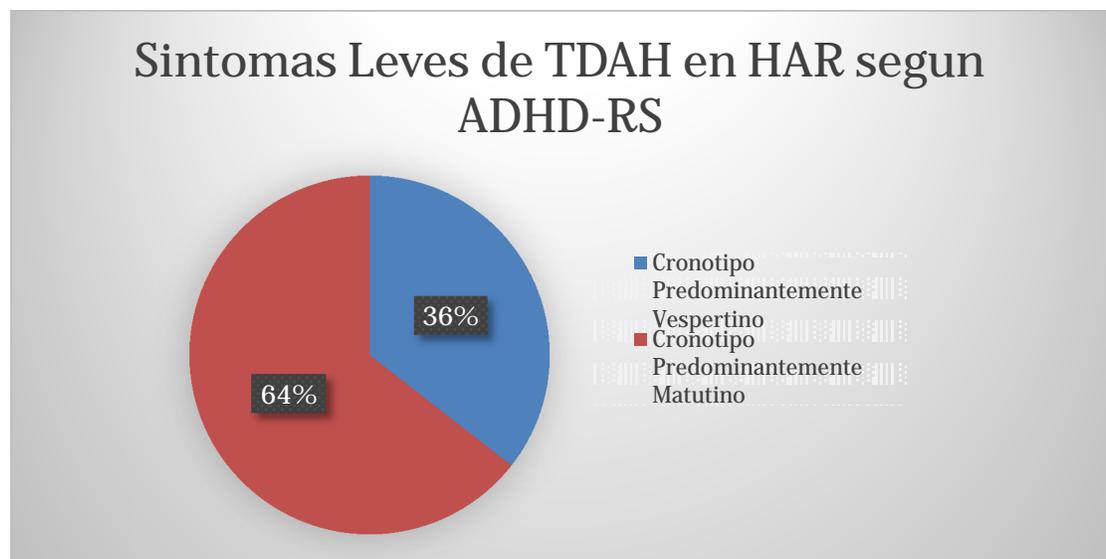


Fig 5: Puntuaciones por debajo de 42 puntos en ADHD RS, asociado a presencia de cronotipo matutino en la población de HAR.

En cuanto a la neuroimagen, se seguirá buscando espacio para poder realizar las imágenes cerebrales, con la intención de poder valorar si es que participa como un factor predictivo el

incremento en el factor de anisotropía en el núcleo caudado y en la parte anterior del cuerno del cuerpo calloso.

Discusión:

Esta muestra de sujetos con TDAH y sus hermanos en alto riesgo, es producto de un proyecto mayor llamado PROMETEO. Impulsado por el doctor Lino palacios Cruz, dentro del instituto Nacional de Psiquiatría. Es resultado del esfuerzo conjunto de varios colaboradores en distintas etapas del desarrollo del trabajo.

La importancia de las poblaciones en alto riesgo, yace en el conocimiento que nos puede traer sobre factores de riesgo, predictivos y hasta protectores en el desenlace heterogéneo de un diagnóstico como el TDAH. Este trabajo se centra en llevar a cabo uno de los objetivos principales.

El cronotipo de predominio vespertino, era antes ya muy conocido en distintas patologías psiquiátricas. Pero el impacto que tiene en la salud y presentación de la sintomatología del TDAH en poblaciones en alto riesgo es algo bastante novedoso.

Tal y como lo han encontrado otros autores el cronotipo vespertino parece ser una variable que puede empeorar la sintomatología, presentación y pronóstico del padecimiento. El dato más relevante sería destacar que la presencia del cronotipo vespertino puede aumentar el riesgo de presentar TDAH hasta 7 veces y hasta dos veces más en poblaciones en alto riesgo. Encontrando como factor protector de severidad de la presentación del TDAH, la ausencia del cronotipo vespertino o la presencia de un cronotipo de predominio más bien matutino.

Recientemente en una revisión sistemática sobre el cronotipo en pacientes con TDAH, habla sobre lo asociado que esta la presencia de cronotipo vespertino con las alteraciones en el dormir de los pacientes. Llegando a retrasar la hora de liberación de la melatonina y otros marcadores biológicos del sueño hasta por 3 horas, lo que se traduce en mala calidad del sueño (Coogan et al 2017). Sin embargo, no existe otro estudio en la actualidad que haya tratado de utilizar la variable de presencia de cronotipo vespertino como un predictor para la presencia del TDAH en adolescentes en alto riesgo.

Ese trabajo cuenta con varias limitaciones, el asentimiento y consentimiento de los pacientes solo se obtuvieron de una sola sede hospitalaria, donde vemos a los casos de mayor gravedad de la psicopatología. Estos hallazgos no se pueden generalizar a toda la población en general, requerimos de estudios más ecológicos que nos provean de una visión más amplia en este aspecto. Se trata de una muestra de pocos miembros del grupo de Hermanos en alto riesgo, es por eso que podemos ver que el odd ratio, sufre un aumento considerable cuando se incluye a la muestra por completo. El plan será ampliar aún mas esta muestra para poder realizar nuevamente el análisis y poder así contribuir con la idea global de crear un índice de predicción del TDAH.

Conclusión

El TDAH es el único trastorno del neurodesarrollo que es dependiente del contexto, es uno de los mayores retos para el psiquiatra infantil y del adolescente en la actualidad. Con este trabajo pretendo contribuir al conocimiento sobre el TDAH, los factores predisponentes del mismo, así como factores que puedan afectar el desenlace del TDAH a lo largo de la vida.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizo de acuerdo a los principios generales estipulados en declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos y familiares se les solicito consentimiento informado, mismo en el que se brinda la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable, se otorgará una copia al paciente y se anexará otra al expediente. El no participar en el proyecto no excluyo al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retira del mismo,

no afecto esa decisión su tratamiento en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Los datos generados en la investigación fueron utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedieron a participar, durante la investigación se omitirán en las bases de datos los nombres de los pacientes ya que se asignará un código secuencial para el análisis estadístico.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I. En acuerdo a esta ley será un estudio con riesgo mínimo, ya que en los que catalogan de este tipo se incluyen estudios que realicen exámenes psicológicos de diagnóstico y extracción de ADN por cepillo con enjuague bucal, procedimientos que forman parte de la metodología de este estudio.

En caso de aquellos pacientes que por alguna razón sean excluidos del estudio, se procederá a destruir el material genético de los mismos.

XII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asarnow, L. D., McGlinchey, E., & Harvey, A. G. (2014). The Effects of Bedtime and Sleep Duration on Academic and Emotional Outcomes in a Nationally Representative Sample of Adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 54(3), 350-356. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.09.004>
- Barkley, R. A. (2002). Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 12, 10-15.
- Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M. E., Zambrano, J., Cruz, C., & Mendez, E. (2009). Descriptive epidemiology of chronic childhood adversity in Mexican adolescents. *J Adolesc Health*, 45(5), 483-489. doi:10.1016/j.jadohealth.2009.03.002
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., . . . Reed, E. (1995). Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*, 52(6), 464-470.
- Biederman, J., Petty, C. R., Woodworth, K. Y., Lomedico, A., Hyder, L. L., & Faraone, S. V. (2012). Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*, 73(7), 941-950. doi:10.4088/JCP.11m07529
- Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., . . . Asherson, P. (2006). The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry*, 11(10), 934-953. doi:10.1038/sj.mp.4001869
- Cardo, E., Bustillo, M., & Servera, M. (2007). [The predictive value of DSM-IV criteria in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder and its cultural differences]. *Rev Neurol*, 44 Suppl 2, S19-22. doi:rn2006654 [pii]
- Cardo, E., Servera, M., & Llobera, J. (2007). [Estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among the standard population on the island of Majorca]. *Rev Neurol*, 44(1), 10-14. doi:rn2005475 [pii]
- Cardo, E., Servera, M., Vidal, C., de Azua, B., Redondo, M., & Riutort, L. (2011). [The influence of different diagnostic criteria and the culture on the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder]. *Rev Neurol*, 52 Suppl 1, S109-117. doi:rn2010793 [pii]
- Carpentieri, A. R., Pujolras, M. A., Chiesa, J. J., Noguera, A. D., & Cambras, T. (2006). Effect of melatonin and diazepam on the dissociated circadian rhythm in rats. *J Pineal Res*, 40(4), 318-325. doi:10.1111/j.1600-079X.2006.00320.x

- Chandra, S., Biederman, J., & Faraone, S. V. (2016). Assessing the Validity of the Age at Onset Criterion for Diagnosing ADHD in DSM-5. *J Atten Disord*. doi:10.1177/1087054716629717
- Chronis-Tuscano, A., Molina, B. S., Pelham, W. E., Applegate, B., Dahlke, A., Overmyer, M., & Lahey, B. B. (2010). Very early predictors of adolescent depression and suicide attempts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67(10), 1044-1051. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.127
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50(12), 975-990.
- Colvert, E., Rutter, M., Kreppner, J., Beckett, C., Castle, J., Groothues, C., . . . Sonuga-Barke, E. J. (2008). Do theory of mind and executive function deficits underlie the adverse outcomes associated with profound early deprivation?: findings from the English and Romanian adoptees study. *J Abnorm Child Psychol*, 36(7), 1057-1068. doi:10.1007/s10802-008-9232-x
- Coogan, A. N., Baird, A. L., Popa-Wagner, A., & Thome, J. (2016). Circadian rhythms and attention deficit hyperactivity disorder: The what, the when and the why. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 67, 74-81. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.01.006>
- Delgado Prieto, P., Diaz-Morales, J. F., Escribano, B. C., Collado Mateo, M. J., & Randler, C. (2012). Morningness-eveningness and health-related quality of life among adolescents. *Span J Psychol*, 15(2), 613-623.
- Diaz-Morales, J. F., de Leon, M. C., & Sorroche, M. G. (2007). Validity of the Morningness-Eveningness Scale for Children among Spanish adolescents. *Chronobiol Int*, 24(3), 435-447. doi:10.1080/07420520701420659
- Diaz-Morales, J. F., & Gutierrez Sorroche, M. (2008). Morningness-eveningness in adolescents. *Span J Psychol*, 11(1), 201-206.
- DuPaul, G. J. (1991). Parent and Teacher Ratings of ADHD Symptoms: Psychometric Properties in a Community-Based Sample. *Journal of Clinical Child Psychology*, 20(3), 245-253. doi:10.1207/s15374424jccp2003_3
- Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z., & Bullmore, E. (2008). Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 8, 51. doi:10.1186/1471-244x-8-51

- Farre-Riba, A., & Narbona, J. (1997). [Conners' rating scales in the assessment of attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD). A new validation and factor analysis in Spanish children]. *Rev Neurol*, 25(138), 200-204.
- Ferrin, M., Moreno-Granados, J. M., Salcedo-Marin, M. D., Ruiz-Veguilla, M., Perez-Ayala, V., & Taylor, E. (2014). Evaluation of a psychoeducation programme for parents of children and adolescents with ADHD: immediate and long-term effects using a blind randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23(8), 637-647. doi:10.1007/s00787-013-0494-7
- Fischer, M., Barkley, R. A., Edelbrock, C. S., & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic, attentional, and neuropsychological status. *J Consult Clin Psychol*, 58(5), 580-588.
- Gaspar-Barba, E., Calati, R., Cruz-Fuentes, C. S., Ontiveros-Urbe, M. P., Natale, V., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2009). Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord*, 119(1-3), 100-106. doi:10.1016/j.jad.2009.02.021
- Hagenauer, M. H., Perryman, J. I., Lee, T. M., & Carskadon, M. A. (2009). Adolescent Changes in the Homeostatic and Circadian Regulation of Sleep. *Developmental Neuroscience*, 31(4), 276-284.
- Hong, M., Kwack, Y. S., Joung, Y. S., Lee, S. I., Kim, B., Sohn, S. H., . . . Bahn, G. H. (2014). Nationwide rate of attention-deficit hyperactivity disorder diagnosis and pharmacotherapy in Korea in 2008-2011. *Asia Pac Psychiatry*, 6(4), 379-385. doi:10.1111/appy.12154
- Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children - -- United States, 2003 and 2007. (2010). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59(44), 1439-1443.
- Jensen, P. S., Arnold, L. E., Swanson, J. M., Vitiello, B., Abikoff, H. B., Greenhill, L. L., . . . Hur, K. (2007). 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(8), 989-1002. doi:10.1097/CHI.0b013e3180686d48
- Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Swanson, J. M., Greenhill, L. L., Conners, C. K., Arnold, L. E., . . . Wigal, T. (2001). Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*, 22(1), 60-73.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., . . . Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the

- National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163(4), 716-723. doi:10.1176/ajp.2006.163.4.716
- Klora, M., Zeidler, J., Linder, R., Verheyen, F., & von der Schulenburg, J. M. (2015). Costs and treatment patterns of incident ADHD patients - a comparative analysis before and after the initial diagnosis. *Health Econ Rev*, 5(1), 40. doi:10.1186/s13561-015-0078-y
- Lahey, B. B., Pelham, W. E., Loney, J., Lee, S. S., & Willcutt, E. (2005). Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Arch Gen Psychiatry*, 62(8), 896-902. doi:10.1001/archpsyc.62.8.896
- Lahey, B. B., Schaughency, E. A., Strauss, C. C., & Frame, C. L. (1984). Are attention deficit disorders with and without hyperactivity similar or dissimilar disorders? *J Am Acad Child Psychiatry*, 23(3), 302-309.
- Liddle, E. B., Hollis, C., Batty, M. J., Groom, M. J., Totman, J. J., Liotti, M., . . . Liddle, P. F. (2011). Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry*, 52(7), 761-771. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02333.x
- Lifford, K. J., Harold, G. T., & Thapar, A. (2009). Parent-child hostility and child ADHD symptoms: a genetically sensitive and longitudinal analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(12), 1468-1476. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02107.x
- Lopez-Minguez, J., Ordonana, J. R., Sanchez-Romera, J. F., Madrid, J. A., & Garaulet, M. (2015). Circadian system heritability as assessed by wrist temperature: a twin study. *Chronobiol Int*, 32(1), 71-80. doi:10.3109/07420528.2014.955186
- Marco, R., Miranda, A., Schlotz, W., Melia, A., Mulligan, A., Muller, U., . . . Sonuga-Barke, E. J. (2009). Delay and reward choice in ADHD: an experimental test of the role of delay aversion. *Neuropsychology*, 23(3), 367-380. doi:10.1037/a0014914
- Mooney, M. A., McWeeney, S. K., Faraone, S., Hinney, A., Hebebrand, J., Nigg, J. T., & Wilmot, B. (2016). Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: An ensemble approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. doi:10.1002/ajmg.b.32446
- Oades, R. D., Lasky-Su, J., Christiansen, H., Faraone, S. V., Sonuga-Barke, E. J., Banaschewski, T., . . . Asherson, P. (2008). The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis. *Behav Brain Funct*, 4, 48. doi:10.1186/1744-9081-4-48

- Oades, R. D., Sadile, A. G., Sagvolden, T., Viggiano, D., Zuddas, A., Devoto, P., . . . Russell, V. A. (2005). The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Dev Sci*, 8(2), 122-131. doi:10.1111/j.1467-7687.2005.00399.x
- Plessen, K. J., Bansal, R., Zhu, H., Whiteman, R., Amat, J., Quackenbush, G. A., . . . Peterson, B. S. (2006). Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(7), 795-807. doi:10.1001/archpsyc.63.7.795
- Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A., & Rohde, L. A. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, 56(3), 345-365. doi:10.1111/jcpp.12381
- Randler, C. (2011). Age and gender differences in morningness-eveningness during adolescence. *J Genet Psychol*, 172(3), 302-308. doi:10.1080/00221325.2010.535225
- Rinsky, J. R., & Hinshaw, S. P. (2011). Linkages between childhood executive functioning and adolescent social functioning and psychopathology in girls with ADHD. *Child Neuropsychol*, 17(4), 368-390. doi:10.1080/09297049.2010.544649
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., & Merrow, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology*, 14(24), R1038-R1039. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2004.11.039>
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., Toone, B., & Taylor, E. (2005). Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry*, 162(6), 1067-1075. doi:10.1176/appi.ajp.162.6.1067
- Russo, P. M., Bruni, O., Lucidi, F., Ferri, R., & Violani, C. (2007). Sleep habits and circadian preference in Italian children and adolescents. *Journal of Sleep Research*, 16(2), 163-169. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00584.x
- Rutter, M. (1970). Psychological development--predictions from infancy. *J Child Psychol Psychiatry*, 11(1), 49-62.
- Rutter, M. L. (1970). Psycho-social disorders in childhood, and their outcome in adult life. *J R Coll Physicians Lond*, 4(3), 211-218.
- Shaw, P., Gilliam, M., Liverpool, M., Weddle, C., Malek, M., Sharp, W., . . . Giedd, J. (2011). Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 168(2), 143-151. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10030385

- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Greenstein, D., de Rossi, P., & Sharp, W. (2013). Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 74(8), 599-606. doi:10.1016/j.biopsych.2013.04.007
- Smith, A. P. (1992). Effects of time of day, introversion and neuroticism on selectivity in memory and attention. *Percept Mot Skills*, 74(3 Pt 1), 851-860. doi:10.2466/pms.1992.74.3.851
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 54(1), 3-16. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61(12), 1361-1369. doi:10.1016/j.biopsych.2006.06.011
- Weiss, B. (2012). Synthetic food colors and neurobehavioral hazards: the view from environmental health research. *Environ Health Perspect*, 120(1), 1-5. doi:10.1289/ehp.1103827
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1336-1346. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.006
- Williams, L. M., Tsang, T. W., Clarke, S., & Kohn, M. (2010). An 'integrative neuroscience' perspective on ADHD: linking cognition, emotion, brain and genetic measures with implications for clinical support. *Expert Rev Neurother*, 10(10), 1607-1621. doi:10.1586/ern.10.140
- Wittman, F. D. (2007). Community control of alcohol and drug risk environments: the California experience. *Subst Use Misuse*, 42(12-13), 1835-1849. doi:10.1080/10826080701532833