



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Asociación de polimorfismos SNPs del gen DGKH y caracterización neuropsicológica en escolares con TDAH con trastorno de ansiedad

Ángela María Polanco Barreto

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá D.C., Colombia
2013

Asociación de polimorfismos SNPs del gen DGKH y caracterización neuropsicológica en escolares con TDAH con trastorno de ansiedad

Ángela María Polanco Barreto

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Neurociencias

Director:

MD. Rafael Vásquez

Codirector:

MD. MSc. Humberto Arboleda Granados

Línea de Investigación:

Neurodesarrollo

Grupo de Investigación:

Grupo de Neurociencias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias

Bogotá D.C., Colombia

2013

Esta investigación ha sido inspirada en mis hijos, quienes han sido el corazón y el motivo de cada uno de mis actos y luchas para un mundo mejor.

En mi madre quien ha sido el motor del cumplimiento de cada uno de mis sueños.

En mi esposo quien ha sido paciente, comprensivo y solidario con cada uno de los retos.

En mis hermanos quienes también han sido ejemplo de inteligencia y disciplina.

En mis niños (pacientes) quienes día a día me inspiran para desarrollar mejor mi trabajo.

Y en Dios porque me ha permitido a través de la misma vida cumplir.

A todos ellos. ¡Gracias, Los amo!

Resumen

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los desórdenes psiquiátricos que con más frecuencia se observan en la infancia. Su principal sintomatología es la alteración en el proceso de atención y con cierta frecuencia se acompaña de impulsividad e hiperactividad. Es de etiología multifactorial, pudiendo ser causado por factores genéticos, ambientales, pre y perinatales y psicosociales. Igualmente, se ha reconocido que el 60% de los casos tienen comorbilidad con otros trastornos como: dificultades del aprendizaje, trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, tics, trastorno obsesivo-compulsivo, problemas de control de la ira y dificultades comportamentales, entre otros.

Se ha descrito la presencia de polimorfismos del gen DGKH (Diacilglicerol Quinasa Eta) en trastornos afectivos como trastornos bipolar y unipolar; trastornos mentales como la esquizofrenia y en una última investigación se detectó la presencia de SNPs (polimorfismo de nucleótido simple) con una importante asociación al TDAH en población europea. Se consideró relevante buscar la asociación de estos marcadores en la población escolar colombiana diagnosticada con este mismo trastorno para detectar posibles relaciones con dichas variantes genéticas en la presencia o ausencia del trastorno en cuestión.

Se propuso como objetivo: Analizar asociación de dos polimorfismos - SNPs (rs1170169 y rs9525580) del gen DGKH, y la caracterización neuropsicológica del TDAH en comorbilidad con Trastorno de Ansiedad, en una muestra de niños, niñas y adolescentes escolarizados de nacionalidad colombiana. Para ello se seleccionaron 30 casos diagnosticados con TDAH con ansiedad, 29 TDAH sin la comorbilidad y 33 controles. Se siguió un modelo metodológico con finalidad teórica, construido a partir de un proceso exploratorio, descriptivo y de asociación genética.

Los resultados en este estudio mostraron que en la evaluación neuropsicológica de los niños que fueron diagnosticados con el trastorno y que presentaron comorbilidad tienen diferencias significativas respecto al grupo que no presentó la comorbilidad y el grupo control. El primer grupo se caracterizó por presentar un bajo rendimiento a nivel global mucho mayor que el grupo que presenta TDAH sin comorbilidad.

Por otro lado, se evidenció una asociación significativa del SNP rs1170169 como protector para el trastorno entre el grupo control con el TDAH con y sin la comorbilidad. Para la primera asociación (TDAH con ansiedad – controles) se obtuvo un “p” de 0.004073 y un “OR” de 0,35 y para la segunda asociación (TDAH sin ansiedad – controles) un “p” de 0.01097 con un “OR” de 0,39. Igualmente, se encontró la asociación de los niños con TDAH con o sin la comorbilidad comparado con el grupo control, se identificó un “p” de 0.00147 con un “OR” de 0,3689. Una asociación de riesgo del SNP 9525580 con el grupo de TDAH sin comorbilidad con un “p” de 0.01453 y un “OR” de 2,5. Finalmente, se identificó que las alteraciones en el aprendizaje es un fenotipo del TDAH con comorbilidad.

Palabras Clave: Trastorno de Déficit de Atención – Trastorno de Ansiedad - Caracterización Neuropsicológica - Polimorfismos - Gen DGKH – Endofenotipo - Lenguaje.

Abstract

The attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the psychiatric disorders most frequently observed in childhood. Its main symptomatology is the alteration in the attention process and with certain frequency may be accompanied by impulsiveness and hyperactivity. It has a multifactorial etiology, including genetic, environmental, pre and perinatal and psychosocial factors. Also, it has been acknowledged that 60% of the cases have comorbidity with other disorders such as: learning disabilities, anxiety disorders, mood disorders, tics, obsessive-compulsive disorder, anger management and behavioral problems, among others.

The presence of polymorphisms of the DGKH (dicacylglycerol kinase eta) gene has been described in affective disorders such as bipolar and unipolar disorders; mental disorders such as schizophrenia and in a recent study the presence of SNPs (single-nucleotide polymorphisms) with an important association to ADHD in European population was detected. It was considered relevant to search for the association of these markers in the Colombian school population diagnosed with the same disorder to detect possible relationships with said genetic variants in the presence or absence of the mentioned disorder.

The proposed goal was: to associate two polymorphisms- SNPs (rs 1170169 and rs9525580) of the DGKH gene and the neuropsychological characterization of ADHD in comorbidity with the Anxiety Disorder, in a sample of school Colombian boys, girls and teenagers. For that, 30 cases diagnosed ADHD with anxiety, 29 ADHD without comorbidity and 33 controls were selected. A methodological model with a theoretical purpose was followed, built from a exploratory, descriptive and genetic association process.

The results of this study showed that the neuropsychological assessment of the children diagnosed with the disorder and with comorbidity, have significant differences compared to the group that did not have comorbidity and the control group. The first group was characterized by having lower performance on the global level than the group of ADHD without comorbidity.

On the other hand, a significant association of the SNP rs1170169 as protecting factor from the disorder between the control group with ADHD with and without comorbidity was evidenced. For the first association (ADHD with anxiety- controls) a p-value of 0.004073 and an OR of 0.35 were obtained and for the second association (ADHD without anxiety- controls) p-value of 0.01097 with an OR of 0.39 was obtained. Likewise, the general association of children with ADHD with or without comorbidity and the control group was made, identifying a p-value of 0.00147 with an OR of 0.3689. An association of risk of the SNP 9525580 between the control group and the ADHD without comorbidity with a p value of 0.01453 and an OR of 2.5. Finally, an identified thought alteration in learning is a comorbid ADHD phenotype.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder – Anxiety Disorder – Neuropsychological Characterization - Polymorphisms – DGKH gene – Endophenotype - Language.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de tablas	XIII
Lista de diagramas	XVI
Lista de gráficas	XVII
Justificación	1
Planteamiento del problema	3
1. Marco teórico	5
1.1 Trastorno déficit atencional con o sin hiperactividad	5
1.2 Fisiopatología del TDAH	11
1.3 Antecedentes genéticos del TDAH	13
1.4 DGKH (Diacilglicerol Quinasa Eta).....	15
1.4.1 Antecedentes	15
1.4.2 Características del gen DGKH	16
1.4.3 El DGKH y los trastornos psiquiátricos	16
1.4.4 Procesamiento de DGKH y una vía de señalización prefrontal.....	17
1.4.5 Los SNPs del DGKH	18
1.5 Neuropsicología del TDAH	19
2. Objetivos	23
2.1 Objetivo general.....	23
2.2 Objetivos específicos	23
3. Metodología	25
3.1 Determinación de la muestra	25
3.2 Participantes	26
3.2.1 Criterios de inclusión	26
3.2.2 Criterios de exclusión	27
3.3 Procedimiento.....	27
3.3.1 Caracterización neuropsicológica	27
3.3.2 Análisis genéticos	29
3.4 Estadística	32
3.4.1 Análisis estadísticos	32
3.4.2 Frecuencias alélicas y genotípicas	32
3.4.3 Equilibrio de Hardy Weinberg (HWE)	32

3.4.4	Test de asociación.....	33
3.5	Consideraciones éticas	33
3.6	Propiedad intelectual.....	34
4.	Resultados	35
4.1	Análisis sociodemográficos	35
4.2	Análisis de condición diagnóstico y condición actual	42
4.3	Análisis de antecedentes biológicos.....	43
4.4	Análisis a nivel salud y antecedentes psiquiátricos.....	48
4.5	Análisis de resultados de los antecedentes escolares.....	53
4.6	Análisis de pautas de crianza	56
4.7	Análisis neuropsicológico	63
4.8	Análisis genético	69
4.9	Equilibrio de Hardy - Weinberg.....	75
4.10	Análisis de asociación	76
4.11	Asociación genética con los resultados neuropsicológicos.....	78
5.	Discusión.....	79
5.1	Análisis de antecedentes.....	79
5.2	Caracterización neuropsicológica.....	88
5.3	Asociación genética	94
6.	Conclusiones y perspectivas.....	99
6.1	Conclusiones.....	99
6.2	Perspectivas.....	100
A.	Anexo: Consentimiento informado.....	101
B.	Anexo: Asentimiento informado para niños	107
C.	Anexo: Cuestionario para padres	111
D.	Anexo: Inventario de ansiedad (STAIC)	117
E.	Anexo: Inventario de ansiedad (SCARED)	119
F.	Anexo: Listado de síntomas pediátricos (ACHENBACH).....	123
	Bibliografía	129

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1: Antecedentes históricos del TDAH.....	6
Tabla 1-2: Criterios de diagnóstico del TDAH según DSM IV TR.	7
Tabla 1-3: Criterios de diagnóstico del TDAH según CIE 10.	8
Tabla 1-4: Clasificación de trastornos de ansiedad.	10
Tabla 1-5: Estudio de asociación de los SNPs a adultos con T. Afectivos y TDAH.	18
Tabla 1-6: Frecuencia del genotipo y alélica del SNP rs1170169.....	19
Tabla 1-7: Frecuencia del genotipo y alélica del SNP rs9525580.....	19
Tabla 3-1: Clasificación del grupo ideal de la muestra.	25
Tabla 3-2: Clasificación del grupo de estudio.....	26
Tabla 3-3: Clasificación de procesos cognoscitivos y pruebas neuropsicológicas.....	28
Tabla 3-4: Diseño de Primers.....	30
Tabla 3-5: SNP rs1170169 Fowards 1 y 2.....	30
Tabla 3-6: SNP rs9525580 Fowards 1 y 2.....	31
Tabla 4-1: Muestra poblacional.	35
Tabla 4-2: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer de la muestra poblacional.....	35
Tabla 4-3: Edad de los participantes.	36
Tabla 4-4: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer de la población diagnóstico.	38
Tabla 4-5: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer nivel educativo de las madres.	39
Tabla 4-6: Pruebas estadísticas (Chi) ² y V-Cramer nivel educativo de los padres.....	40
Tabla 4-7: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer cuando vive con sus dos padres.	42
Tabla 4-8: Análisis de condición diagnóstico y condición actual.	42
Tabla 4-9: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer para embarazo deseado.....	43
Tabla 4-10: Análisis de casos asociados a la ingesta de medicamentos.	44
Tabla 4-11: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer para término del parto.....	45
Tabla 4-12: Prueba estadística (Chi) ² para post-alimentación.	48
Tabla 4-13: Análisis de casos con problemas respiratorios (Rinitis).	49
Tabla 4-14: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer para término del parto.....	49
Tabla 4-15: Análisis de casos cuando el menor duerme solo en su propia cama.	51
Tabla 4-16: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer cuando duerme solo en su cama.	51
Tabla 4-17: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer Tiempo de sueño.	53
Tabla 4-18: Análisis de casos con dificultad en el aprendizaje.....	53
Tabla 4-19: Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer Dificultad en el Aprendizaje.....	54
Tabla 4-20: Sistema de castigo más frecuente por parte del padre.	56
Tabla 4-21: Análisis de casos padres que dedican 15 min diarios para compartir.	57

Tabla 4-22:	Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer Tiempo de 15 min para compartir.....	58
Tabla 4-23:	Coherencia de los padres en la aplicación de normas.....	58
Tabla 4-24:	Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer Coherencia de Normas.....	59
Tabla 4-25:	Análisis de casos para trabajo en equipo en el proceso de crianza.....	59
Tabla 4-26:	Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer Trabajo en Equipo.	60
Tabla 4-27:	Análisis de casos adultos responsables que se ofuscan fácilmente.	60
Tabla 4-28:	Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer cuando los adultos se ofuscan.	61
Tabla 4-29:	Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer Tiempo de Televisión.	62
Tabla 4-29:	Pruebas estadísticas (Chi) ² y Fischer para Rutinas en casa.....	62
Tabla 4-31:	Test de matrices progresivas de Raven.	63
Tabla 4-32:	Media y desviación estándar de las subpruebas ENI.	64
Tabla 4-33:	Aplicación de la prueba “Torre de Londres”.....	66
Tabla 4-34:	Prueba estadística (Chi) ² de la prueba “Torre de Londres”.....	66
Tabla 4-35:	Prueba estadística “T” por diferencias.	68
Tabla 4-36:	Distribución de los alelos en los dos SNPs del gen DGKH.	69
Tabla 4-37:	Distribución de los genotipos en los dos SNPs del gen DGKH.	70
Tabla 4-38:	Comparación de la frecuencia alélica y genotípica con otras poblaciones.....	71
Tabla 4-39:	Comparación de la frecuencia alélica y genotípica con solo el grupo de casos (TDAH con Ansiedad) con otras poblaciones.....	72
Tabla 4-40:	Comparación de la frecuencia alélica y genotípica con solo el grupo control con otras poblaciones.....	73
Tabla 4-41:	Comparación de la frecuencia alélica y genotípica con solo el grupo de TDAH sin la comorbilidad con otras poblaciones.	74
Tabla 4-42:	Equilibrio de Hardy – Weinberg para el grupo control y TDAH con la comorbilidad.	75
Tabla 4-43:	Equilibrio de Hardy – Weinberg para el grupo control y TDAH sin la comorbilidad.	76
Tabla 4-44:	Primer análisis de asociación – Control versus TDAH en general.	76
Tabla 4-45:	Segundo análisis de asociación – Control versus Comorbilidad.....	77
Tabla 4-46:	Tercer análisis de asociación – Control versus TDAH sin la comorbilidad.	77
Tabla 4-47:	Asociación genética con los resultados neuropsicológicos.....	78

Lista de diagramas

	Pág.
Diagrama 1-1: Circuitos en área prefrontal.....	12
Diagrama 1-2: Ruta de la función de DGKH.....	16
Diagrama 1-3: Evidencia de la ubicación del gen DGKH en el cromosoma 13 (50).	16
Diagrama 1-4: Vía de señalización de DGKH para trastornos mentales.....	17
Diagrama 3-1: Aplicación – Caracterización del TDAH en comorbilidad con trastorno de ansiedad.	28
Diagrama 3-2: Foto del gel de agarosa de las muestras.	31
Diagrama 5-1: Antecedentes de riesgo estadísticamente significativos.....	87
Diagrama 5-2: Asociaciones estadísticamente significativas de las pruebas neuropsicológicas a los grupos de estudio.....	89
Diagrama 5-3: Proceso de regulación del comportamiento.	91
Diagrama 5-4: Pirámide de procesos cognoscitivos.	93

Lista de gráficas

	Pág.
Gráfica 4-1. Diagnóstico versus Género y Estrato.....	36
Gráfica 4-2. Diagnóstico versus Tipo de Institución.....	37
Gráfica 4-3. Diagnóstico versus Curso.....	38
Gráfica 4-4. Diagnóstico versus Nivel Educativo de las Madres.....	39
Gráfica 4-5. Diagnóstico versus Nivel Educativo de los Padres.....	40
Gráfica 4-6. Diagnóstico versus Estado Civil de los Padres.....	41
Gráfica 4-7. Diagnóstico Versus Con Quién Vive el Menor.....	41
Gráfica 4-8. Diagnóstico versus Embarazo Deseado.....	43
Gráfica 4-9. Diagnóstico versus Término del Parto.....	45
Gráfica 4-10. Diagnóstico versus Talla al Nacer.....	46
Gráfica 4-11. Diagnóstico versus Peso al Nacer.....	47
Gráfica 4-12. Diagnóstico versus Post-Alimentación.....	47
Gráfica 4-13. Diagnóstico versus Problemas Respiratorios (Rinitis).....	48
Gráfica 4-14. Diagnóstico versus Antecedentes Psiquiátricos y Neurológicos.....	50
Gráfica 4-15. Diagnóstico versus Tipo de Antecedentes.....	50
Gráfica 4-16. Diagnóstico versus Tiempo de Sueño Total.....	52
Gráfica 4-17. Diagnóstico versus Tiempo de Sueño Clasificado.....	52
Gráfica 4-18. Diagnóstico versus Inicio de Escolaridad.....	54
Gráfica 4-19. Diagnóstico versus Adaptación Escolar.....	55
Gráfica 4-20. Diagnóstico versus Rendimiento Académico.....	55
Gráfica 4-21. Diagnóstico versus Sistema de Castigo.....	56
Gráfica 4-22. Diagnóstico versus Tiempo de 15 min para compartir con sus hijos.....	57
Gráfica 4-23. Diagnóstico versus Coherencia de Normas.....	58
Gráfica 4-23. Diagnóstico versus Coherencia de Normas.....	59
Gráfica 4-23. Diagnóstico versus Coherencia de Normas.....	60
Gráfica 4-26. Diagnóstico versus Porcentaje de Tiempo para ver Televisión.....	61
Gráfica 4-27. Diagnóstico versus Rutinas en Casa.....	62
Gráfica 4-28. Test de Raven – Intervalo de confianza.....	63
Gráfica 4-29. Cajas de Habilidades.....	65
Gráfica 4-30. Cajas de Flexibilidad Cognoscitiva.....	65
Gráfica 4-31. Diagnóstico versus Test Stroop.....	66
Gráfica 4-30. Gráfica Lineal de Medias de Errores versus Planilla.....	67
Gráfica 4-33. Comparativo de las medias en cada uno de los grupos.....	69

Justificación

Fue en 1902 cuando el Dr. George Still reportó en la revista Lancet a un grupo de 43 niños, en su mayoría varones, con dificultades para focalizar la atención, además de ser muy inquietos, rencorosos y poco preocupados por las consecuencias de sus actos. Clínicamente denominó el trastorno como “Déficit del Control Moral”. En ese entonces, el Doctor Still sugería la existencia de la posibilidad de una susceptibilidad biológica (1, 2); sin embargo, fue un trastorno marcado por las creencias de la época en las cuales se atribuía a problemas de crianza y la intervención que se daba a través del castigo físico. Desde entonces hasta hoy se han dado pasos agigantados por tratar de comprenderlo, más cuando es un trastorno que va en aumento poblacional.

En la actualidad es preocupante la prevalencia del TDAH. De acuerdo al “*Diagnostic and Statistical Manual*” (DSM IV –TR), la prevalencia oscila entre el 3% y el 5% de la población infantil en la sociedad norteamericana (3). Según los últimos estudios, en Colombia la prevalencia es mayor, ya que está afectando alrededor del 16% de la población general, con probabilidad de ir en aumento pues se ha confirmado que existen factores de riesgo como la extrema pobreza, la desintegración familiar, la violencia y la baja cobertura en servicios, entre otros, que pueden generar un incremento en la prevalencia de esta problemática que es el motivo de consulta más frecuente en materia de salud mental infantil (4, 5, 6, 59). De acuerdo al censo colombiano realizado en el año 2005, la población menor de 19 años de edad es de 16.677.574, considerada más o menos el 40% de la población general, siendo en la actualidad un poco más por el proceso de aumento poblacional anual (7). Se está hablando de una problemática que requiere ser urgentemente intervenida, pues si se desglosa ese 16% de población con probabilidad de desarrollar este trastorno es según las proyecciones de 2.668.412 menores de 19 años. No existen datos estadísticos en Colombia sobre el TDAH en comorbilidad con el Trastorno de Ansiedad; sin embargo, de acuerdo a investigaciones internacionales, se calcula que la comorbilidad con este trastorno es de más o menos un 47% del total de la población afectada con TDAH (8); es decir, si se hace hipotéticamente

el cálculo con la población colombiana, se estaría hablando de un total de 1.254.153 pacientes. El que un menor desarrolle este trastorno, genera un impacto en la sociedad significativo en términos de inversión económica, alteración en la funcionalidad familiar, escolar y social e igualmente si no se trata lo predispone a desarrollar otras condiciones de índole psiquiátrica y social más tarde en sus vida; es decir en estos momentos se ha convertido en un problema de salud pública para la población infantil en Colombia (9, 59). El trastorno en la adultez frecuentemente se acompaña de abuso de sustancias psicoactivas, trastornos afectivos y de personalidad, entre otros, convirtiendo al paciente en un riesgo para sí mismo y para la sociedad (10). La importancia de poder desarrollar este estudio, es seguir aportando nuevos conocimientos para el abordaje de esta problemática a partir de la construcción de un perfil funcional ajustable al contexto colombiano con criterios claros que se acerquen más a comprender este trastorno en cuanto a sus características clínicas, sociales y genéticas y a sus posibles soluciones, entre ellas la generación de propuestas de intervención tanto a nivel individual como grupal.

El Grupo de Investigación en Neurociencias de la Universidad Nacional también se ha preocupado por abrir un espacio a esta problemática y como tal ha creado una línea de investigación en la cual han avanzado en la realización de estudios clínicos y genéticos en TDAH, en los cuales han abordado la asociación de polimorfismos funcionales en genes candidatos y se ha avanzado en protocolizar procedimientos de genes como COMT, 5-HTT, DRD4 Y DAT. A nivel clínico se ha desarrollado una caracterización neuropsicológica del trastorno en general. El grupo sigue comprometido en fortalecer esta línea de investigación y espera continuar profundizando en la temática (56).

Planteamiento del problema

El TDAH en el 60% de sus casos tiene una comorbilidad, que como se mencionó anteriormente, con trastornos afectivos, comportamentales y de ansiedad entre otros, generando mayor complejidad en cuanto a la pertinencia en el diagnóstico y por ende a los tratamientos farmacéutico y terapéutico que pueden no llegar a ser tan efectivos como lo han demostrado varias investigaciones hasta el momento (8, 11). Hoy se entiende que una de las mejores formas de estudiar la genética de un trastorno como el TDAH es centrándose en cada una de las distintas subcategorías y con una caracterización neuropsicológica específica, ya que así se podrá precisar el impacto de los genes y su susceptibilidad favoreciendo el diagnóstico diferencial entre ellas (11). Esta postura metodológica también ayudaría a esclarecer mejor la definición de un endofenotipo, en este caso el del TDAH en comorbilidad con el Trastorno de Ansiedad.

En los últimos avances investigativos del gen DGKH se ha identificado la presencia de ciertos SNPs del gen en algunos trastornos psiquiátricos como el trastorno afectivo bipolar y la esquizofrenia. En una reciente investigación también se encontró una asociación importante al TDAH; para este último caso se realizó un estudio en una muestra de 530 personas diagnosticadas con TDAH y un grupo control de 630 sujetos. El valor "P" de asociación se encontró una asociación estadísticamente significativa en 2 SNPs, los cuales serán utilizados en esta investigación. Estos son rs1170169 donde el "P" –valor nominal– fue de 0.046 y rs9525580, con un "P" –valor nominal– de 0.001 (12, 13, 42). Estas investigaciones se han realizado en población adulta. Para el presente estudio se consideró relevante hacer la asociación de estos polimorfismos e identificar si en la población escolar colombiana diagnosticada con estos mismos trastornos se puede observar asociación significativa del genotipo en comorbilidad con ansiedad. Igualmente se cree que este trastorno también puede llegar a conducir a una depresión como se mencionó anteriormente. Es importante resaltar que estos mismos SNPs tuvieron una alta asociación con trastornos afectivos como el depresivo y el bipolar (13, 52).

La incidencia del trastorno es alta como se evidenció anteriormente, los programas de intervención son casi nulos, abordándolos sobretodo de forma individual y generando un desbalance en la solución a la problemática. Se espera aportar un avance importante en cuanto a la comprensión del trastorno desde una de sus perspectivas teniendo como contexto a la población colombiana. Se busca que con los resultados se puedan aportar nuevas luces en procesos de intervención brindando pertinencia a los tratamientos terapéuticos individuales, grupales y/o comunitarios (7, 8).

1. Marco teórico

1.1 Trastorno déficit atencional con o sin hiperactividad

El primer diagnóstico reconocido fue en 1902, cuando el Dr. George Still reportó en la revista *“Lancet”* a un grupo de 43 niños, en su mayoría varones, con dificultades para focalizar la atención, además de ser muy inquietos, apasionados, rencorosos y poco preocupados por las consecuencias de sus actos, catalogándolos como portadores de un defecto mórbido al cual clínicamente lo llamó “Déficit del Control Moral”. En ese entonces el Doctor Still sugería la existencia de la posibilidad de una susceptibilidad biológica subyacente a esta corrupción moral; sin embargo, fue un trastorno marcado por las creencias de la época, donde se atribuía a problemas de crianza y la intervención se daba a través del castigo físico (1, 6). Anterior a este diagnóstico, al parecer ya se acuñaban más términos a este cuadro de sintomatología, uno de ellos es por el médico psiquiatra, escritor e ilustrador de cuento Heinrich Hoffman, quien escribió un libro con ilustraciones de su propia mano, *“Struwwelpeter”*, para dar a entender que el Sr. Hoffman ya identificaba en el siglo XIX al TDAH. De ahí en adelante otros autores les dieron al cuadro de síntomas diferentes nombres. La tabla 1-1 mostrará cómo se ha conocido este trastorno hasta hoy (14, 15).

El TDAH, es el trastorno neuroconductual con mayor incidencia de diagnóstico en la infancia, generando una elevada consulta tanto médica como psicológica. Su sintomatología es motivo de remisión especialmente por los docentes y padres. Es un síndrome complejo y heterogéneo, la etiología es conocida y multifactorial donde sus posibles causas pueden ser dadas por factores genéticos poligénicos como con otros componentes pre, perinatales y psicosociales (16, 17).

Tabla 1-1: Antecedentes históricos del TDAH.

Término	Año	Autor
Felipe el niño del mantel	1863	Heinrich Hoffman
Niños lábiles del comportamiento	1901	J. Dendor
Defecto patológico en control moral	1902	George Still
Niños nerviosos, indisciplinados en constante actividad y disatentos	1917	R. Lafar
Trastorno Orgánico	1922	Heinrich Hoffman
Disfunción Cerebral Mínima	1962	Clements y Peters
Daño Cerebral Mínimo	1963	Mackeith
Síndrome Hiperquinético de la Infancia	1965	OMS – CIE 10
Trastorno por déficit atencional e hiperactividad (TDAH)	1980	Asociación Psiquiátrica Americana

Es desde 1970 que la Asociación Americana de Psiquiatría en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM por sus siglas en inglés), actualmente en su quinta edición (DSM IV TR), así como la OMS (Organización Mundial de la Salud) en su décima revisión, modifican el término “Disfunción Cerebral Mínima” por el de “Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad” (DSM –IV –TR) o el de “Trastornos Hiperquinéticos” (CIE10) (3, 18). Desde entonces estos criterios son los que se toman en cuenta para diagnosticar. Las tablas 1-2 y 1-3 evidenciarán más específicamente los criterios para el diagnóstico.

Para el diagnóstico debe existir la presencia de síntomas de inatención (al menos seis) o de hiperactividad/impulsividad (al menos seis), iniciar antes de los siete años de edad y mínimo por seis meses. Es fundamental la presencia adicional de un impedimento funcional, además de la sintomatología en dos o más ambientes diferentes (17).

Tabla 1-2: Criterios de diagnóstico del TDAH según DSM IV TR.

DSM IV- TR Trastornos por Déficit de Atención e Hiperactividad
<p>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:</p> <p>Falta de atención:</p> <p>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.</p> <p>b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.</p> <p>c) A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.</p> <p>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)</p> <p>e) A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.</p> <p>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)</p> <p>g) A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)</p> <p>h) A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.</p> <p>i) A menudo es descuidado en las actividades diarias.</p> <p>2. Seis (o más) de los siguientes síntomas de <i>hiperactividad-impulsividad</i> han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa y poco lógica en relación con el nivel de desarrollo:</p> <p>Hiperactividad:</p> <p>a) A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.</p> <p>b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.</p> <p>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).</p> <p>d) A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.</p> <p>e) A menudo "está ocupado" o suele actuar como si "estuviera impulsado por un motor".</p> <p>f) A menudo habla en exceso.</p> <p>Impulsividad:</p> <p>(g) A menudo emite bruscamente las respuestas antes de haber sido terminadas las preguntas.</p> <p>(h) A menudo tiene dificultades para esperar su turno.</p> <p>(i) A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ejemplo se entromete en conversaciones o juegos).</p> <p>B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.</p> <p>C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela y en casa)</p> <p>D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo del funcionamiento social, académico o laboral.</p> <p>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>

Tabla 1-3: Criterios de diagnóstico del TDAH según CIE 10.

CIE 10 Trastorno Hiperactivo
<p>Déficit de atención:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades. 2. Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego. 3. A menudo aparenta no escuchar lo que se le dice. 4. Imposibilidad persistente para complementar las tareas escolares asignadas u otras misiones. 5. Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades. 6. A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como los deberes escolares que requieran un esfuerzo mental mantenido. 7. A menudo pierde objetos necesarios para unas tareas o actividades, tales como material escolar, libros, etc. 8. Fácilmente se distrae ante estímulos externos. 9. Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias. <p>Hiperactividad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies o removiéndose en su asiento. 2. Abandona el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado. 3. A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas. 4. Inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas. 5. Persistentemente exhibe un patrón de actividad excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social. <p>Impulsividad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas. 2. A menudo es incapaz de guardar turno en las colas o en otras situaciones en grupo. 3. A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros 4. Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las situaciones sociales. <p>El inicio del trastorno no es posterior a los siete años. Los criterios deben cumplirse en más de una situación. Los síntomas de hiperactividad, déficit de atención e impulsividad ocasionan malestar clínicamente significativo o una alteración en el rendimiento social, académico o laboral. No cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo, episodio maniaco, episodio depresivo o trastorno de ansiedad.</p>

Su etiología es compleja y multifactorial. Se ha asociado a inadecuados cuidados en la etapa pre y perinatal, donde posiblemente se ha dado el consumo de sustancias psicoactivas, estrés, preclampsia, amenazas de aborto, diabetes gestacional, parto prematuro e hipoxia, entre otros (21, 43). Igualmente se le ha atribuido a modificaciones ambientales, como a procesos alimenticios, específicamente endulzantes artificiales; sin embargo hasta el momento no se ha confirmado (30). También a la exposición de los menores al plomo, y aunque se ha reconocido al metal como un tóxico, se ha encontrado que no todos los niños que han estado expuestos a este metal puedan llegar a desarrollar un cuadro de TDAH (22).

Se reconocen otros factores como la disgregación social, la modificación de dinámicas familiares y la adversidad psicosocial como condiciones que pueden generar alteraciones mentales tanto en adultos como en niños, entre esas posiblemente el desarrollo de un TDAH. En el interior familiar se han reconocido seis posibles circunstancias de riesgo psicosocial: I) discordia marital severa II) baja clase social III) familias amplias IV) criminalidad paterna V) trastornos mentales maternos y VI) integración del menor a hogares sustitutos (23).

La prevalencia del TDAH es alta, pues de acuerdo al DSM IV -TR está entre el 3% al 5% de la población infantil (3). Según los últimos estudios en Colombia, desarrollados en las ciudades de Manizales y Medellín, la prevalencia es mayor, pues está afectando alrededor del 16% de la población general, con probabilidad de ir en aumento, pues se ha confirmado que existen factores de riesgo que se mencionaron anteriormente como son la extrema pobreza, la desintegración familiar, la violencia a nivel de sociedad como intrafamiliar y la baja cobertura en servicios de salud, entre otros, que pueden generar un aumento de esta problemática y al igual que en el resto del mundo, la prevalencia es mayor en niños que en niñas (4, 5, 6, 9).

Hoy en día, parte de hacer un reconocimiento de un buen diagnóstico, no es solamente asegurar que cumpla con los criterios del DSM IV o del CIE 10, es fundamental también analizar si el trastorno viene en comorbilidad con otros trastornos, los cuales se están convirtiendo en ejes fundamentales para hacer procesos investigativos y por supuesto terapéuticos. En estos avances investigativos se ha permitido ver que el 60% de los

casos de TDAH vienen en comorbilidad con otros trastornos ya mencionados anteriormente.

En el estudio realizado en Colombia en población paisa, se encontró asociación del TDAH a otros trastornos como: abuso de alcohol de un 55.6%, disocial en un 50%, oposicional desafiante en un 25.4% y fobia simple en un 25% (4, 5). No hay datos frente al Trastorno de Ansiedad.

En el caso específico que compete a esta investigación, se realizará un análisis del TDAH en comorbilidad con el Trastorno de Ansiedad, donde aproximadamente se ha considerado que tiene una incidencia entre el 40% y el 46% de la población afectada por el TDAH. Específicamente se ha determinado que entre el 20% y el 45% de los niños con TDAH cumple criterios de al menos un tipo de trastorno de ansiedad (8, 17). El más común es el Trastorno de Ansiedad Generalizada y le sigue el Trastorno de Ansiedad por Separación, siendo más frecuente en niñas y un TDAH con predominio inatento (17). Los tipos de diagnósticos en general del trastorno de ansiedad se observan en la Tabla 1-4 (3, 11).

Tabla 1-4: Clasificación de trastornos de ansiedad.

Trastornos de Ansiedad	
1.	Ansiedad de separación
2.	Trastorno de angustia
3.	Agorafobia
4.	Fobias específicas (escolar)
5.	Fobia social
6.	TOC
7.	Trastorno por estrés postraumáticos
8.	Trastorno de estrés agudo
9.	Trastorno de ansiedad generalizada

Los niños que presentan esta comorbilidad (TDAH – Trastorno de Ansiedad) tienen unas características bastantes particulares: Manifiestan una preocupación excesiva por el fracaso y anticipaciones ansiosas por los acontecimientos futuros; son niños que

constantemente se les debe tranquilizar, son más miedosos de lo normal y suelen sufrir de alteraciones psicosomáticas de forma frecuente (cefaleas, molestias abdominales, etc); son más sensibles y suspicaces en las relaciones personales y familiares (28).

Al parecer cuando se evalúan las características diferenciales entre aquellos niños con TDAH sin comorbilidad ansiosa y aquellos que la padecen, se encuentra que estos últimos presentan mayor número de acontecimientos vitales, valías personales bajas, su rendimiento escolar es malo y hay dificultad en su proceso de socialización (11).

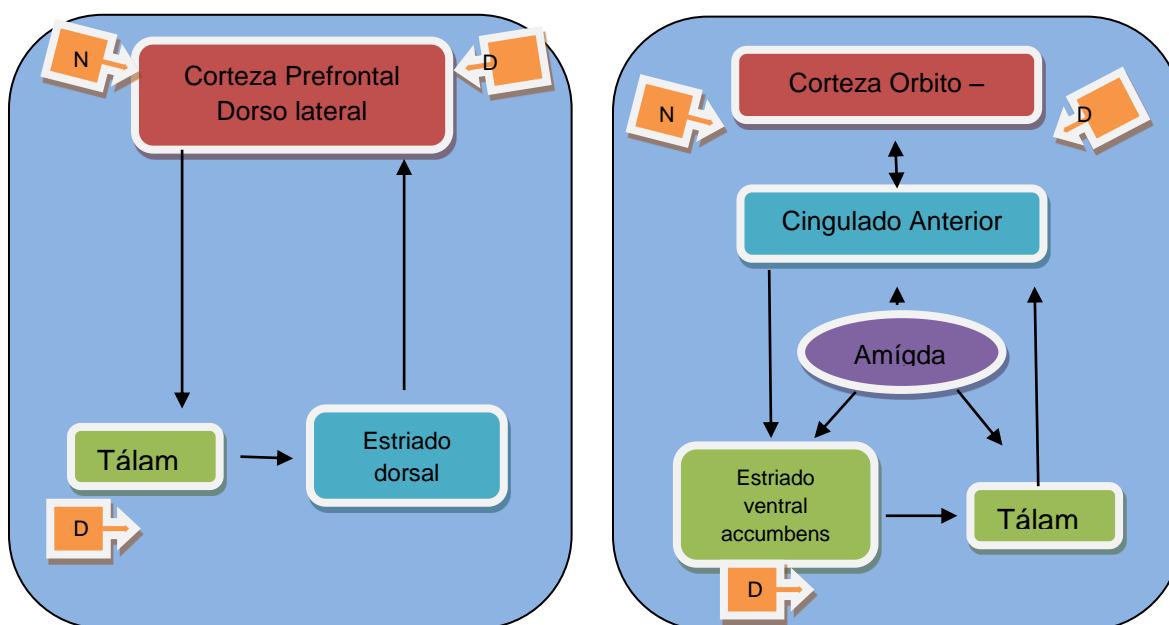
1.2 Fisiopatología del TDAH

Investigaciones que se han realizado hasta el momento sobre la neurofisiología del TDAH, muchas de ellas apoyadas por tecnología de neuroimagen cerebral, han coincidido en la hipótesis de que el TDAH es un síndrome fronto-subcortical, sin embargo hasta el momento no se ha identificado exactamente cómo funciona. También se sabe, por estudios completos de genética y clínicos que hay una amplia probabilidad de que hay alteración en el sistema dopaminérgico y noradrenérgico, neurotransmisores fundamentales para el funcionamiento correcto de la corteza prefrontal, sustentación para implementar como tratamiento farmacológico psicoestimulantes como el metilfenidato que al parecer ha obtenido resultados exitosos especialmente en síntomas como la impulsividad, inatención e hiperactividad (60).

Por otro lado, siendo más específicos, atribuyen a lesiones en la corteza prefrontal la razón por la cual puede generarse el trastorno, ya que se ha identificado que bajo una lesión en esta área se pueden dar los siguientes déficit cognoscitivos: dificultades en el planeamiento, razonamiento, resolución de problemas, formación de conceptos y ordenamiento temporal de los estímulos; trastornos de la atención, aprendizaje asociativo, del proceso de búsqueda de la memoria y del mantenimiento de la información en la memoria de trabajo; alteración en algunas habilidades motoras, generación de imágenes, manipulación de las propiedad espaciales de un estímulo, metacognición y cognición social, muchos de ellos son alteraciones encontradas en personas con TDAH (61).

Igualmente, se ha propuesto que puede deberse a disfuncionalidad en circuitos ya definidos e identificados a nivel prefrontal. Por un lado se menciona al circuito prefrontal dorsolateral que puede generar alteración en la capacidad de organización, planificación, con la memoria de trabajo. También está el de la corteza prefrontal orbital la cual puede generar desinhibición social y trastorno de control de impulsos. En el Diagrama 1-1 se muestra como son los circuitos fronto – subcortical que intervienen en las funciones ejecutivas y la regulación de las respuestas conductuales (62, 63).

Diagrama 1-1: Circuitos en área prefrontal.



Podría decirse hasta el momento que el sistema atencional está de alguna forma anatómicamente diferenciado. Que como tal está sustentada por redes de áreas anatómicas; es decir, no hay un punto de localización cerebral definida; las áreas cerebrales implicadas en la atención no tienen la misma función sino que funciones diferentes están sustentadas por distintas áreas y pueden implicar diferentes circuitos sin que necesariamente se afecten funciones ejecutivas (64).

1.3 Antecedentes genéticos del TDAH

En la actualidad existen muchos grupos de investigación que han demostrado la existencia de fuentes genéticas de heredabilidad en el TDAH; sin embargo, se ha comprendido que su patrón de herencia tiene una baja probabilidad que sea de tipo mendeliano, aunque en estudios familiares, se ha encontrado que los hijos de padres con TDAH y hermanos de padres en común, es decir que no sean hermanastros aumenta la probabilidad de que no solo se exprese el trastorno si no que aumente en frecuencia en varios miembros de la familia por ejemplo en más de un hijo. Específicamente, los estudios clínicos han mostrado que el 15% de los niños con TDAH tienen algún padre con TDAH, adicionalmente la prevalencia del TDAH es superior a un 57% entre los hijos de padres con TDAH, esto en comparación con familias donde no se identifica el trastorno. Se cree entonces que a pesar de que se evidencie cierto patrón de herencia, el TDAH es un trastorno complejo con base poligénica, pues se han evidenciado varios genes que pueden estar generando una carga genética vulnerable a la interacción de factores ambientales y estos mismos pueden intervenir en la expresión del trastorno (29, 65, 66, 67).

Adicionalmente, de los estudios que se han realizado por agregación familiar, también permite ver la existencia de factores relativamente comunes para el trastorno en antecedentes familiares; también con gemelos, para evidenciar la genética que se define como la varianza fenotípica y que se expresa por la varianza total asociada a los factores ambientales compartidos y a los factores ambientales no compartidos; y, en hijos adoptados, ya que permite diferenciar los factores ambientales de los genéticos (24). Sin embargo, estudios de ligamiento del genoma sugieren que no existen genes de susceptibilidad asociados o comunes al tamaño del efecto (44).

El análisis de GWAS (*Genome wide association study*) de un trastorno se ha considerado como un método que podría llegar a favorecer la búsqueda sistemática de genes de susceptibilidad, pues no solo involucra a todo el proceso de varios miles o millones de SNPs en el genoma. Se han tenido hallazgos de asociación en este tipo de estudios para patologías como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el autismo y otros trastornos psiquiátricos; sin embargo, GWAS sobre TDAH apenas está en una etapa temprana (44, 45).

Para su construcción se han realizado varios estudios. En el primero de estos estudios se utilizó una muestra de 959 tríos familiares donde se analizaron 600.000 SNPs, pero ningún SNP llegó a tener una asociación importante. Igualmente, en Alemania hicieron estudios de un grupo grande de genes que se creen han estado relacionados con TDAH, para ello tuvieron 343 pacientes y 304 controles. En este estudio tampoco existieron hallazgos significativos en todo el genoma, aunque si evidenciaron que los SNPs que tuvieron mayor asociación están relacionados a la funcionalidad cerebral (46, 47).

Dentro de las estrategias investigativas también se han realizado estudios de GWAS en TDAH en comorbilidad, donde se partió de explicar la asociación genética a partir de lo heterogéneo que es el trastorno, sin embargo tampoco se evidenció una asociación significativa (48).

En artículos de revisión frente a estos hechos se reconoce que la limitación para hacer estudios de asociación de GWAS en TDAH es que las muestras no han sido significativas, tomando en cuenta su heterogeneidad y precisamente la misma heterogeneidad puede ser una variable difícil de controlar. Dentro de las conclusiones es que siguen en el proceso y para ello están estableciendo grandes conjuntos de datos necesarios para el seguimiento de estos resultados, haciendo la identificación de genes asociados y creando sistemas que favorezcan metaanálisis de los mismos. (44, 45, 56).

Los genes candidatos más señalados y asociados al TDAH son: DRD4, DAT1, DRD5, HTT, D&H, dopamina BHidroxilasa y HTRIB, todos ellos son parte del sistema dopaminérgico (6,20, 44,57), pues aunque no es completamente claro como se mencionó anteriormente, se cree que el TDAH puede ser dado por un desbalance de los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos, por las características del trastorno se podría considerar de esta manera. Adicionalmente porque estos neurotransmisores juegan un papel fundamental en los procesos cognoscitivos, en el aprendizaje y en el sueño entre otros, además de su relevancia en los mecanismos prefrontales para el cumplimiento de estos procesos (16, 24, 34,). Con el tiempo se eligieron otros genes como: DRD5, DRD3, DRD2, DRD1, TH, DDC, COMT, DBH,5-HTTLPR, 5-HTR1B, 5HTR2A, TPH,MAOA, MAOB, NET1, ADRA1C, ADRA2A, CHRNA47, CHARNA4, BDNF, GRIN1, 2A-D, y por supuesto se ha ampliado otros sistemas de neurotransmisión(68,69,70).

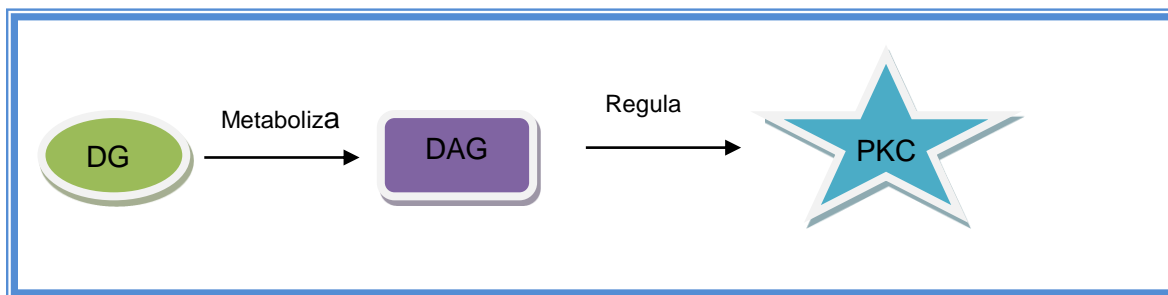
La misma complejidad del trastorno ha hecho que actualmente las investigaciones utilicen más el concepto de susceptibilidad genética para indicar que un gen puede llegar a contribuir a la presencia o no del trastorno. Los estudios de asociación han permitido medir la frecuencia de un gen dentro de una población. Ello ha implicado evaluar la asociación como tal de polimorfismos e identificar qué tan significativamente se puede encontrar en una población especialmente en un comparativo entre población que presente un trastorno y la que no (control). También esto compromete evaluar distintos polimorfismos dentro de un gen candidato y, un gen candidato se puede elegir, por ejemplo, porque se sabe que puede ser biológicamente relevante en el trastorno (58).

1.4 DGKH (Diacilglicerol Quinasa Eta)

Para efectos de esta investigación se quiso dar relevancia al gen DGKH, el cual expresa una proteína llamada “diacilglicerol quinasa eta”, que no pertenece al sistema dopaminérgico, pero si es parte del proceso comunicativo interneuronal, de vías de señalización asociada a la regulación de la dinámica de los neurotransmisores y en el crecimiento axonal (49, 50, 71,73).

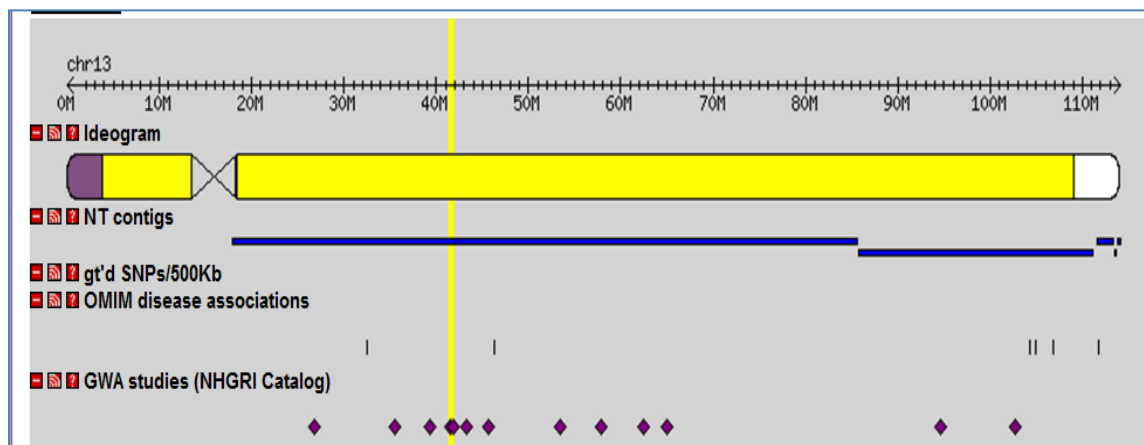
1.4.1 Antecedentes

Las diacilglicerol quinetas (DGKs) son un grupo de diez enzimas (DGKalpha, DGKbeta, DGKgamma, DGKdelta, DGKepsilon, DGKzeta, DGKeta, DGKtheta, DGKiota y DGKkappa) que metabolizan el diacilglicerol (DAG) para producir ácido fosfatídico (PA) y las concentraciones intracelulares de diacilglicerol. Las DGKs están ampliamente distribuidas en los tejidos de los mamíferos y sus isoenzimas en diferentes partes de la célula, donde, de acuerdo a su distribución en los organelos, cumplen una función específica en la modulación de los niveles de DAG en la traducción de distintas vías de señalización entre ellas a PKC, pues DAG es cofactor necesario para la activación de la mayoría de sus isoformas, que como se verá más adelante es una vía involucrada en los trastornos mentales (49). Ver Diagrama 1-2.

Diagrama 1-2: Ruta de la función de DGKH.

1.4.2 Características del gen DGKH

DGKH se encuentra en el cromosoma 13q, su tamaño es de 216.539 pb su posición de inicio está en 42.614.176 pb y final de 42.830.714 pb. Se han identificado 30 exones que codifican para 1220 aminoácidos. Se han encontrado 11835 SNPs. Varios de estos polimorfismos han encontrado asociación a enfermedades como: los trastornos afectivos, de ansiedad, esquizofrenia, TDAH y a la enfermedad de Alzheimer (49, 72, 73, 74).

Diagrama 1-3: Evidencia de la ubicación del gen DGKH en el cromosoma 13 (50).

1.4.3 El DGKH y los trastornos psiquiátricos

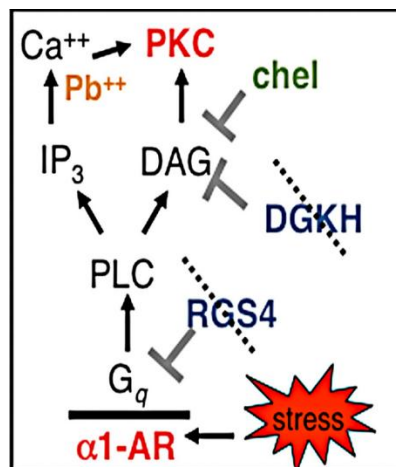
Como se mencionó anteriormente el gen DGKH ha estado asociado significativamente a trastornos afectivos, mentales y comportamentales, siendo el estudio de la vía de señalización determinante para el desarrollo de fármacos pertinentes a estos trastornos (12,13, 33, 42, 74).

Para entender la dinámica del gen DGKH es importante hacer claridad de cuál debe ser su función. En general, lo que hace es metabolizar a DAG para producir ácido fosfatídico que a su vez activa y regula a PKC (Proteína Kinasa C) cascada arriba. PKC tiene como función el regular la neurotransmisión pre y pos sináptica, la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores y la coordinación de las señales intracelulares resultantes de la activación externa por parte de los mismos. También se ha convertido en un punto para comprender al estrés y los efectos que se pueden generar en el comportamiento especialmente en la memoria de trabajo como componente regulador del comportamiento, la cognición y la emoción, posiblemente asociado a una predisposición hereditaria del individuo a generar un tipo de trastorno mental. Mecanismos que funcionan a nivel de la corteza prefrontal, razón por la cual se han convertido en centro de investigación pues creen que es foco para generar futuras estrategias terapéuticas (31, 32,78).

1.4.4 Procesamiento de DGKH y una vía de señalización prefrontal

Es el estrés como factor de riesgo para enfermedades mentales. Se considera que ante elevados niveles de estrés, se produce elevación de catecolamina. El aumento noradrenérgico activa la vía de señalización $\alpha 1$ -AR- IPR-PKC, inhibiendo entre otras a DGKH, por supuesto deja de cumplir su función por lo tanto PKC se afecta, generando alteración o desregulación en la neurotransmisión pre y pos sináptica la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores (Diagrama 1-4).

Diagrama 1-4: Vía de señalización de DGKH para trastornos mentales.



1.4.5 Los SNPs del DGKH

Se propuso como objetivo estudiar la asociación de dos polimorfismos (rs1170169 y rs9525580), los cuales tuvieron una alta asociación a trastornos bipolar, unipolar y TDAH en adultos en la población alemana. En la Tabla 1-5 se ilustran los resultados de esta investigación (13, 51).

Tabla 1-5: Estudio de asociación de los SNPs a adultos con T. Afectivos y TDAH.

Table 1. Nominally Significant Findings for Bipolar Disorder (Combined BPD Sample), Along With the Corresponding Results for Unipolar Depression (Combined UPD Sample) and Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (aADHD)

[BACK TO ARTICLE](#)

[← Figures and tables index](#) [Next table →](#)

SNP	Alleles		N=630 Controls % d	Complete BPD sample (N=380)			Complete UPD sample (N=387)			Adult ADHD sample (N=535)		
	Minor	Major		Cases % d	Nominal p-value	Bonferroni p-value	Cases % d	Nominal p-value	Bonferroni p-value	Cases % d	Nominal p-value	Bonferroni p-value
CMTM8 ; chromosome 3												
rs12496256	G	A	0.336	0.282	0.013	1	0.303	0.181	1	0.313	0.250	1
rs6803740	G	A	0.165	0.210	0.014	1	0.183	0.289	1	0.198	0.041	0.941
DGKH ; chromosome 13												
rs1170191	A	G	0.159	0.197	0.026	1	0.213	0.003	0.059	0.170	0.455	1
rs1170169	G	C	0.303	0.405	1.5 × 10⁻⁴	0.013	0.402	2.8 × 10⁻⁴	0.006	0.354	0.046	1
rs2148004	G	A	0.317	0.280	0.056	1	0.256	0.005	0.114	0.289	0.152	1
rs994856	G	A	0.401	0.455	0.017	1	0.454	0.024	0.556	0.454	0.012	0.277
rs9525580	A	G	0.232	0.312	8.1 × 10⁻⁵	0.007	0.284	0.012	0.267	0.293	0.001	0.023
rs9525584	C	T	0.481	0.423	0.013	1	0.391	1.2 × 10⁻⁴	0.003	0.444	0.083	1
rs1170101	G	A	0.277	0.349	7.1 × 10⁻⁴	0.063	0.353	4.0 × 10⁻⁴	0.009	0.304	0.152	1
rs347405	C	G	0.449	0.493	0.056	1	0.468	0.423	1	0.492	0.043	0.987
NPAS3 ; chromosome 14												
rs17455703	G	A	0.296	0.253	0.041	1	0.252	0.070	1	0.250	0.016	0.359
SLC39A3 ; chromosome 19												
rs4806874	G	A	0.314	0.269	0.033	1	0.293	0.327	1	0.309	0.788	1

Results are shown along with minor/major alleles (converted to the coding strand for the genes), the associated disease, allele frequencies for cases and controls, nominal p-values, as well as Bonferroni-corrected p-values.

De los dos SNPs, se indagó en Hapmap (*International HapMap Project*) la frecuencia alélica registrada en otras poblaciones pues en Colombia no existen datos y los resultados se ilustran en las Tablas 1-6 y 1-7.

Tabla 1-6: Frecuencia del genotipo y alélica del SNP rs1170169.

SNP info:		refSNP rs1170169 with alleles in dbSNP b126 (dbSNP report Ensembl SNPview)																
Genomic location:		chr13:41595807..41595807, (+) strand relative to the human reference sequence																
Frequency report:		Genotype frequencies										Allele frequencies						
Population		Ref-allele					Other-allele											
		genotype	freq	count	genotype	freq	count	genotype	freq	count	Total	allele	freq	count	allele	freq	count	Total
ASW (A)	G/G	0	0	C/G	0.491	28	C/C	0.509	29	57	G	0.246	28	C	0.754	86	114	retrieve genotypes
CEU (C)	G/G	0.089	10	C/G	0.438	49	C/C	0.473	53	112	G	0.308	69	C	0.692	155	224	retrieve genotypes
CHB (H)	G/G	0.277	38	C/G	0.518	71	C/C	0.204	28	137	G	0.536	147	C	0.464	127	274	retrieve genotypes
CHD (D)	G/G	0.243	26	C/G	0.514	55	C/C	0.243	26	107	G	0.500	107	C	0.500	107	214	retrieve genotypes
GIH (G)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	retrieve genotypes
JPT (J)	G/G	0.442	50	C/G	0.407	46	C/C	0.150	17	113	G	0.646	146	C	0.354	80	226	retrieve genotypes
LWK (L)	G/G	0.028	3	C/G	0.303	33	C/C	0.670	73	109	G	0.179	39	C	0.821	179	218	retrieve genotypes
MEX (M)	G/G	0.241	14	C/G	0.517	30	C/C	0.241	14	58	G	0.500	58	C	0.500	58	116	retrieve genotypes
MKK (K)	G/G	0.045	7	C/G	0.346	54	C/C	0.609	95	156	G	0.218	68	C	0.782	244	312	retrieve genotypes
TSI (T)	G/G	0.188	19	C/G	0.475	48	C/C	0.337	34	101	G	0.426	86	C	0.574	116	202	retrieve genotypes
YRI (Y)	G/G	0.027	4	C/G	0.266	42	C/C	0.667	101	147	G	0.170	50	C	0.830	244	294	retrieve genotypes

Note: the 'reference' allele is the base observed in the reference genome sequence at this location

Tabla 1-7: Frecuencia del genotipo y alélica del SNP rs9525580.

SNP info:		refSNP rs9525580 with alleles A/G in dbSNP b126 (dbSNP report Ensembl SNPview)																
Genomic location:		chr13:41618699..41618699, (+) strand relative to the human reference sequence																
Frequency report:		Genotype frequencies										Allele frequencies						
Population		Ref-allele					Other-allele											
		genotype	freq	count	genotype	freq	count	genotype	freq	count	Total	allele	freq	count	allele	freq	count	Total
ASW (A)	G/G	0.702	40	A/G	0.263	15	A/A	0.035	2	57	G	0.833	95	A	0.167	19	114	retrieve genotypes
CEU (C)	G/G	0.513	58	A/G	0.425	48	A/A	0.062	7	113	G	0.726	164	A	0.274	62	226	retrieve genotypes
CHB (H)	G/G	0.774	106	A/G	0.197	27	A/A	0.029	4	137	G	0.872	239	A	0.128	35	274	retrieve genotypes
CHD (D)	G/G	0.862	94	A/G	0.128	14	A/A	0.009	1	109	G	0.927	202	A	0.073	16	218	retrieve genotypes
GIH (G)	G/G	0.495	50	A/G	0.455	46	A/A	0.050	5	101	G	0.723	146	A	0.277	56	202	retrieve genotypes
JPT (J)	G/G	0.721	80	A/G	0.261	29	A/A	0.018	2	111	G	0.851	189	A	0.149	33	222	retrieve genotypes
LWK (L)	G/G	0.709	78	A/G	0.291	32	A/A	0	0	110	G	0.855	188	A	0.145	32	220	retrieve genotypes
MEX (M)	G/G	0.586	34	A/G	0.310	18	A/A	0.103	6	58	G	0.741	86	A	0.259	30	116	retrieve genotypes
MKK (K)	G/G	0.641	100	A/G	0.340	53	A/A	0.019	3	156	G	0.811	253	A	0.189	59	312	retrieve genotypes
TSI (T)	G/G	0.422	43	A/G	0.460	49	A/A	0.098	10	102	G	0.662	135	A	0.338	69	204	retrieve genotypes
YRI (Y)	G/G	0.735	108	A/G	0.231	34	A/A	0.034	5	147	G	0.850	250	A	0.150	44	294	retrieve genotypes

Note: the 'reference' allele is the base observed in the reference genome sequence at this location

Population descriptors:
ASW (A): African ancestry in Southwest USA
CEU (C): Utah residents with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection
CHB (H): Han Chinese in Beijing, China
CHD (D): Chinese in Metropolitan Denver, Colorado
GIH (G): Gujarati Indians in Houston, Texas
JPT (J): Japanese in Tokyo, Japan
LWK (L): Luhya in Webuye, Kenya
MEX (M): Mexican ancestry in Los Angeles, California
MKK (K): Maasai in Kinyawa, Kenya
TSI (T): Tuscan in Italy
YRI (Y): Yoruban in Ibadan, Nigeria

Please see [this page](#) for more information about the populations, as well as a general discussion of the populations under study in the project.

1.5 Neuropsicología del TDAH

La neuropsicología busca esencialmente a través de procedimientos tales como evaluación, diagnóstico e intervención, determinar el grado de déficit comportamental y

cognitivo que puede producir un trastorno consecuencia de una posible alteración cerebral, ya sea diagnosticada o sospechada (35).

Por lo tanto, la evaluación neuropsicológica como tal permite:

1. Realizar diagnósticos diferenciales, es decir con sus resultados intenta diferenciar las enfermedades que la originan, por ejemplo puede identificar qué tipo de TDAH sufre un niño y de qué comorbilidad puede estar acompañada.
2. Determina las elecciones terapéuticas, las cuales pueden ser la indicación del tratamiento con algún fármaco, un proceso quirúrgico o la implementación de rehabilitación cognitiva.
3. Permite orientar un pronóstico de las enfermedades.
4. Permite determinar la capacidad de funcionamiento de la persona en la vida diaria.
5. Posibilita estimar el potencial de rehabilitación de un paciente. Informa no sólo acerca de las funciones alteradas, sino también de aquellas preservadas, que servirán de sustento para planificar la rehabilitación cognitiva.
6. Permite valorar los efectos de un tratamiento.
7. Es útil para evaluar las posibilidades de reinserción académicas.
8. Permite brindar información para el cuidado y seguimiento de las personas con dificultades y también el asesoramiento a los familiares del mismo.
9. En ocasiones tiene un lugar decisivo en la toma de decisiones sobre asuntos legales, como por ejemplo, determinar la discapacidad de una persona (35).

Como se ha mencionado anteriormente, el TDAH en su diagnóstico esencial se caracteriza principalmente por alteración en el proceso de atención y con cierta frecuencia se acompaña de impulsividad e hiperactividad (3). Sin embargo, en la mayoría de los casos (60%), existe una comorbilidad, haciendo más compleja la diferenciación en su diagnóstico (5, 11). Por ello, la evaluación neuropsicológica requiere de la exploración de los procesos cognoscitivos como: percepción, memoria, atención, lenguaje, capacidad viso-constructiva, las funciones ejecutivas y las capacidades intelectuales. Además, la motivación, la esfera afectiva y la personalidad también suelen ser consideradas, dado que las mismas influyen en el rendimiento del sujeto (35).

Algunos investigadores han sugerido que dentro de los procesos neuropsicológicos, especialmente para el TDAH, favorecería bastante su estudio el identificar endofenotipos

cognitivos y hacer una correlación con estudios genéticos (36). Para ello, reafirman que es fundamental establecer toda una caracterización cognitiva, psicológica, comportamental y ambiental que permita distinguir entre un paciente con TDAH y en el caso específico de esta investigación en comorbilidad con el Trastorno de Ansiedad de los grupos controles sanos. Para ello, las evaluaciones deben hacerse no solo con baterías neuropsicológicas, también debe acompañarse de escalas o inventarios que puedan llegar a definir un trastorno específico, por ejemplo a nivel de la ansiedad o afectivo (35, 36, 77, 79).

En varias de las investigaciones neuropsicológicas del TDAH se han identificado fallas en tareas atencionales asociadas a alteraciones de tipo frontal más específicamente prefrontal, razón por la cual generalmente se ha considerado sobre todo evaluar las funciones ejecutivas, pues es donde se ha visto mayor disfuncionalidad. Las “Funciones Ejecutivas” son todas aquellas habilidades vinculadas a la capacidad de organizar y planificar una tarea, seleccionar apropiadamente los objetivos, iniciar un plan y sostenerlo en la mente mientras se ejecuta, inhibir las distracciones, cambiar de estrategias de modo flexible si el caso lo requiere, autorregular y controlar el curso de la acción para asegurarse que la meta propuesta esté en vía de lograrse, etc. Ello es en resumen organización, anticipación, planificación, inhibición, memoria de trabajo, flexibilidad, autorregulación y control de la conducta, que constituyen requisitos importantes para resolver problemas de manera eficaz y eficiente (80, 81).

Por otro lado, es importante también mencionar la atención como el proceso cognoscitivo que permite discriminar diferentes estímulos del entorno. Como tal, la atención es la selección de la información para el procesamiento y la acción consciente, así como el mantenimiento del estado de alerta requerido para el procesamiento atento. En general, la atención tiene así varias funciones principales: mantener el estado de alerta del sistema cognitivo, seleccionar la información relevante en cada momento, detectar los cambios estímulares poco frecuentes (vigilancia), seleccionar la información relevante (atención selectiva) e inhibir la información irrelevante (resistencia a la distracción), mantener dicha función selectiva durante la ejecución de una actividad o tarea de cierta duración (atención sostenida), evaluar el estado del sistema en cada momento, incluyendo las necesidades de recursos de cada representación o de cada operación que han de permanecer activadas, evaluación que requiere la integridad de un elevado

número de conexiones distribuidas por todo el cerebro, distribuir óptimamente los recursos entre las diferentes representaciones y operaciones que están activadas (atención distribuida); todo ello requiere poseer la flexibilidad necesaria para sustituir rápidamente un foco de atención por otro, una meta por otra, una representación por otra, una estrategia por otra, una actitud mental por otra (64).

La memoria no debe quedar atrás, es una función de alto grado de complejidad, que consiste en traer de nuevo al plano de lo consciente acontecimientos pasados y reconocerlos como nuestros. Este proceso consta de una fase de “Fijación” en la cual se hace parte de la conciencia un estímulo, una fase de “Conservación” en la que se efectúa el almacenamiento del elemento fijado, una de “Evocación”, por medio de la cual se trae de nuevo el acontecimiento fijado y, una fase de “Reconocimiento”, donde se evidencia si es el recuerdo que se evocó. La memoria interviene en muchos procesos cognoscitivos como en la adquisición del lenguaje y esta puede ser a corto, mediano o largo plazo, esta última dividida en declarativa y episódica, de trabajo y emocional (40, 82, 83).

La percepción es un proceso de formación de representaciones mentales. Es función de la percepción realizar abstracciones a través de las cualidades que definen lo esencial de la realidad externa. En general el mecanismo perceptual selecciona información relevante, la agrupa dentro de la mayor armonía posible (pregnancia) y genera representaciones mentales (84).

Y el lenguaje, que es el conjunto de medios que permiten al ser humano expresar sus pensamientos, sentimientos y vivencias. También se define como el conjunto de sistemas de comunicación constituido por diversas manifestaciones: dibujos, símbolos, gestos, sonidos, movimientos procesos culturales (mitos, leyenda, arte, monumentos, lecto-escritura, etc.). El lenguaje se desarrolla gracias a la facultad humana del pensamiento, y se va desarrollando con una determinada lengua o idioma (lengua materna). El pensamiento toma forma y se desarrolla gracias al lenguaje (ambos se necesitan). En general el lenguaje no constituye un proceso aislado, sino que se encuentra ligado al proceso físico, psicológico y social del niño. Una posible alteración, puede tener repercusiones importantes en la maduración intelectual y psicológica en el niño (83).

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Realizar un estudio de asociación de los polimorfismos – SNPs rs1170169 y rs9525580 del gen DGKH y la caracterización neuropsicológica en escolares con TDAH en comorbilidad con Trastorno de Ansiedad en una muestra de niños, niñas y adolescentes escolarizados y de nacionalidad colombiana.

2.2 Objetivos específicos

1. Comparar las características cognitivas entre los 3 grupos (participantes con TDAH con ansiedad, TDAH sin comorbilidad y controles).
2. Hacer una caracterización neuropsicológica en escolares con TDAH en comorbilidad con Trastorno de Ansiedad, con el ánimo de favorecer la construcción de un perfil fenotipo del trastorno y el diagnóstico diferencial del trastorno con otras comorbilidades.
3. Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs1170169 y rs9525580 del gen DGKH tanto en el grupo de pacientes como con el grupo control.
4. Hallar el riesgo de asociación de los polimorfismos del gen DGKH con el desarrollo del TDAH con Trastorno de Ansiedad y sin Trastorno de Ansiedad.

3. Metodología

Tuvo una metodología con una finalidad teórica, tanto de carácter cualitativo como cuantitativo, la cual se construyó a través de lo exploratorio, descriptivo y asociación, bajo un marco mixto donde se interrelacione lo documental, clínico y de laboratorio.

3.1 Determinación de la muestra

Para la elección de la muestra se aplicó una fórmula epidemiológica para identificar cuál es el ideal del tamaño de la muestra en un estudio de asociación caso - control. En ella se tomó en cuenta un nivel de confianza de 0,05 con nivel de probabilidad de detección de un 80%, frecuencia de exposición del trastorno del 16% en proporción del 100%, es decir con un odds ratio de 1.6.

De lo anterior se evidencia que el ideal de la muestra es la siguiente (Tabla 3-1):

Tabla 3-1: Clasificación del grupo ideal de la muestra.

Casos	80
Controles	80
Total	160

El Programa Virtual Epidemiológico fue:

<http://www.sph.emory.edu/~cdckms/sample%20size%202%20grps%20case%20control.html>

Sin embargo, las consideraciones para la selección de número de sujetos en la muestra fue a conveniencia, pues la elección de los sujetos tanto de casos como de control no son muy fáciles de captar y tampoco es fácil de establecer su diagnóstico como se verá más adelante en los resultados, además de las dificultades presupuestales que tuvo este proyecto; por lo tanto esta investigación se consideró como muestra en cada uno de los

grupos, sea de 30, pues igualmente tiene importancia estadística y es el mínimo que debe tenerse en un estudio de estos, ya que existen pruebas estadísticas que son aplicables a estos números como son Fisher o χ^2 , pruebas que fueron aplicados en esta tesis.

3.2 Participantes

Se tomaron tres grupos (Tabla 3-2):

Tabla 3-2: Clasificación del grupo de estudio.

(TDAH con Ansiedad)	Controles	TDAH sin la comorbilidad
30	33	29

Se trató de asegurar al máximo que las características sociodemográficas en lo posible fueran homogéneas, a partir de individuos que cumplieran con varios criterios: por un lado de diagnóstico establecido para la investigación y por otro lado individuos control sin indicadores del diagnóstico o que presenten enfermedades del SNC.

Los grupos clínicos fueron remitidos del Servicio de Psiquiatría Infantil del Hospital de la Misericordia- HOMI, coordinado por el Dr. Rafael Vásquez. También de colegios e instituciones distritales y privados de la ciudad de Bogotá, que a partir de una carta e información del estudio estuvieran dispuestos o aceptaran ser parte del proyecto. Igualmente, el grupo control se derivó de colegios distritales y privados de la ciudad de Bogotá a quienes se les solicitó el apoyo mediante carta donde se explican las condiciones del estudio.

3.2.1 Criterios de inclusión

1. Niños y niñas con edades entre 7 y 14 años de edad, con diagnóstico establecido claramente según criterios del DSM-IV-TR para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, para ello se aplicó la escala de SNAP. Firma del consentimiento informado (Anexo 1), por parte de los representantes legales de los menores y aprobación (Asentimiento Informado) por parte de los participantes (Anexo 2).

2. Para determinar la comorbilidad del trastorno de ansiedad, se aplicó las escalas de STAIC y SCARED, en edades superiores a los 8 años de edad, y en los niños de 6 a 8 años se les aplicó la Escala de Achenbach. (Anexos 4,5,6).

3.2.2 Criterios de exclusión

1. Que tuvieran condiciones neurológicas que afecten el desarrollo, tales como epilepsia, haber tenido traumas craneoencefálicos, consumo de sustancias psicoactivas o medicamentos usados para el manejo farmacológico del TDAH, entre otros.
2. No disposición a participación en el estudio pese a cumplir las condiciones.

3.3 Procedimiento

3.3.1 Caracterización neuropsicológica

- a. Selección de la Muestra: se trabajó con el respaldo de los servicios de Psiquiatría y Neurología Infantil, bajo la coordinación del Doctor Rafael Vásquez y su equipo de internos y residentes quienes definieron el diagnóstico. Ver Diagrama No.5.
- b. Aplicación de protocolos: Se llevó a cabo la aplicación del cuestionario de antecedentes (Anexo 3).
- c. Se realizó la evaluación neuropsicológica. Para ello se diseñó un protocolo de evaluación donde se evaluaron varios procesos cognoscitivos y pruebas. (Diagrama 3-1 y Tabla 3-3).

Diagrama 3-1: Aplicación – Caracterización del TDAH en comorbilidad con trastorno de ansiedad.

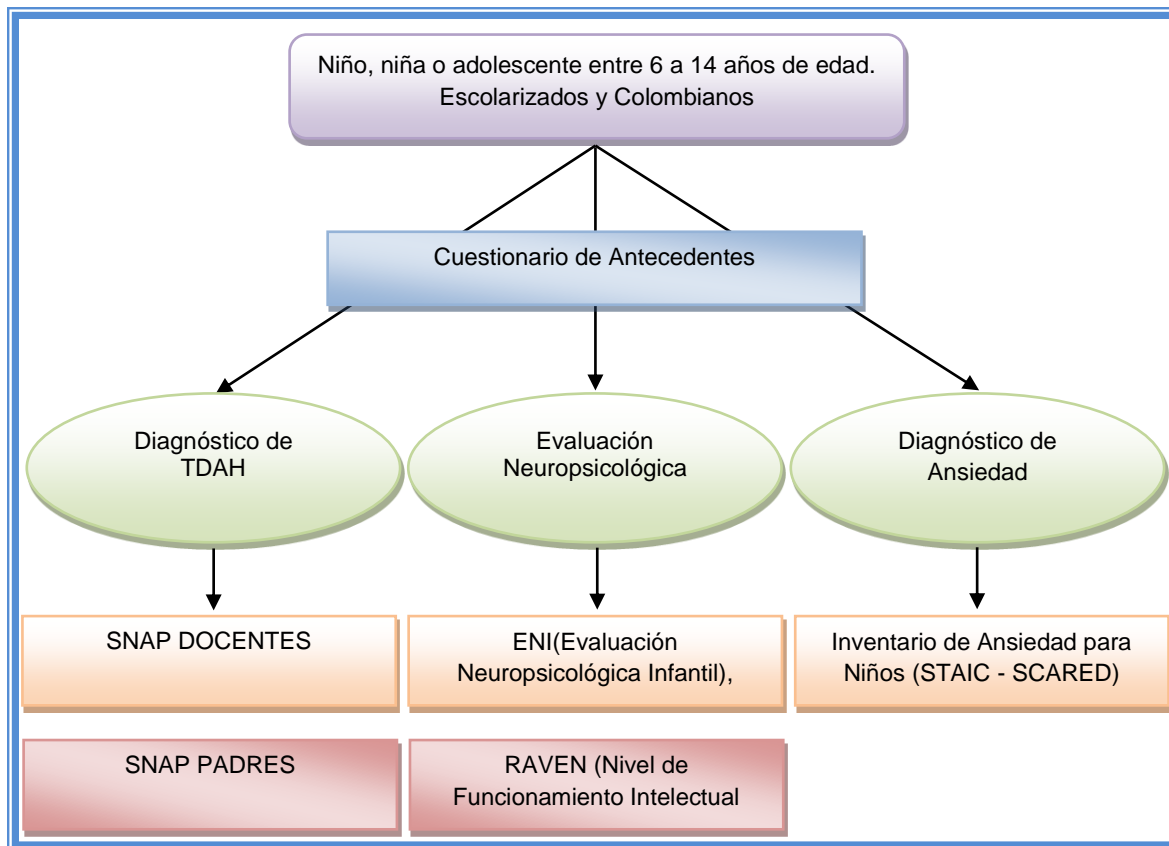


Tabla 3-3: Clasificación de procesos cognoscitivos y pruebas neuropsicológicas.

Proceso Cognoscitivo	Pruebas
Habilidades construccionales	Figura humana y figura compleja
Habilidades perceptuales	Reconocimiento de expresiones – integración de objetos
Atención	Cancelación de dibujos dígitos en progresión y regresión
Memoria	Lista de palabras, retención de figura compleja
Lenguaje	Dictado de oraciones, coherencia narrativa, longitud de la expresión, cálculo mental y escrito.
Habilidades ejecutivas	Flexibilidad cognitiva, fluidez no semántica, stroop y torres de Londres.

- d. Se construyeron los perfiles neuropsicológicos por medio de los puntajes estadísticos y valores de los resultados arrojados, generando una tabla de valores y un perfil gráfico.
- e. Con los datos obtenidos se realizaron análisis estadísticos descriptivos y de asociación a través de la construcción de una base de datos con herramientas bioinformáticas como PLINK y estadísticos como Minitap y herramientas Excel. (85,86). Dentro de las pruebas estadísticas aplicadas estuvo. Chi cuadrado, Fisher para evidenciar asociación, T. por diferencias para evidenciar la significancia entre las medias.
- f. Integración de la información: se realizó una exploración, descripción y contrastación de la información obtenida desde los marcos conceptuales y empíricos hallados en la literatura. La finalidad fue elaborar las conclusiones sobre el funcionamiento de los participantes con TDAH en comorbilidad con trastorno de ansiedad, además del establecimiento de posibles factores de riesgos y la identificación de endofenotipos que aporten al diagnóstico e intervención de la población estudiada.
- g. Entrega de resultados: Se entregó un informe a cada participante y su familia dando cuenta de los hallazgos, orientaciones terapéuticas y asesoría frente a sugerencias y estrategias de intervención.
- h. Análisis y entrega de resultados frente al proceso investigativo en sí, dando sugerencias para futuras investigaciones en la línea de profundización.

3.3.2 Análisis genéticos

- a. Se realizó la elección de los SNPs del gen DGKH. Por medio de la revisión bibliográfica se encontró que los SNPs rs1170169 y rs9525580 tuvieron una alta asociación al TDAH.
- b. Diseño de “*Primers*”. Se diseñaron (3) *primers específicos* para cada una de las variaciones y primer reverso común. Para ello se utilizó el programa “*primer3*”. Igualmente se analizó la posible formación de “*Hairpin*” para cada *primer* y la posible formación de dímeros entre *primers* mediante el programa OligoAnalyzer. www.idtdna.com/analyzer/applications/oligoanalyzer. (87, 88). Los “*primers*” diseñados fueron los siguientes (Tabla 3-4):

Tabla 3-4: Diseño de Primers.

DGKH rs1170169 F1c:	5'- ATG TCT GTT TGA ATC TTT ACT C -3'
DGKH rs1170169 F2g:	5'- ATG TCT GTT TGA ATC TTT ACT G -3'
DGKH rs1170169 R:	5'- CAA AGC TGT TTT AGA TTT GAC A -3'
DGKH rs9525580 F1g:	5'- GTG AAA TAT ATC ATG CAT TG -3'
DGKH rs9525580 F2a:	5'- GTG AAA TAT ATC ATG CAT TA-3'
DGKH rs9525580 R:	5'- CCC AGC TAC TGA CTT CCT-3'

- c. Toma de una muestra de saliva. La muestra fue tomada en un tubo falcon, a partir de buches que cada uno de los niños hizo con un enjuague bucal.
- d. Extracción, purificación y comprobación del ADN. Para ello se utilizó un kit de extracción llamado kit de extracción de DNA Quick-gDNA™. (Biosystems S. A.)
- e. Amplificación por PCR normal. Para ello se realizó un proceso de estandarización donde se identificaron las condiciones adecuadas. Estas fueron:

Para el SNP rs1170169 Forwards 1 y 2. Está descrito para 10 ul. La temperatura que se utilizó es de 47.5 C para las dos variaciones.

Tabla 3-5: SNP rs1170169 Fowards 1 y 2.

Condiciones Forward 1	Ul	Condiciones Forward 2	ul
H2O	4.3	H2O	4.1
Buffer	2	Buffer	2
MgCl	0.6	MgCl	0.8
Dntps	1	Dntps	1
Primer 1	0.5	Primer 1	0.5
Primer Rever5c	0.5	Primer Rever5r	0.5
Taq	0.1	Taq	0.1
ADN	1	ADN	1

Para el rs9525580 Forward 1 y 2. Está descrito para 10 ul. La temperatura que se utiliza es de 52 C.

Tabla 3-6: SNP rs9525580 Fowards 1 y 2.

Condiciones Forward 1	ul	Condiciones Forward 2	ul
H2O	4.5	H2O	4.3
Buffer	2	Buffer	2
MgCl	0.4	MgCl	0.6
Dntps	1	Dntps	1
Primer 1	0.5	Primer 1	0.5
Primer Rever	0.5	Primer Rever	0.5
Taq	0.1	Taq	0.1
ADN	1	ADN	1

- f. Se verificó la amplificación en geles de agarosa, teñidas con SYBR® Safe y visualizadas en UV (Diagrama 3-2 Tomada en fotodocumentador del IGUN) (53) .

Diagrama 3-2: Foto del gel de agarosa de las muestras.

- g. Una vez estandarizado el procedimiento se aplicó a las muestras de los participantes de la investigación.

- h. La frecuencia de alelos y genotipos. Todos estos análisis se hizo con la ayuda de programas de cómputo para análisis estadístico, como PLINK y Minitab en su versión libre (85, 86).
- i. Análisis de Resultados: Se hizo una administración de la información a través de la construcción de una base de datos donde se condensó toda la información y en la que para la identificación, tanto de pacientes como de controles se realizó por un código, manteniéndose en reserva nombre y apellidos. Para esta base de datos se utilizó Excel. Esta misma permitió hacer los correspondientes análisis estadísticos.

3.4 Estadística

3.4.1 Análisis estadísticos

En general se realizó análisis descriptivo, prueba de hipótesis (T de Student y Chi cuadrado). Razón de riesgo y riesgo relativo a través del programa estadístico de Minitap 15 y Herramientas Excel. Para ello, toda la información se organizó en bases de datos en los mismos programas. Igualmente se realizó minería de datos en el programa bioinformático WEKA (89).

3.4.2 Frecuencias alélicas y genotípicas

Cuando se realiza un estudio de asociación es importante hacer la comparación de las frecuencias alélicas y genotípicas de los diferentes marcadores evaluados entre los grupos. De esta manera se puede evidenciar si existió una diferencia en la frecuencia alélica o genotípica de los SNPs haciendo una comparación en los distintos grupos. Para esta estimación se utilizaron las herramientas estadísticas de Minitap15 y Excel y los resultados se compararon con la frecuencia alélica de los SNPs en otras poblaciones (90).

3.4.3 Equilibrio de Hardy Weinberg (HWE)

Aplicar HWE, es utilizado para comprender las características genéticas de las poblaciones, pues permite establecer su composición genética si está en equilibrio mientras no actúen factores como la selección natural, migraciones y mutaciones. Esta

ley establece que bajo ciertas condiciones, tras una generación de apareamiento al azar, las frecuencias de los genotipos de un locus individual se fijarán en un valor de equilibrio particular las cuales se pueden representar con una función sencilla de las frecuencias alélicas en ese locus, donde se establece que si p es el alelo de mayor frecuencia (A) y que el alelo de menor frecuencia es (a) para un locus bialélico entonces la frecuencia esperada para HEW ser p^2 para el genotipo AA, $2pq$ para el genotipo Aa y q^2 para el genotipo y esto deberá ser igual a 1. Para este estudio HWE fue determinado en la muestra por un test X^2 utilizando PLINK. En este estudio se tomó como desviación HWE un P- value igual o mayor que 0.05 (91).

3.4.4 Test de asociación

Para la realización de la asociación de cada uno de los SNPs con cada uno de los grupos de estudio, se utilizó X^2 y Fisher, bajo la hipótesis nula de no asociación con la enfermedad pues se espera que la frecuencia alélica entre los grupos de trastorno y el de control sean las mismas. Para esto también se estimaron los Odds Ratio (OR) que es la probabilidad que la enfermedad se presente comparado con la probabilidad que esté ausente. En casos vs Controles. Para este caso se determina que si es mayor que 1 puede ser un alelo de riesgo pero si es lo contrario se considera protector. El programa utilizado fue PLINK (92).

3.5 Consideraciones éticas

El proyecto actual se acoge a la normativa vigente sobre investigación en seres humanos (Código de Nuremberg, Resolución 008430 de 1993).

La metodología y el manejo de la información dentro de esta investigación se encuentra en el marco de la legislación (tanto nacional como internacional) de investigaciones en salud (Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud), teniendo en cuenta que la participación de los pacientes dentro del proyecto ofrece un riesgo mínimo, puesto que básicamente la extracción de sangre o muestra de saliva es un método convencional en cualquier tipo de evaluación médica, lo cual no va a producir efectos secundarios ni alteraciones físicas al individuo, tratase de paciente o control

3.6 Propiedad intelectual

En coherencia con el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico, la propiedad intelectual de los resultados de este proyecto será de los investigadores participantes y de la Universidad Nacional de Colombia.

4. Resultados

4.1 Análisis sociodemográficos

Para identificar la muestra de interés, en este estudio fue necesario evaluar 139 niños remitidos del “HOMI” (Hospital la Misericordia), colegios públicos y privados y fundaciones prestadoras de servicios en educación y salud a niños, con el fin cumplimiento de protocolo previamente establecido con el ánimo de asegurar el diagnóstico se realiza el procedimiento con cada uno de los niños. Para ello se contó con un equipo interdisciplinario conformado por el grupo de Psiquiatría infantil dirigido por el Doctor Rafael Vásquez. Se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 4-1):

Tabla 4-1: Muestra poblacional.

CASOS (TDAH CON ANSIEDAD) (30 sujetos)		CONTROLES (33 sujetos)		TDAH (29 sujetos)	
F	M	F	M	F	M
9	21	22	11	6	23
30%	70%	67%	33%	21%	79%

Se hizo aplicación de Chi cuadrado y Fischer para identificar la asociación existente entre el género y el trastorno. Se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 4-2):

Tabla 4-2: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer de la muestra poblacional.

	X2 /P- Valor	Fischer P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	8,453 /0,004	0,005
TDAH/ Control	13,175/0,000	0,0003549

Lo anterior ratifica que el género masculino tiene mayor riesgo de presentar el trastorno. Entre casos, controles y TDH (sin la comorbilidad) se detectaron 92 niños. El número

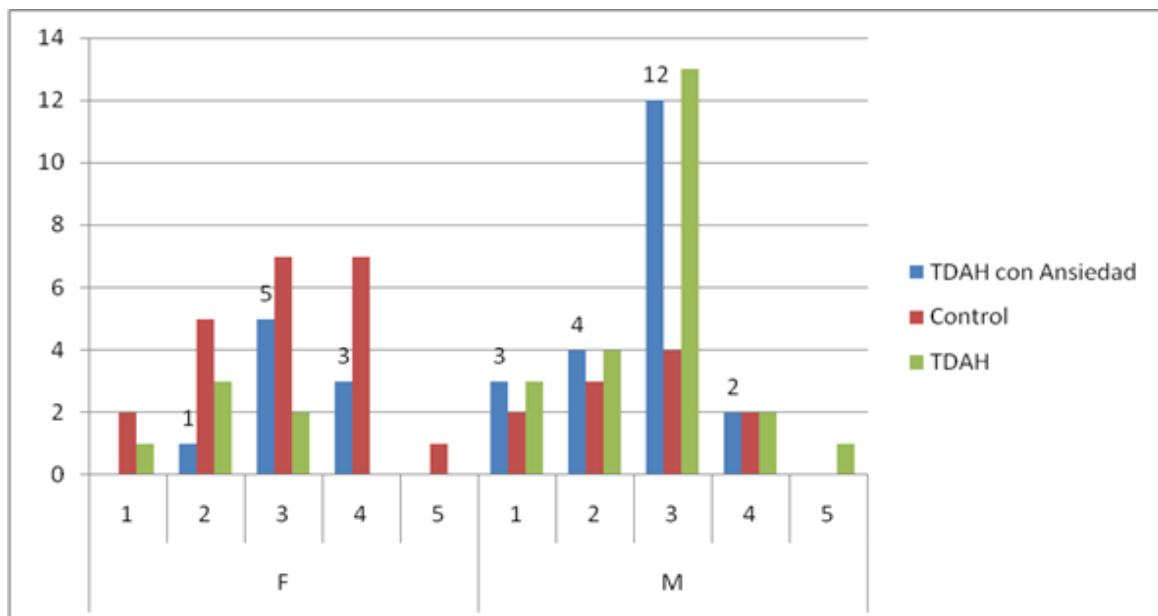
restante no entró en el estudio ya que en algunos casos a parte presentar dificultades atencionales y de inquietud también se detectó retraso mental entre fronterizo y leve como principal componente. Le siguieron los trastornos adaptativos. En el grupo de los controles se identificó un componente de ansiedad significativo y algunos decidieron no continuar en el proceso.

Tabla 4-3: Edad de los participantes.

Edad	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Diagnóstico									
TDAH con Ansiedad	1	4	2	6	9	3	4	1	0
Control	10	4	2	4	3	4	3	2	1
TDAH	7	4	7	4	2	0	3	1	0

El rango de edad en general estuvo entre 6 y 14 años, el 98% son pertenecientes a la región andina y solo un 2% a la región Orinoquía. Sus padres en un 90% son o vienen desplazados de zonas que pertenecen igualmente a la región andina. El 100% son de nacionalidad colombiana. Los 92 niños pertenecen a todos los estratos y se encuentran en instituciones tanto públicas como privadas. Para mayor comprensión, se hace el primer grupo donde se relacionan las siguientes características:

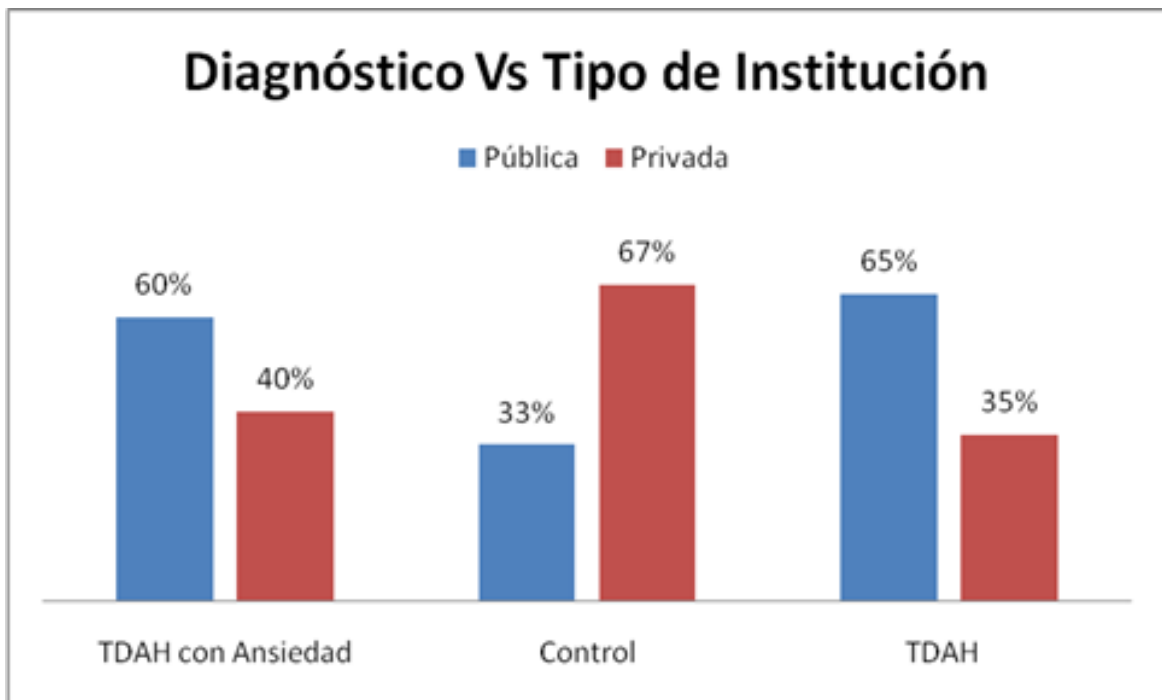
Gráfica 4-1. Diagnóstico versus Género y Estrato.



A partir de esta relación de características se identificó que en general los niños de todos los estratos se pueden ver afectados por este trastorno ya sea solo o con la comorbilidad. Se evidenció mayor prevalencia del trastorno en los estratos 3 y 4, esto se debe a que en este rango se encuentra el mayor número de casos. Por otro lado se observó en la tabla y en la gráfica hay mayor proporción de TDAH ya sea con o sin la comorbilidad en los hombres y que en definitiva en el grupo control el género que más predominó fue el femenino.

Los niños procedieron de instituciones públicas y privadas en la proporción que describe la Gráfica 4-2:

Gráfica 4-2. Diagnóstico versus Tipo de Institución.



Se hace evidente que hay mayor predominio de los trastornos en instituciones públicas; sin embargo para profundizar en el porqué de esta relación habría que entrar a analizar otras variables como la receptividad a este tipo de estudios.

Sin embargo se le aplicaron las pruebas Chi Cuadrado y Fisher para identificar si hay posible asociación estadística y se identificó:

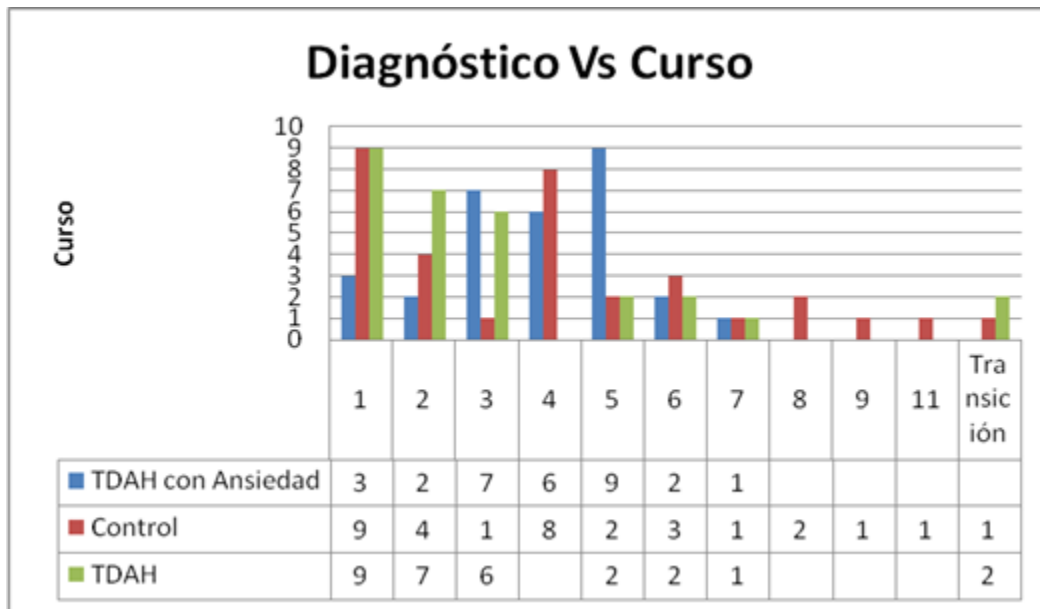
Tabla 4-4: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer de la población diagnóstico.

	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
Comorbilidad/ Control	4,498 /0,034	0,04
TDAH/ Control	6,402/0,011	0,021

Lo anterior corrobora que en general hay una asociación significativa entre el tipo de institución y el trastorno.

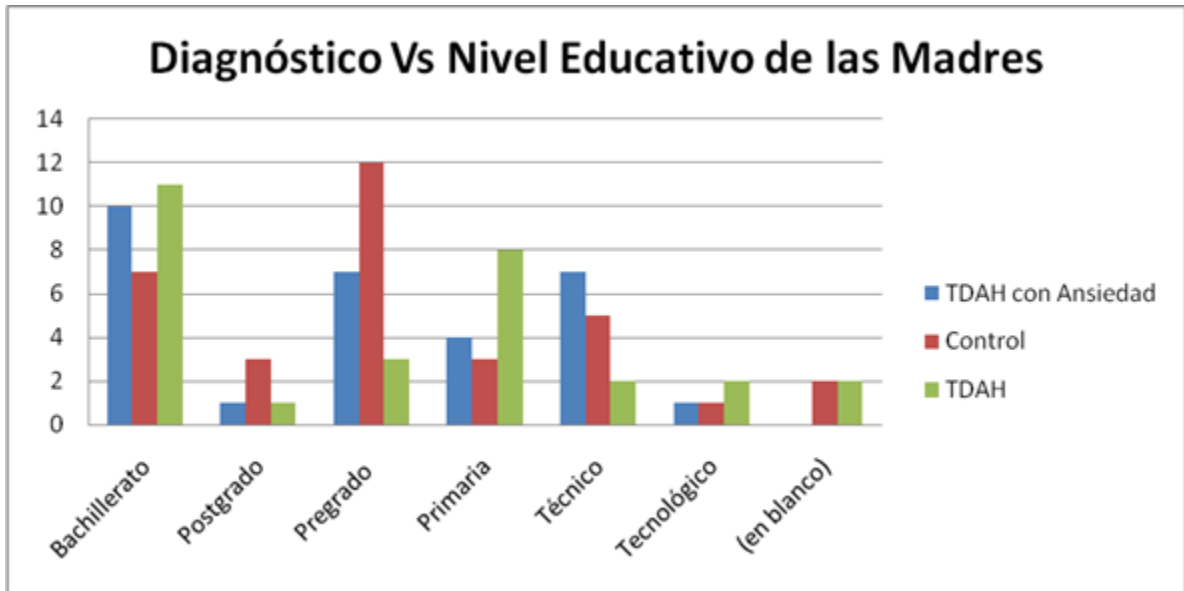
Se hace asociación entre el diagnóstico y el curso y se encontró (Gráfica 4-3):

Gráfica 4-3. Diagnóstico versus Curso.



La muestra abarcó niños escolarizados en el rango que abarca desde transición hasta noveno. En los tres grupos hay representación de todos los cursos. En donde se evidenció mayor concentración de los niños con la comorbilidad estuvo entre tercero y quinto grado de primaria. La muestra con solo TDAH predominó en los cursos primero, segundo y tercero de primaria. Y el grupo control se concentró sobre todo entre los cursos primero y cuarto de primaria.

Igualmente, dentro del mismo proceso se investigó el nivel educativo de los padres, arrojando los siguientes resultados:

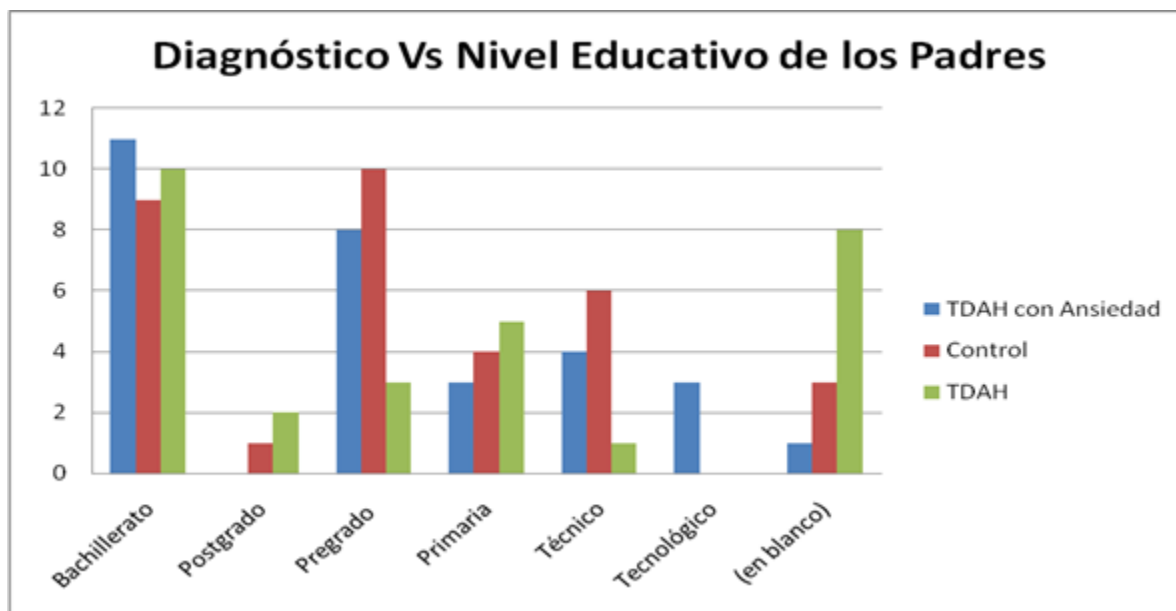
Gráfica 4-4. Diagnóstico versus Nivel Educativo de las Madres.

Se hace un análisis estadístico y se identificó (Tabla 4-5):

Tabla 4-5: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer nivel educativo de las madres.

	X ² /GI	V – Cramer P- Valor
TDAH con Ansiedad/ Control	4,791/6	0,04
TDAH/ Control	11,340/6	0,1955

Los resultados anteriores demuestran que hay asociación estadísticamente significativa entre el nivel de escolaridad y el grupo de la comorbilidad. Es importante tomar en cuenta que en este caso se aplicó otra prueba que se llama v- cuadrada de Cramer pues aunque solo mira dos variables toma en cuenta subtipos.

Gráfica 4-5. Diagnóstico versus Nivel Educativo de los Padres.

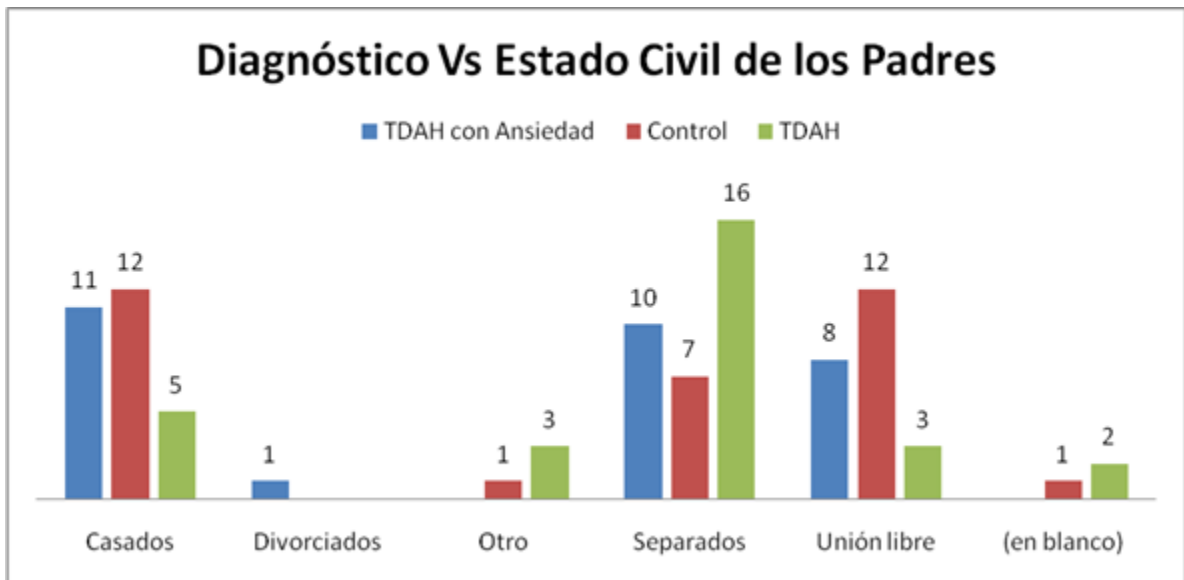
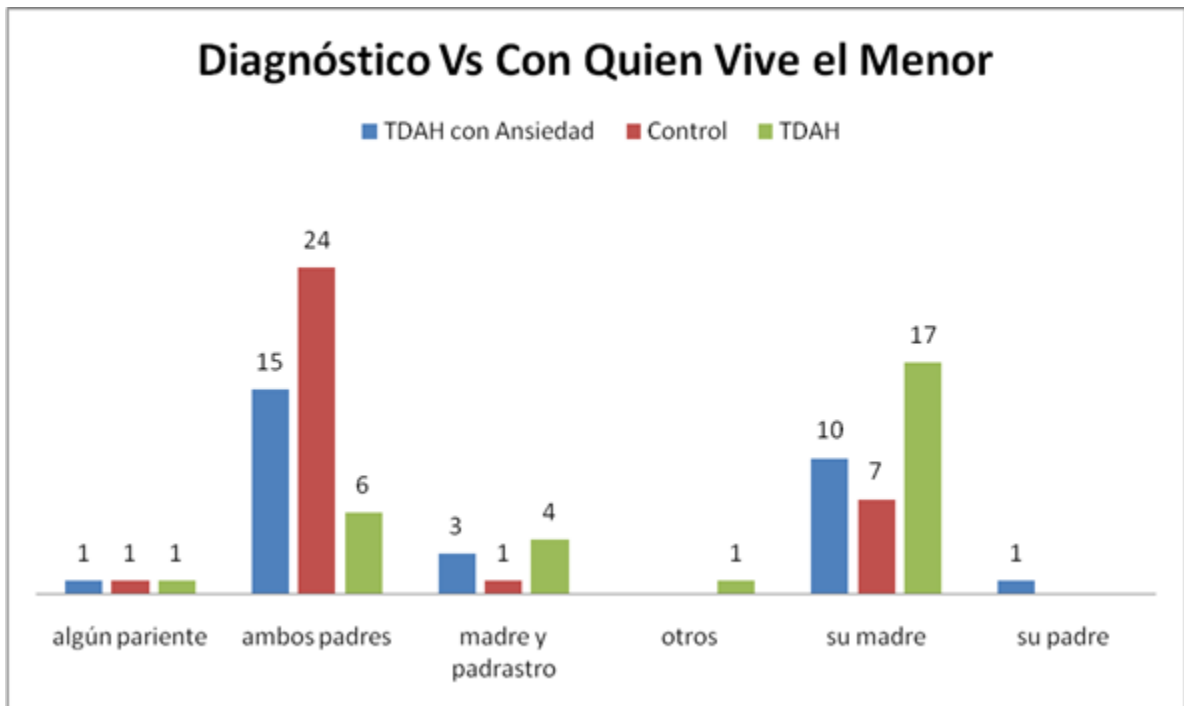
Se hace un análisis estadístico y se identificó (Tabla 4-6):

Tabla 4-6: Pruebas estadísticas (Chi)² y V-Cramer nivel educativo de los padres.

	X ² /GI	V – Cramer P- Valor
TDAH con Ansiedad/ Control	4,950/5	0,0839
TDAH/ Control	Insuficiente	-----

Se evidencia en las descripciones que hay una tendencia a que mientras mayor sea el nivel de preparación disminuye el riesgo de generar un trastorno, especialmente en las progenitoras.

Por otro lado se indagó sobre el estado civil de los padres y el contexto familiar de los menores es decir con quién vivía; los resultados se evidencian en la Gráfica 4-6

Gráfica 4-6. Diagnóstico versus Estado Civil de los Padres.**Gráfica 4-7.** Diagnóstico Versus Con Quién Vive el Menor.

Se evidenció en general que hay un factor de riesgo entre los niños que provienen de familias disgregadas o de un esquema disfuncional.

Sin embargo se hizo una asociación estadística para verificar si los niños con hogares funcionales también presentaban predisposición (Tabla 4.7).

Tabla 4-7: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer cuando vive con sus dos padres.

	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH con Ansiedad/ Control	3,442 /0,064	0,074
TDAH/ Control	16,737/0,000	0,0004

Se identificó que existe una asociación significativa del trastorno sobre todo sin comorbilidad y el que el menor viva con padres disgregados. Se incrementa especialmente si el menor vive solo con su madre.

4.2 Análisis de condición diagnóstico y condición actual

Para determinar el diagnóstico y su subtipo se aplicó la escala de SNAP, en ella se tomaron en cuenta los dos grupos, TDAH sin y con comorbilidad los resultados se observan en la Tabla 4-8:

Tabla 4-8: Análisis de condición diagnóstico y condición actual.

Subtipo	TDAH con Ansiedad	%	TDAH	%
Inatento	11	37	6	21
Hiper- Imp	0	0	3	10
Mixto	19	63	20	69

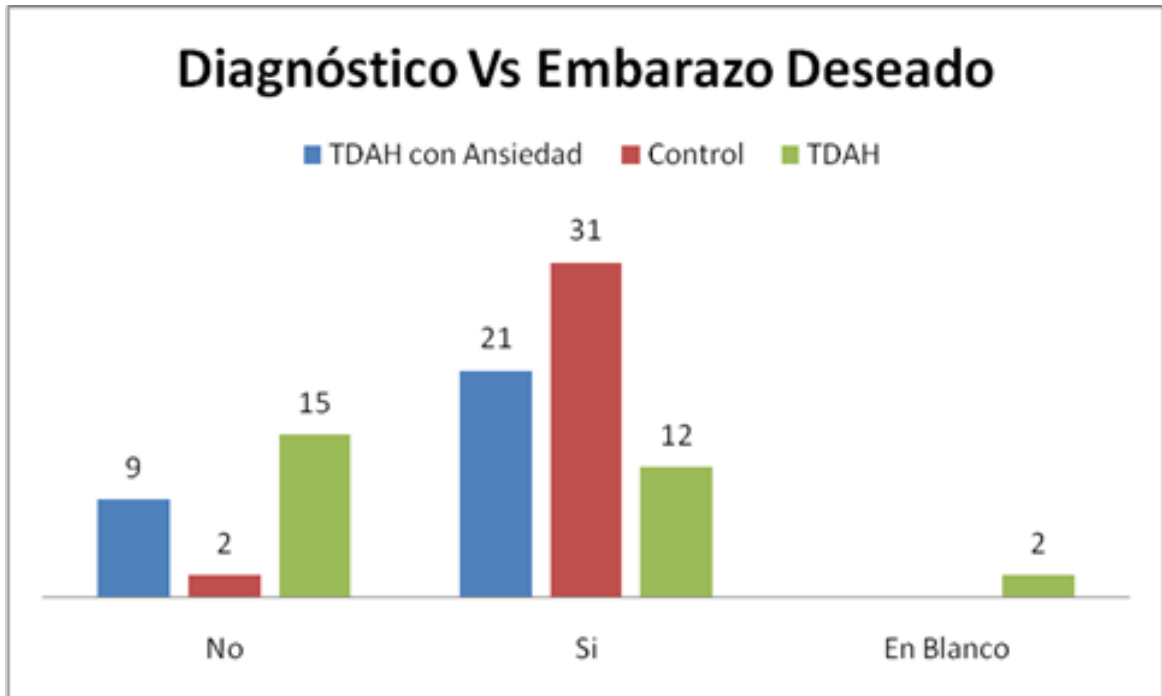
En general el subtipo más significativo fue el mixto entre los dos grupos del trastorno. Con una diferencia mínima es mayor el subtipo de inatención asociado a la comorbilidad y el de tipo mixto asociado a TDAH sin comorbilidad. Solo tres casos fueron de tipo “Hiperactivo–Impulsivo” y pertenecieron al grupo de TDAH sin comorbilidad.

4.3 Análisis de antecedentes biológicos

Se indagó sobre antecedentes pre, peri y postnatales y en ellos se identificaron los siguientes resultados:

Frente a si el embarazo fue deseado se encontró (Gráfica 4-8):

Gráfica 4-8. Diagnóstico versus Embarazo Deseado.



Los resultados mostraron que ante un posible rechazo al embarazo está asociado a un factor de riesgo frente al desarrollo del trastorno. Se realizó la asociación estadística y se identificó que (Tabla 4-9):

Tabla 4-9: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer para embarazo deseado.

	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH con Ansiedad/ Control	6,249 /0,012	0,018
TDAH/ Control	17,916/0,000	0,00002

Hay asociación estadísticamente significativa del trastorno ya sea con o sin comorbilidad cuando el embarazo no es deseado.

Se indagó a las madres si durante el embarazo padecieron alguna alteración importante o si se consumió algún tipo de medicamento o sustancia psicoactiva sin encontrar resultados significativos. Aunque los datos tampoco fueron suficientes frente al consumo de medicamentos se identificó que los hijos de las pocas madres que consumieron medicamentos en el embarazo estuvieron asociados a los casos. La siguiente gráfica evidencia que:

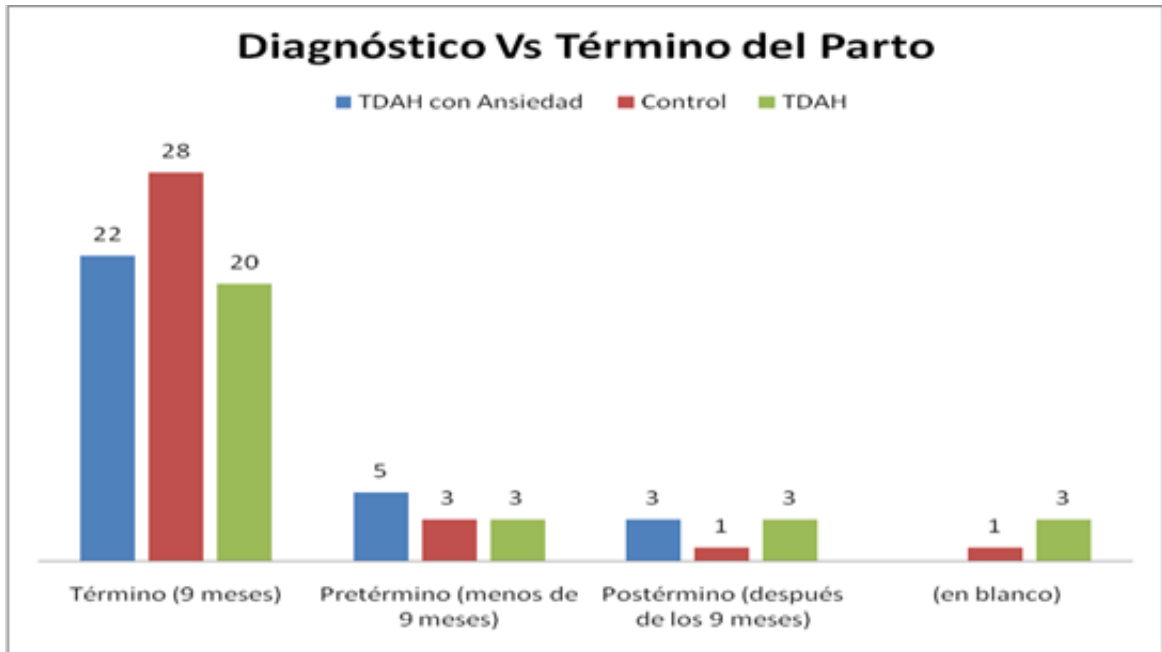
La ingesta de medicamento se reduce a 10 individuos que equivale al 11 % de los cuales el 70% está asociado al grupo de la comorbilidad el 20% al grupo de TDAH sin comorbilidad y el 10 % restante al grupo control. Los medicamentos que más utilizaron fueron los siguientes (Tabla 4-10):

Tabla 4-10: Análisis de casos asociados a la ingesta de medicamentos.

Tipo de Medicamento	TDAH con Ansiedad	Control	TDAH
Antibiótico	4	0	1
Antihipertensivos	1	0	0
Cortico esteroides	1	0	1
Antidepresivo	1	0	0
Acetaminofen	0	1	0

Los datos en general son muy pocos, por lo tanto no fue posible establecer asociaciones.

Por otro lado se indagó a las madres sobre el “parto a término” (Gráfica 4-9).

Gráfica 4-9. Diagnóstico versus Término del Parto.

Los resultados arrojaron que se puede asociar el parto a término a un factor protector frente al trastorno; como se puede observar en la gráfica se realizó una agrupación frente al tipo de trastorno, además de la clasificación del TDAH como tal.

Aunque la mayoría de los niños del estudio nacieron a término, los que salieron de la normalidad se concentraron en los grupos de los trastornos. Ahora, frente a si el “parto fue a término” es una variable que se puede asociar al trastorno ya sea con o sin la comorbilidad se identificó que:

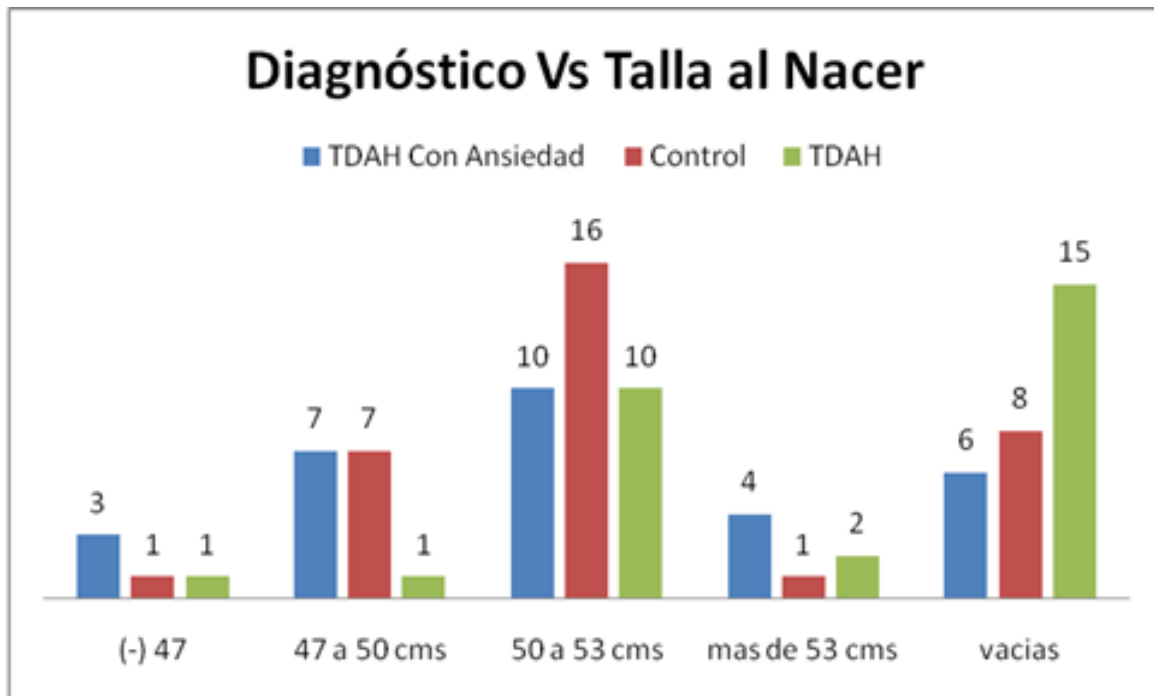
Tabla 4-11: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer para término del parto.

	X ² /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH con Ansiedad/ Control	1,991 /0,158	0,20
TDAH/ Control	1,125/0,289	0,318

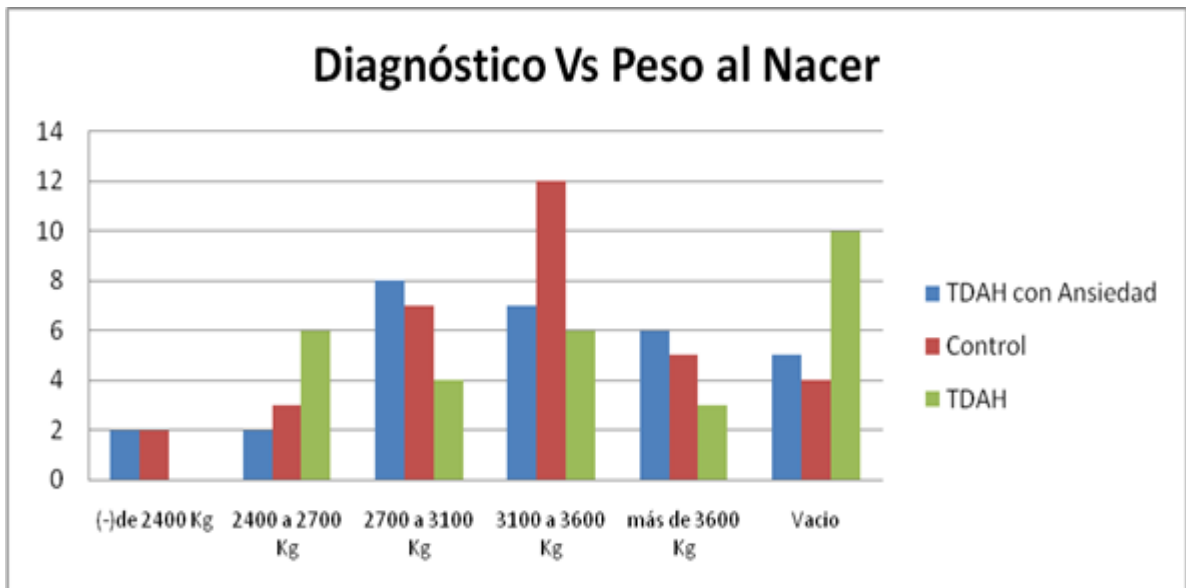
Los datos en general no evidencian asociación, ni siquiera tendencia pues el valor p es muy alto.

Frente a la talla al nacer se identificó que en general aunque los resultados no son significativos los niños que presentaron el diagnóstico de TDAH ya sea con o sin la comorbilidad al nacer tuvieron una talla menor o mucho mayor a lo esperado. Los controles en su mayoría estuvieron ubicados entre los rangos de los datos más frecuentes catalogándolos como normales. No se realizó significancia estadística por ser muy pocos datos.

Gráfica 4-10. Diagnóstico versus Talla al Nacer.



En cuanto a la variable “peso al nacer” se evidenciaron resultados similares a los de la talla. Se reitera que aunque no hay datos significativos en los sujetos con talla menor a 2700 Kg o mayor a 3600 Kg se encontró mayor prevalencia del trastorno (Gráfica 4-10).

Gráfica 4-11. Diagnóstico versus Peso al Nacer.

Dentro de los Antecedentes postnatales se realizaron preguntas frente al tipo de alimentación que recibió el menor en los primeros meses y se identificó que:

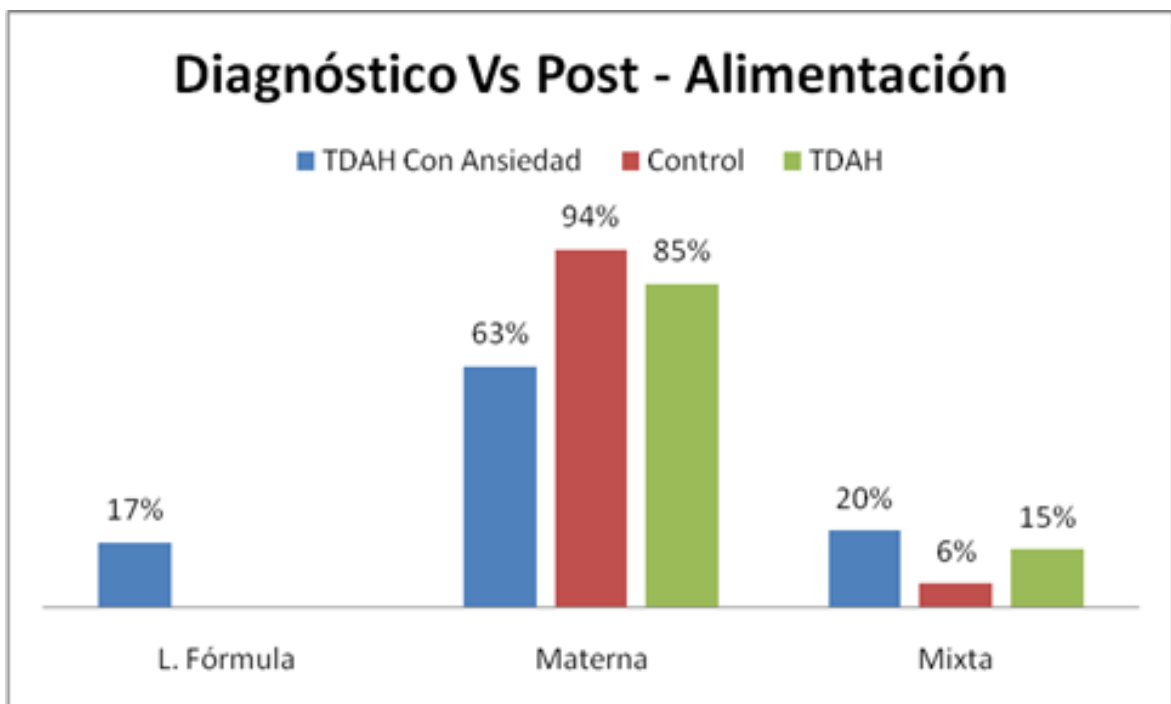
Gráfica 4-12. Diagnóstico versus Post-Alimentación.

Tabla 4-12: Prueba estadística (Chi)² para post-alimentación.

	X ² /P- Valor
TDAH con Ansiedad/ Control	0,003
TDAH/ Control	0,87

Se evidenció una asociación entre el tipo de alimentación entre la leche de fórmula (artificial) y el trastorno con la comorbilidad.

También se indagó sobre el desarrollo motor y de lenguaje que no arrojaron datos significativos, en general obtuvieron un desarrollo dentro de los parámetros normales razón por la cual no se profundizó en los mismos. Tampoco se evidenció alguna relación en cuanto si gateó o no con el desarrollo o no del trastorno.

4.4 Análisis a nivel salud y antecedentes psiquiátricos

En el estudio de asociación entre cuadros alérgicos clasificándolos en dos aspectos, de tipo respiratorio y de tipo dermatológico, se encontró (Gráfica 4-13 y Tabla 4-13):

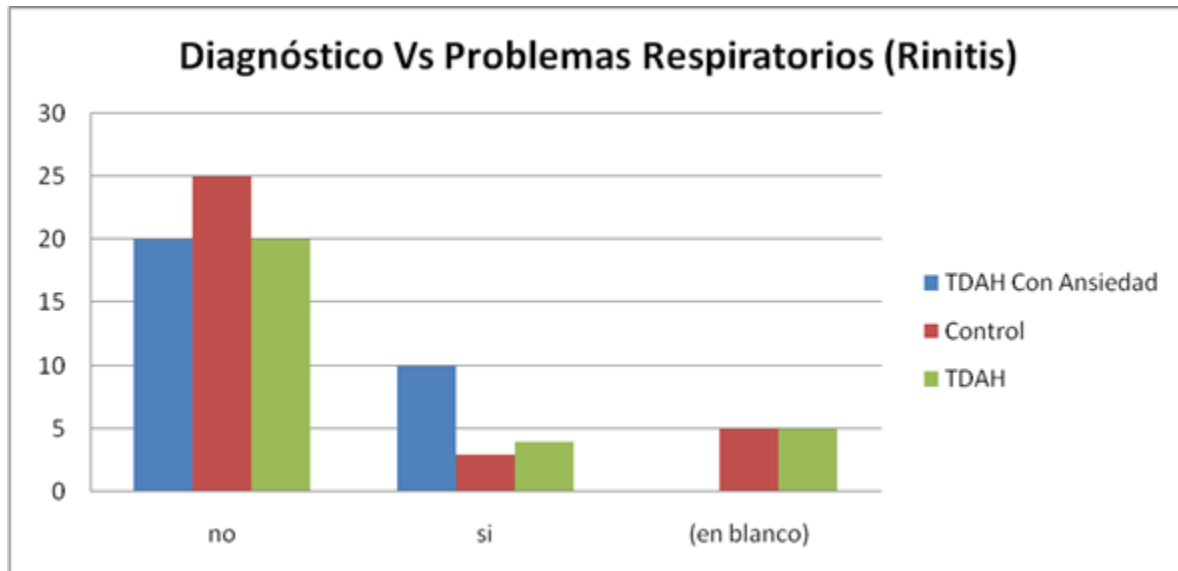
Gráfica 4-13. Diagnóstico versus Problemas Respiratorios (Rinitis).

Tabla 4-13: Análisis de casos con problemas respiratorios (Rinitis).

Grupo	Total Individuos	Individuos Con Rinitis	Porcentaje (%)
TDAH con Ansiedad	30	10	59%
TDAH	29	4	23%
Controles	33	3	17%

En general, solo el 18% de todos los individuos del estudio presentaron problemas de rinitis, sin embargo de ese 18% el 59% pertenecen a los casos TDAH con la comorbilidad, sin la comorbilidad el 23% y en los controles el 17%. Lo que quiere decir que prevalece el cuadro en los menores que presentan el trastorno con la comorbilidad dando una diferencia de un 24%. Igualmente se realizó el mismo procedimiento frente a cuadros alérgicos en piel y no se encontraron datos relevantes. Frente a una asociación estadística de tipo respiratorio se identificó (Tabla 4-14):

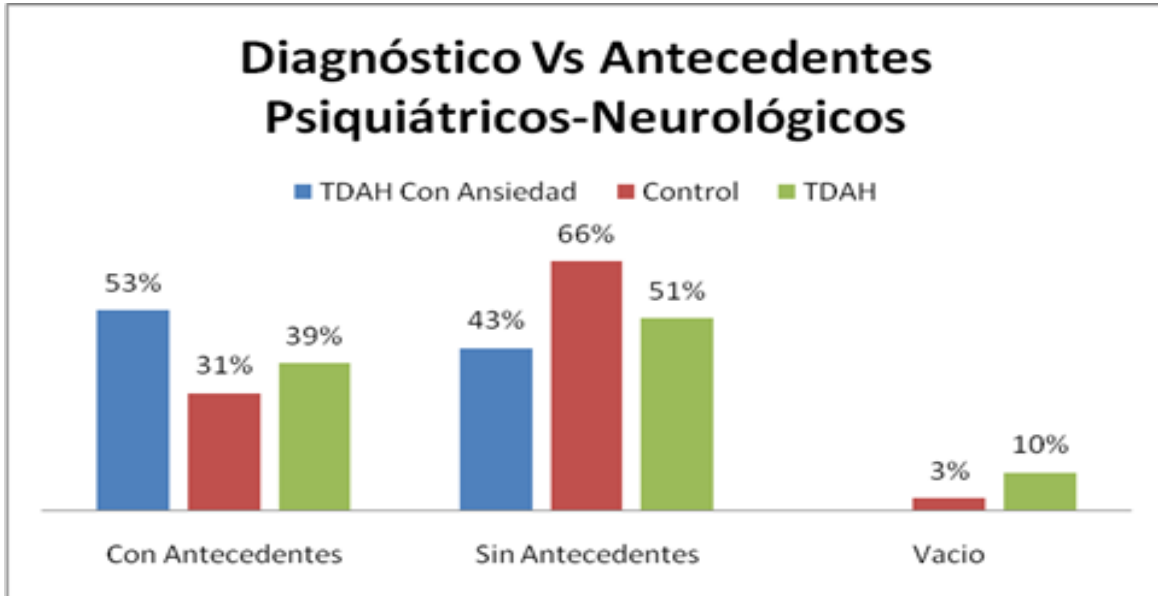
Tabla 4-14: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fisher para término del parto.

	X² /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH con ansiedad/ Control	1,991 /0,158	0,20
TDAH/ Control	1,125/0,289	0,318

Los datos fueron pocos, razón por la cual no se pudo determinar una asociación estadística.

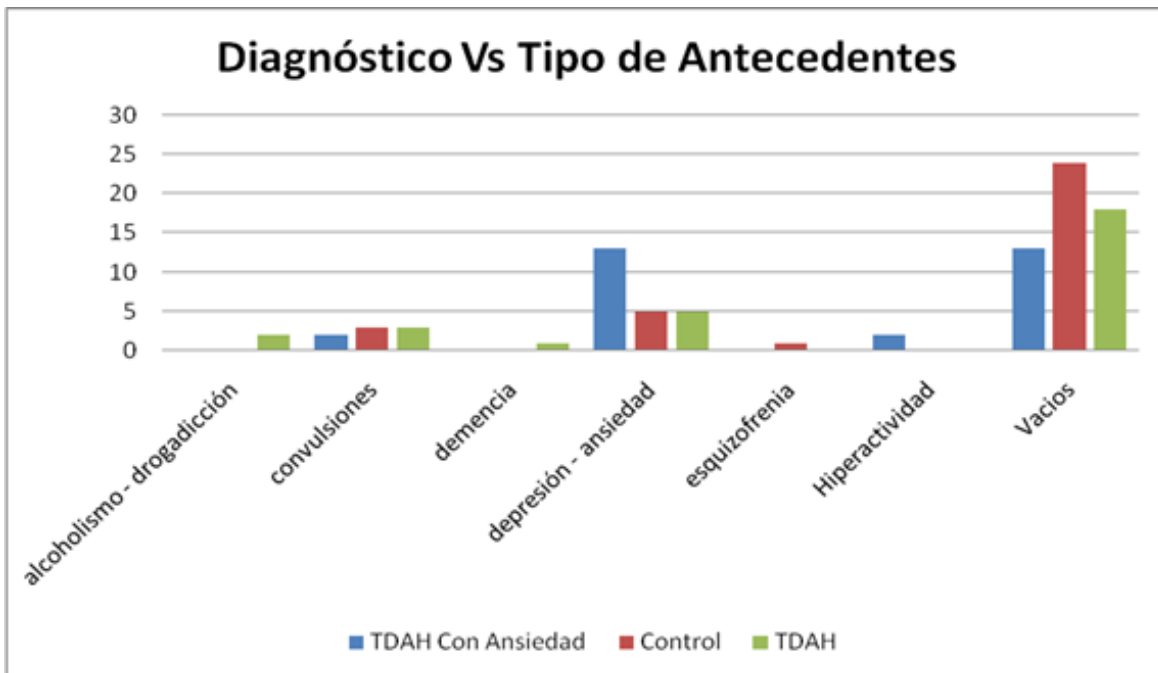
Por otro lado, se indagó sobre los antecedentes psiquiátricos y neurológicos en la familia y se encontró (Gráfica 4-14):

Gráfica 4-14. Diagnóstico versus Antecedentes Psiquiátricos y Neurológicos.



En general en el grupo con comorbilidad se identificó que el porcentaje de que existieran antecedentes psiquiátricos y neurológicos en el grupo experimental fue mayor en comparación a los otros grupos, pero en general no fue significativo. Al identificar trastornos específicos se encontró que:

Gráfica 4-15. Diagnóstico versus Tipo de Antecedentes.



Se pudo evidenciar en general que los antecedentes de depresión y ansiedad tuvieron mayor tendencia en el grupo con comorbilidad y es exactamente del 43% del total de los casos. Por el contrario, en los otros grupos se identificó que en el grupo de TDAH sin comorbilidad solo fue del 17% y en los controles del 15%. Los datos no son suficientes para identificar asociación.

Igualmente se consideró la variable de si el menor duerme solo en su propia cama y el tiempo de sueño, los resultados fueron los siguientes: Frente a si el menor duerme solo en su propia cama se identificó que (Tabla 4-15):

Tabla 4-15: Análisis de casos cuando el menor duerme solo en su propia cama.

	SI	NO
TDAH Con Ansiedad	25	5
Control	28	5
TDAH	15	12

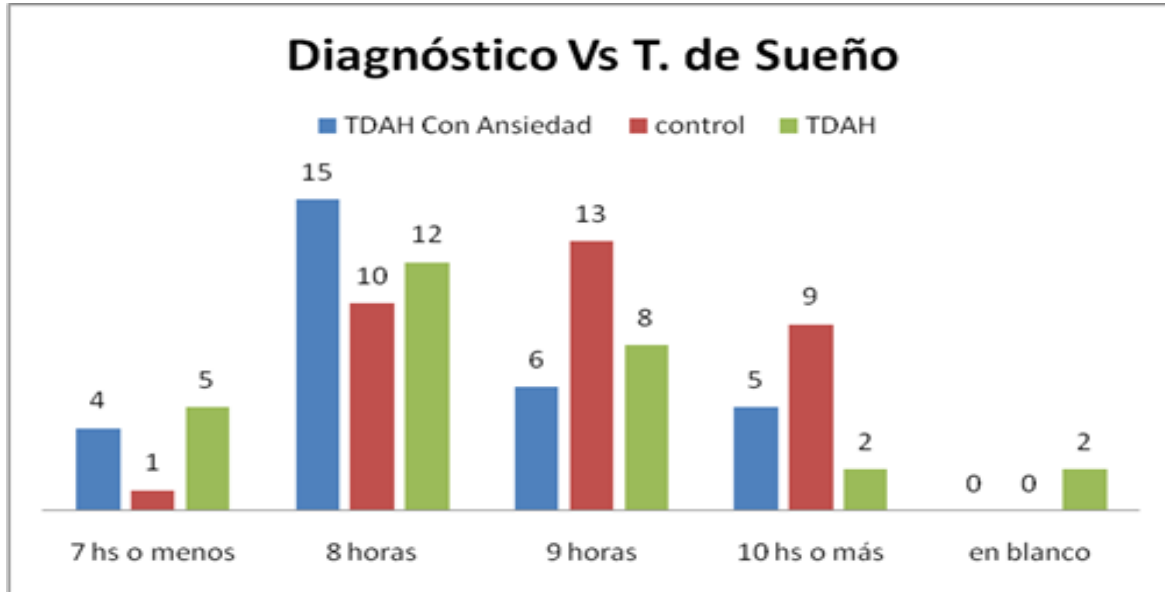
Adicionalmente se identificó si hay una asociación significativa y se encontró (Tabla 4-16)

Tabla 4-16: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer cuando duerme solo en su cama.

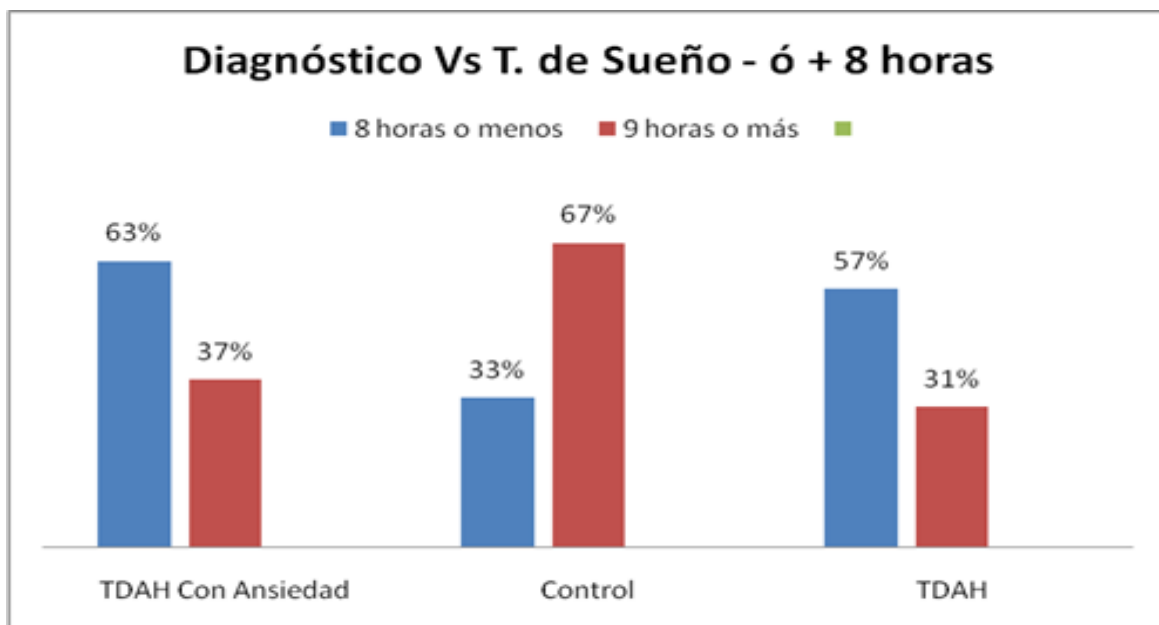
	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	0,027 /0,869	1
TDAH/ Control	7,408/0,006	0,009

En general se identificó asociación entre el que el menor duerma en cama acompañado con el grupo del TDAH sin comorbilidad, estos datos pueden estar relacionados a que en este grupo también estuvo asociado a que se caracterizó porque viven solo con la progenitora.

Por otro lado se indagó el tiempo de sueño y se encontró (Gráfica 4-16):

Gráfica 4-16. Diagnóstico versus Tiempo de Sueño Total.

Se observó en general que mientras más es el tiempo de sueño del menor, aumentó la posibilidad de no padecer el trastorno y que mientras menor fuera el tiempo de sueño aumentó la probabilidad de desarrollar el trastorno ya sea con o sin comorbilidad. Se identificó que el tiempo ideal de sueño para un menor debe estar alrededor de las 9 horas. Tomando en cuenta este dato se realizó una clasificación del tiempo de sueño en dos momentos: 8 horas o menos y 9 horas o más; los resultados fueron los siguientes:

Gráfica 4-17. Diagnóstico versus Tiempo de Sueño Clasificado.

En esta gráfica se observó que los niños que duermen 9 horas o más se encuentran en su mayoría en el grupo control mientras que los que tienen 8 horas de sueño o menos se encuentran en su mayoría en el grupo con y sin comorbilidad. Frente al análisis estadístico se encontró que:

Tabla 4-17: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer Tiempo de sueño.

	X² /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	5,670 /0,017	0,023
TDAH/ Control	4,207/0,04	0,068

En ambas comparaciones se da asociación de acuerdo a la prueba “Chi Cuadrado” por el contrario haciendo la asociación entre TDAH y el grupo control frente a la prueba de “Fisher” solo hay asociación significativa en el grupo con comorbilidad.

4.5 Análisis de resultados de los antecedentes escolares

Se indagó sobre si los grupos que presentaban el trastorno tienen asociación con dificultades de aprendizaje significativas y la conclusión que los padres de familia y el colegio brindaron además de la observación clínica se observa en la Tabla 4-18.

Tabla 4-18: Análisis de casos con dificultad en el aprendizaje.

GRUPO	DIFULTADES EN EL APRENDIZAJE	PORCENTAJE
TDAH CON ANSIEDAD	25 CASOS	83%
TDAH SIN ANSIEDAD	12 CASOS	41%

Los menores que presentaron la comorbilidad tienen un porcentaje significativo de estar acompañado por dificultades en el aprendizaje. Para el grupo control no se tuvo en cuenta este análisis ya que dentro de los criterios de la muestra se planteó desde el principio que los niños tuviesen buen rendimiento académico y comportamental.

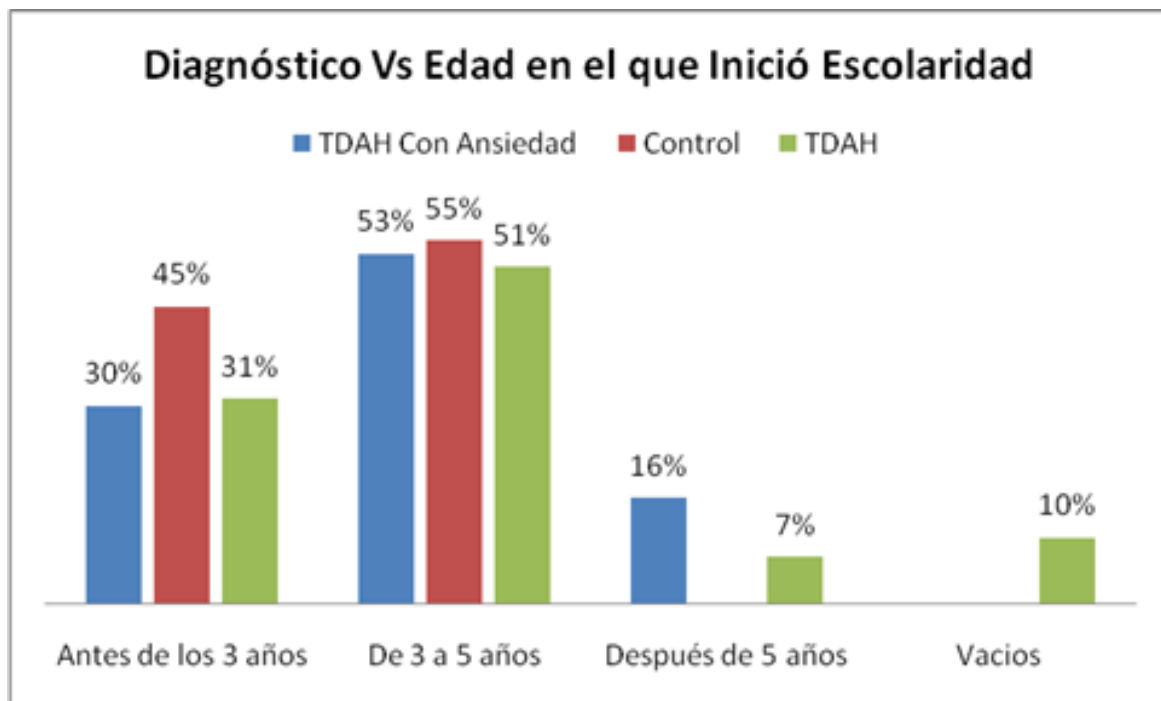
Se verificó si estadísticamente es significativo Tabla 4-19:

Tabla 4-19: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer Dificultad en el Aprendizaje.

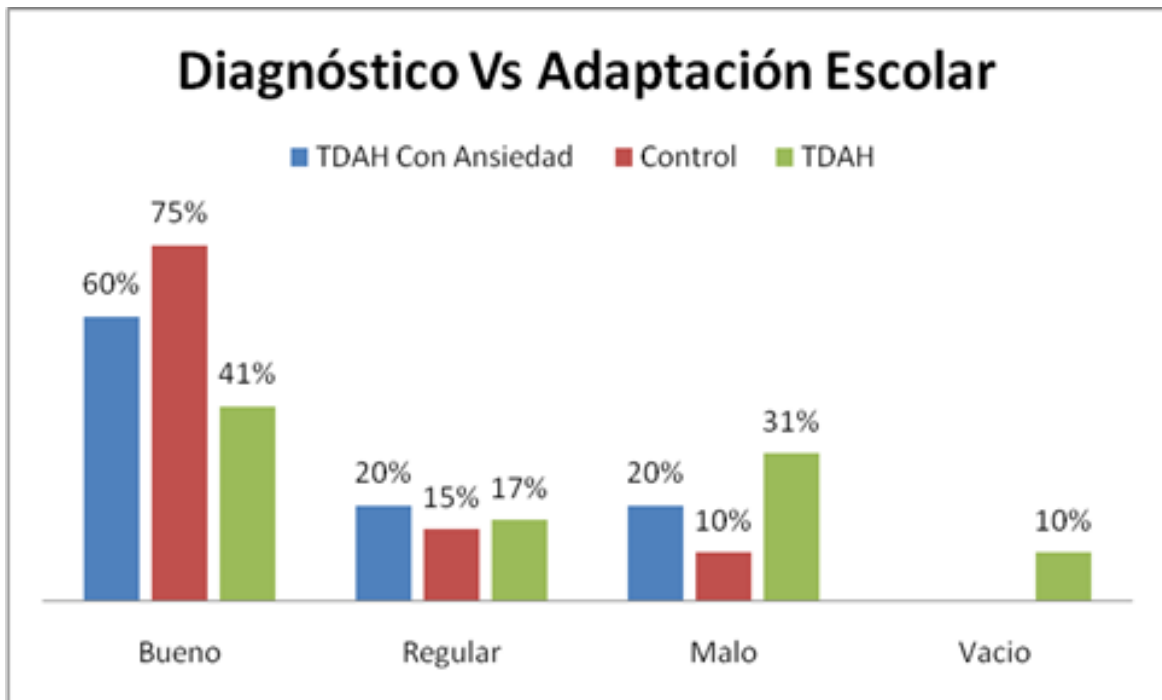
	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	45,592 /0,000	0,0000
TDAH/ Control	16,932/0,000	0,000240

Ambos tuvieron asociación significativa, sin embargo en este punto solo se identifica si hay dificultades en el aprendizaje, no se hace énfasis en problemas en el aprendizaje.

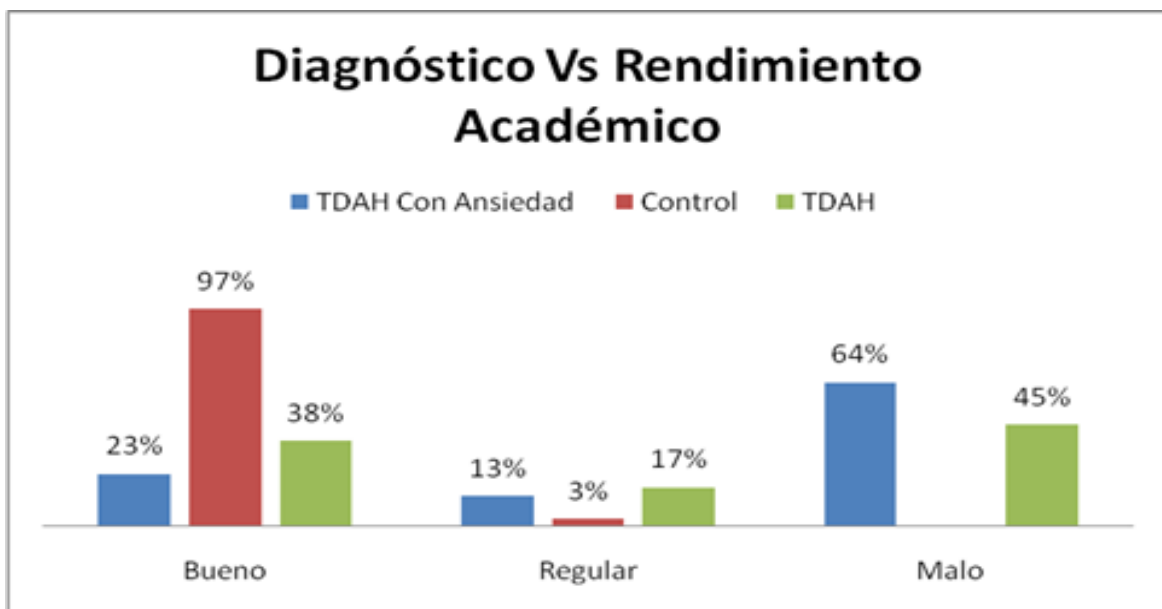
Se buscó identificar un componente relevante frente al inicio de escolaridad y se evidenció dificultad adaptativa y el actual rendimiento académico. Los resultados fueron los siguientes (Gráfica 4-18):

Gráfica 4-18. Diagnóstico versus Inicio de Escolaridad.

Se evidenció en general que mientras sea mayor la edad en la que inicia el proceso escolar aumenta la probabilidad de desarrollar un trastorno, aunque este resultado a simple vista es una pequeña tendencia, lo cual hace que no amerite identificar asociación estadística. Igualmente se analizó el proceso de adaptación en la cual se identificó:

Gráfica 4-19. Diagnóstico versus Adaptación Escolar.

No hay datos significativos, sin embargo se evidencia mayor dificultad de adaptación en los menores con el trastorno ya sea con o sin comorbilidad. Además, se analizó el rendimiento académico de los menores en el cual se identificó (Gráfica 4-20):

Gráfica 4-20. Diagnóstico versus Rendimiento Académico.

Se evidencia un bajo rendimiento académico con mayor prevalencia en los menores con la comorbilidad. No se tomó en consideración el hacer una asociación estadística ya que el atributo entre ser bueno, regular o malo es bastante subjetivo.

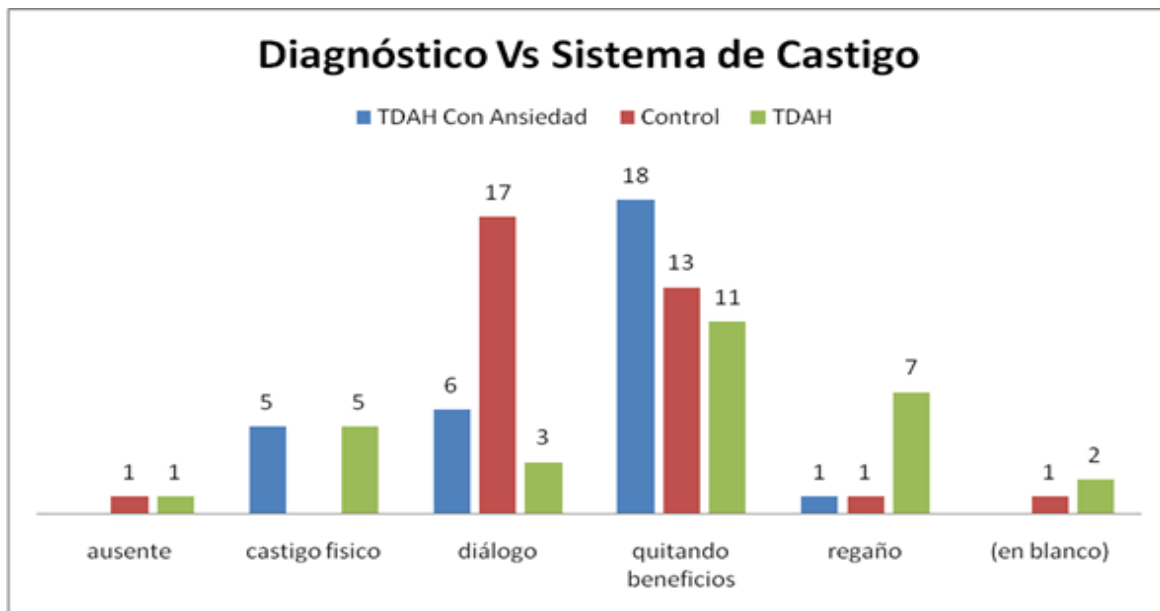
4.6 Análisis de pautas de crianza

Frente al proceso de crianza se identificó el tipo de castigo que más usa, si dedican al niño diariamente al menos 15 minutos de juego o diálogo, si trabajan en equipo niños y padres, si hay coherencia en las normas que aplican, si han tenido inconvenientes en la crianza y si se ofuscan fácilmente con los hijos. En el sistema de castigo más frecuente por parte del padre se encontró (Tabla 4-20 y Gráfica 4-21):

Tabla 4-20: Sistema de castigo más frecuente por parte del padre.

	Ausente	Castigo Físico	Diálogo	Quitando Beneficios	Regaño	No Respondieron
TDAH Con Ansiedad	5 (17%)	0	6 (21%)	15 (52%)	3 (10%)	1
Control	5 (15%)	0	14 (42%)	12 (36%)	2 (6%)	0
TDAH	9 (36%)	3 (12%)	4 (16%)	5 (20%)	4 (16%)	4

Gráfica 4-21. Diagnóstico versus Sistema de Castigo.



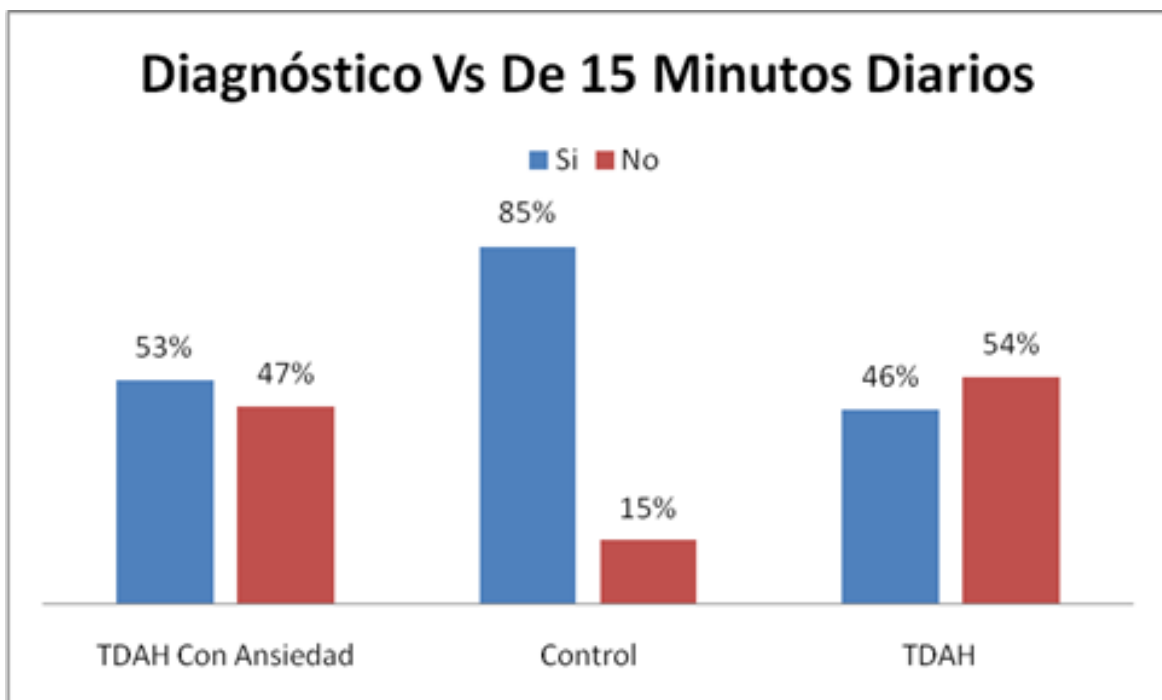
Aunque se evidenció que en general en el grupo TDAH sin comorbilidad prevalecieron los sistemas negativos de ausencia y castigo físico, las diferencias no son tan significativas entre los grupos. También fue claro que el diálogo y el quitar beneficios prevaleció en el grupo control.

Frente a si los padres le dedican 15 minutos diarios de compartir en dialogo o juego libre con sus hijos se identificó (Tabla 4-21 y Gráfica 4-22):

Tabla 4-21: Análisis de casos padres que dedican 15 min diarios para compartir.

		NO	SI	No Respondieron
TDAH	Con	14 (47%)	16 (53%)	0
Ansiedad				
Control		5 (15%)	27 (85%)	1
TDAH		13 (54%)	11 (46%)	5

Gráfica 4-22. Diagnóstico versus Tiempo de 15 min para compartir con sus hijos.



Se realizó asociación estadística y se encontró (Tabla 4-22):

Tabla 4-22: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer Tiempo de 15 min para compartir.

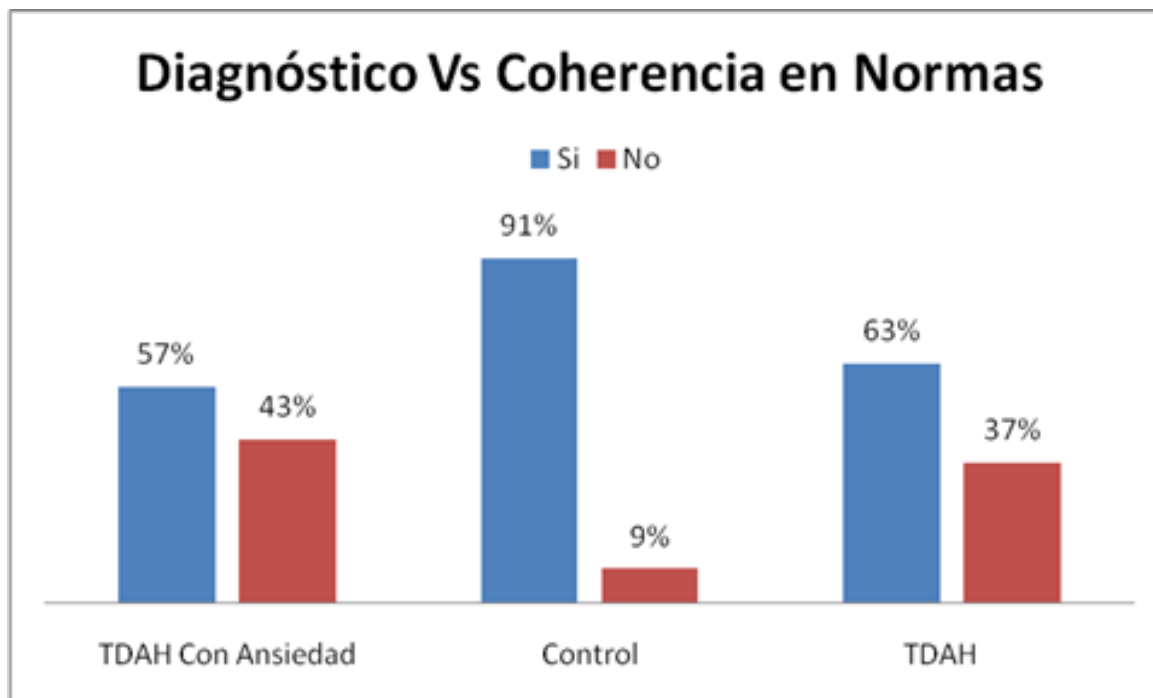
	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	7,020 /0,008	0,012
TDAH/ Control	9,340/0,002	0,0035

Hay una asociación significativa entre el tiempo que no le dedican al menor y el trastorno ya sea con o sin comorbilidad.

En cuanto a si existe coherencia en las normas que aplican los padres se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 4-23: Coherencia de los padres en la aplicación de normas.

	NO	SI	No Respondieron
TDAH Con Ansiedad	13 (43%)	17 (57%)	0
Control	3 (9%)	29 (91%)	1
TDAH	9 (37%)	15 (63%)	5

Gráfica 4-23. Diagnóstico versus Coherencia de Normas.

Se realizó la asociación encontrando que (Tabla 4-24):

Tabla 4-24: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer Coherencia de Normas.

	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	9,326 /0,002	0,0032
TDAH/ Control	6,443/0,011	0,019

En general se evidenció asociación al trastorno ya sea con o sin comorbilidad con unas pautas de crianza incoherentes en normas.

Ahora, si los padres y/o personas que acompañan el proceso de crianza trabajan en equipo se detectó lo siguiente (Tabla 4-25 y Gráfica 4-26):

Tabla 4-25: Análisis de casos para trabajo en equipo en el proceso de crianza.

	NO	SI	No Respondieron
TDAH Con Ansiedad	11 (37%)	19 (63%)	0
Control	6 (19%)	26 (81%)	1
TDAH	16 (62%)	10 (38%)	3

Gráfica 4-24. Diagnóstico versus Coherencia de Normas.

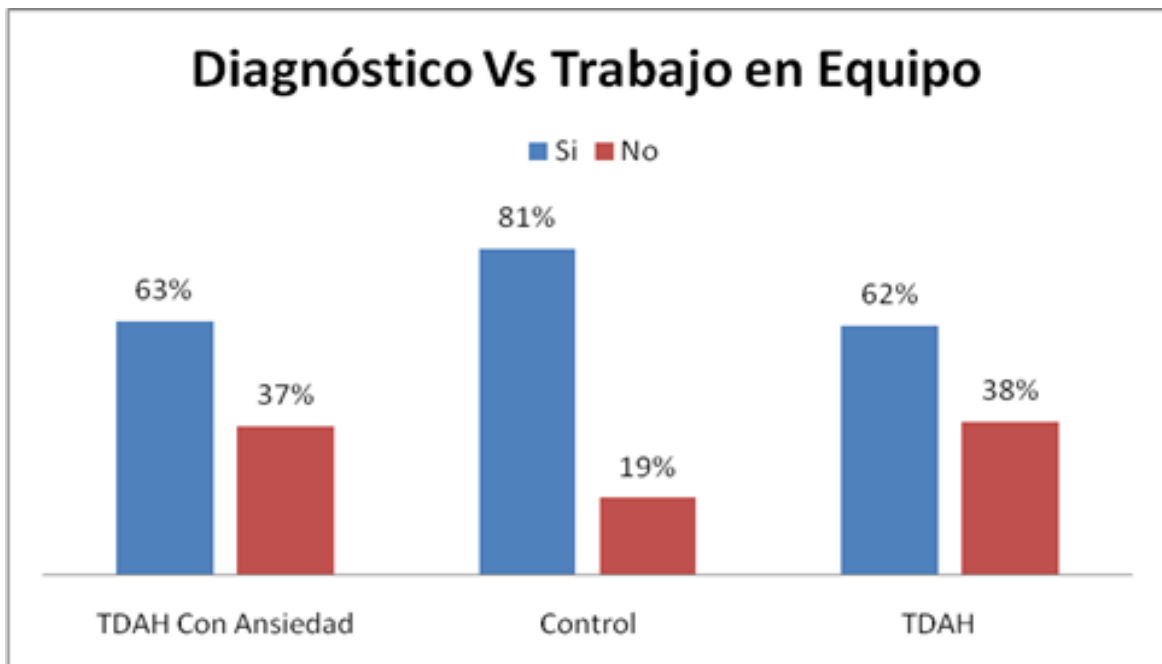


Tabla 4-26: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer Trabajo en Equipo.

	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	2,498 /0,114	0,156
TDAH/ Control	11,155/0,001	0,001

Se encontró asociación con la variable en el grupo de TDAH sin comorbilidad y el que los padres no trabajaran en equipo. En el grupo de comorbilidad no se evidenció asociación. Es importante recordar que este último grupo se caracterizó por ser cercano al grupo control con relación a si los padres están unidos o separados.

Se analizó si los adultos se ofuscaban fácilmente observando los siguientes datos:

Tabla 4-27: Análisis de casos adultos responsables que se ofuscan fácilmente.

	NO	SI	No Respondieron
TDAH Con Ansiedad	8 (27%)	22 (73%)	0
Control	17 (53%)	15 (47%)	1
TDAH	8 (31%)	18 (69%)	3

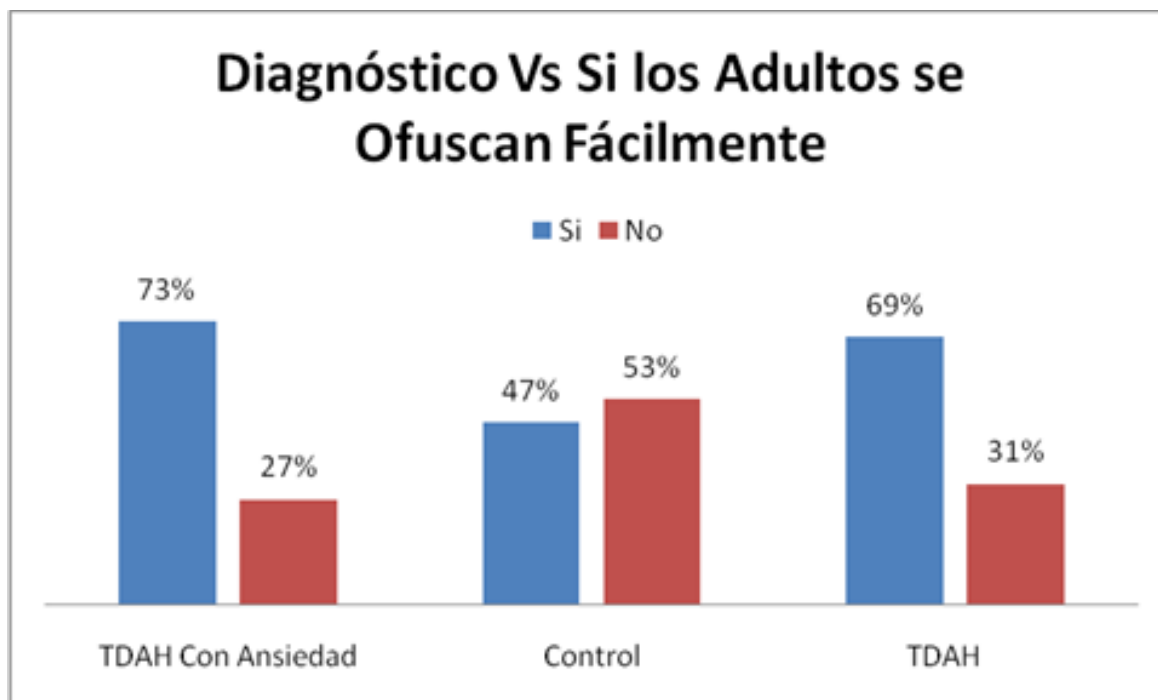
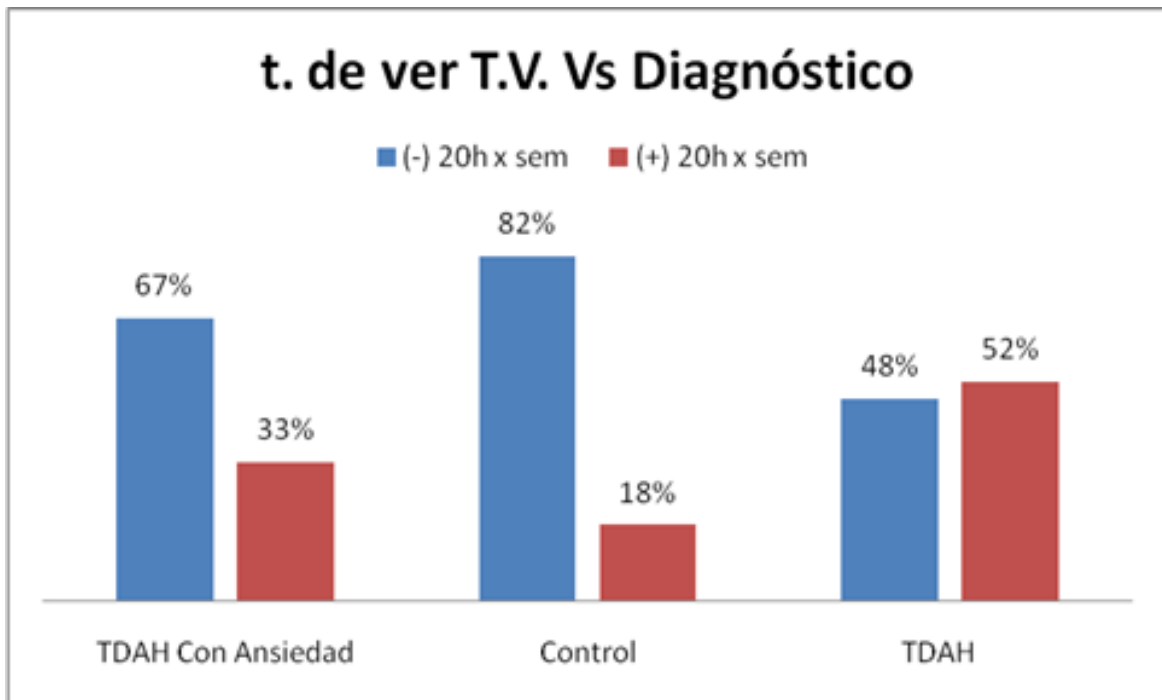
Gráfica 4-25. Diagnóstico versus Coherencia de Normas.

Tabla 4-28: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer cuando los adultos se ofuscan.

	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	4,504 /0,034	0,04
TDAH/ Control	2,923/0,087	0,113

En este caso la asociación solo se presentó en el grupo con comorbilidad; es importante observar si el hecho de ofuscarse puede generar en los menores elevados niveles de ansiedad asociados especialmente a temores.

Como indicadores específicos en la crianza, se analizó el tiempo y la frecuencia en la que los niños veían televisión entre semana tomando como parámetro y si este era más o menos de 20 horas semanales. Resultó:

Gráfica 4-26. Diagnóstico versus Porcentaje de Tiempo para ver Televisión.

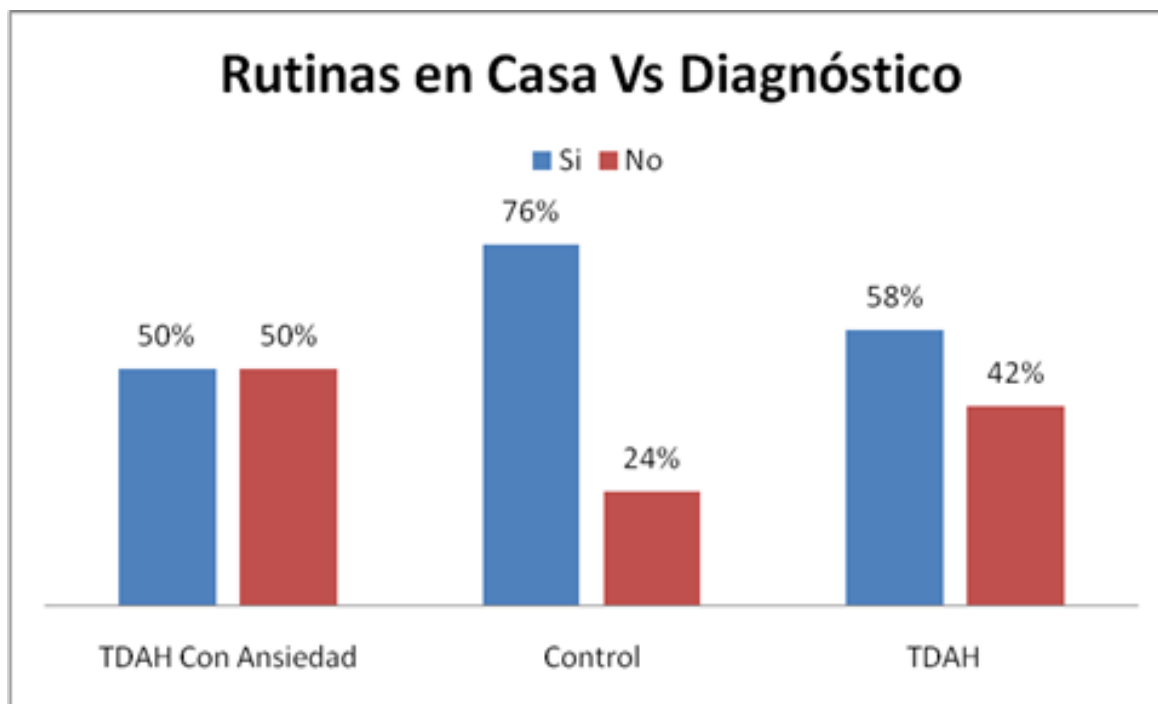
Igualmente se hace un análisis estadístico y se evidenció:

Tabla 4-29: Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer Tiempo de Televisión.

	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	0,166	0,247
TDAH/ Control	0,006	0,0105

Se evidenció asociación al grupo de TDAH sin comorbilidad. Este resultado puede agruparse a pautas de crianza inadecuadas.

Finalmente se analizó si consideraban que los menores tuvieran rutinas en casa y se encontraron los siguientes resultados (Gráfica 4-26 y Tabla 4-29):

Gráfica 4-27. Diagnóstico versus Rutinas en Casa.**Tabla 4-30:** Pruebas estadísticas (Chi)² y Fischer para Rutinas en casa.

	X2 /P- Valor	Fisher P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	0,033	0,040
TDAH/ Control	0,141	0,168

En este caso se también se evidenció asociación al grupo de la comorbilidad.

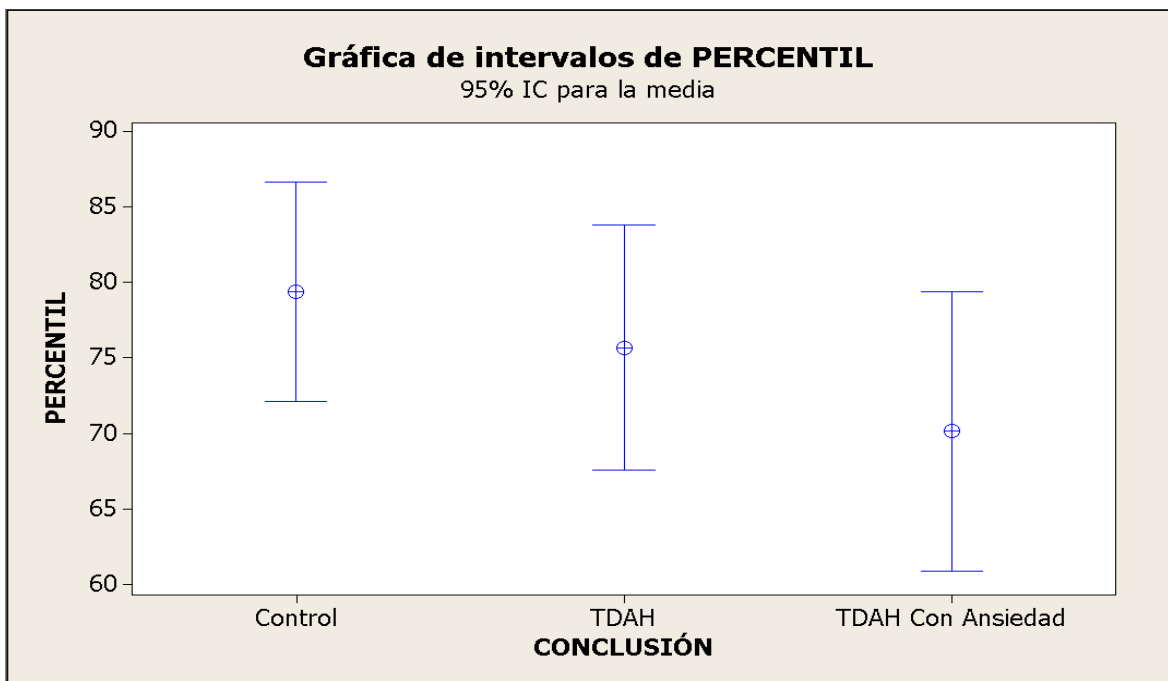
4.7 Análisis neuropsicológico

Para identificar la capacidad intelectual de los menores, se utilizó el test de matrices progresivas denominada RAVEN, prueba que involucra razonamiento analógico, percepción y capacidad de abstracción. Dentro del protocolo para definir la capacidad intelectual en los casos en que el percentil fue de 25, permite ser el mayor asociándolo a otras características como posible fracaso escolar o que en general los resultados en las pruebas neuropsicológicas sean significativamente bajas. Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 4-31.

Tabla 4-31: Test de matrices progresivas de Raven.

RAVEN	TDAH CON ANSIEDAD		CONTROL		TDAH	
	X	Desv. Est.	X	Desv. Est.	X	Desv. Est.
	70,17	24,29	79,39	20,53	75,69	21,33

Gráfica 4-28. Test de Raven – Intervalo de confianza.



Como se observa en la gráfica anterior, los intervalos de confianza son de un 95%, lo cual permite evidenciar las medidas de tendencia central y la variabilidad de los datos, permitiendo comparar entre los grupos. En general el grupo control obtuvo resultados

superiores a los casos. El grupo de TDAH sin comorbilidad, en cuanto a resultados, es cercano al grupo control. El grupo de TDAH con comorbilidad se caracterizó por la concentración de datos más bajos.

Como se mencionó anteriormente, se aplicaron una serie de subpruebas que pertenecen a ENI (Evaluación Neuropsicológica Infantil). Los resultados fueron los siguientes:

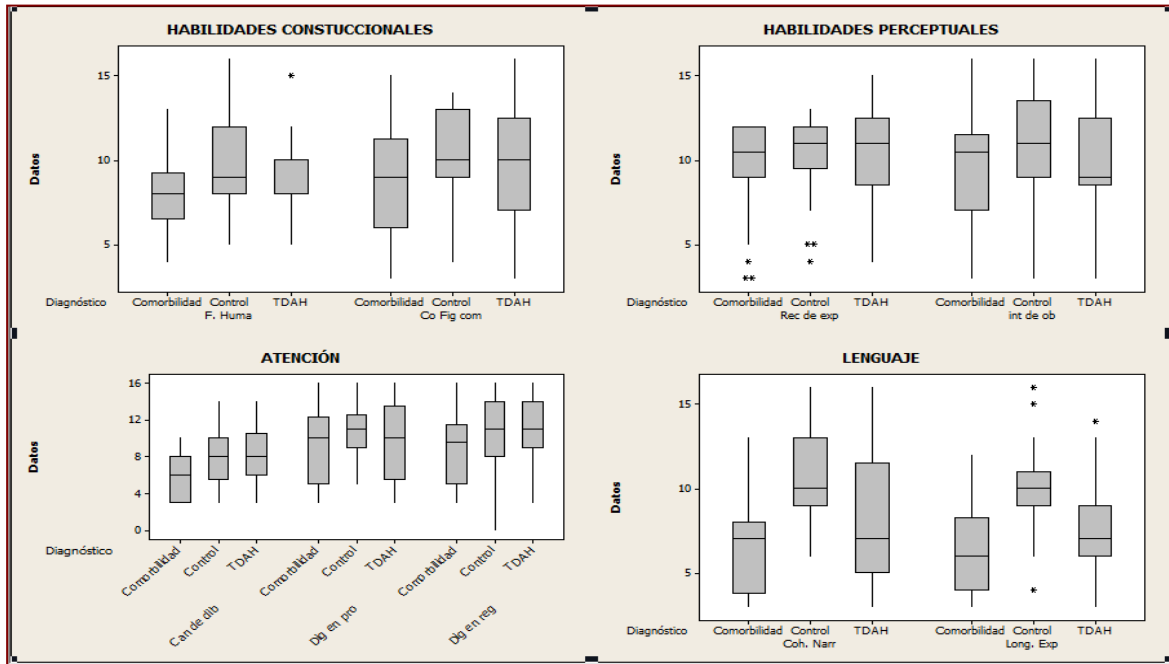
Tabla 4-32: Media y desviación estándar de las subpruebas ENI.

PRUEBAS	TDAH CON ANSIEDAD			CONTROL			TDAH		
	X	Des. Est.	Mediana	X	Des. Est.	Mediana	X	Des. Est.	Mediana
Figura Humana	7,90	2,454	8,000	9,78	2,619	9,000	8,86	2,117	8,000
C. Fig com	8,83	3,405	9,000	10,78	2,434	10,00	9,58	3,571	10,00
Rec de Exp	9,63	2,895	10,50	10,51	2,451	11,00	10,03	3,065	11,00
Dig en Pro	9,36	4,198	10,00	10,60	3,508	10,00	9,86	4,232	10,00
Dig en Reg	9,33	4,046	9,500	10,54	4,116	11,00	10,86	3,603	11,00
Can de dib	5,83	2,276	6,00	7,97	2,856	8,000	8,31	2,634	8,000
M.v. aud	8,20	3,112	8,500	10,63	2,714	11,00	9,31	3,307	9,000
M. Fig Com	8,56	2,967	9,00	10,39	2,449	10,00	8,79	2,833	10,00
Int de Ob	10,03	3,449	10,50	11,30	3,147	11,00	10,20	3,579	9,000
Dic oracio	10,93	2,599	11,00	13,60	1,749	14,00	10,72	2,776	11,00
Cal. Ment	8,56	3,308	8,00	10,69	2,325	11,00	8,20	2,846	8,00
Cal. Esc	8,73	3,016	9,00	11,87	2,595	12,00	10,82	2,331	11,00
Coh. Narr	6,66	3,021	7,00	11,03	2,481	10,00	7,93	3,751	7,00
Long. Exp	6,33	2,796	6,00	10,09	2,283	10,00	7,41	2,626	7,00
Fl. No sem	6,46	1,978	6,00	10,97	2,840	11,00	8,13	2,601	8,00
Fc ens adm	7,36	1,066	7,00	8,818	2,270	8,00	8,13	1,575	8,00
Fc rta corr	7,26	3,903	7,50	9,273	2,820	9,00	7,34	2,511	8,00
Fc to erro	7,40	3,450	7,50	8,939	2,989	8,00	7,17	2,450	7,00
Fc de cat	8,23	2,825	7,50	9,788	2,446	10,00	9,86	2,216	11,00

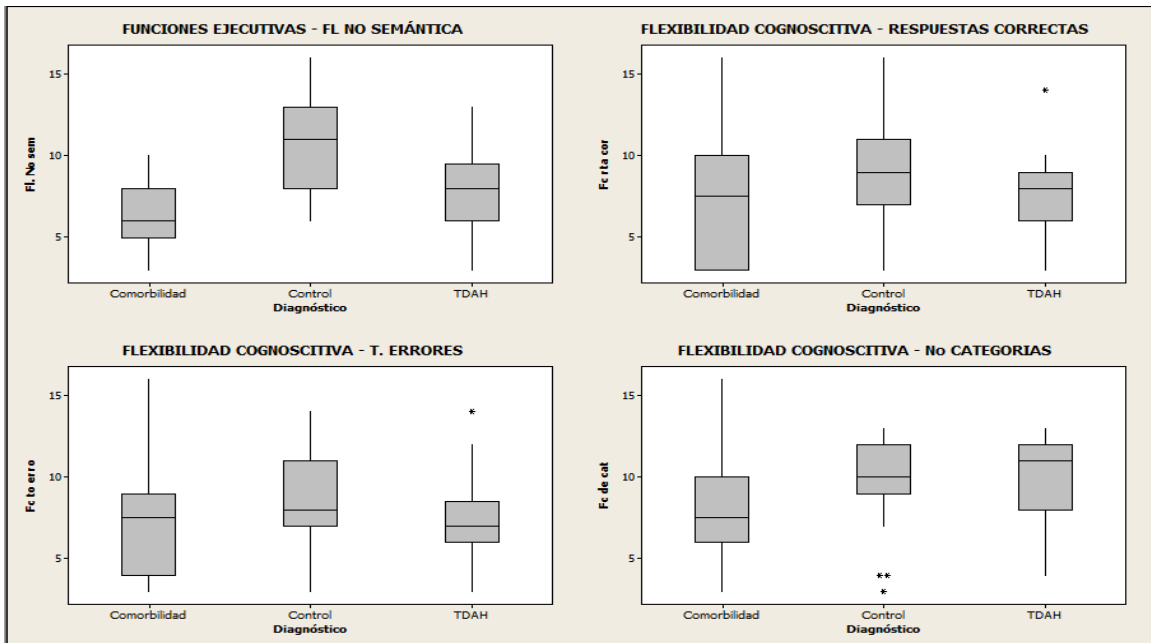
En general, las medias del grupo del TDAH con comorbilidad fueron mucho más bajas en comparación con los otros grupos.

Para observar la distribución de los datos se utilizaron gráficas de cajas, donde se comparó el proceso cognoscitivo evaluado y los grupos de participantes (Gráficas 4-29 y 4-30).

Gráfica 4-29. Cajas de Habilidades.



Gráfica 4-30. Cajas de Flexibilidad Cognoscitiva.



Frente a la aplicación de la “Torre de Londres” se realizó el siguiente análisis descriptivo:

Tabla 4-33: Aplicación de la prueba “Torre de Londres”.

PRUEBAS	TDAH CON ANSIEDAD		CONTROL		TDAH	
	X	Desv. Est.	X	Desv. Est.	X	Desv. Est.
Torres de Londres	21,900	2,796	21,273	3,145	20,552	3,214

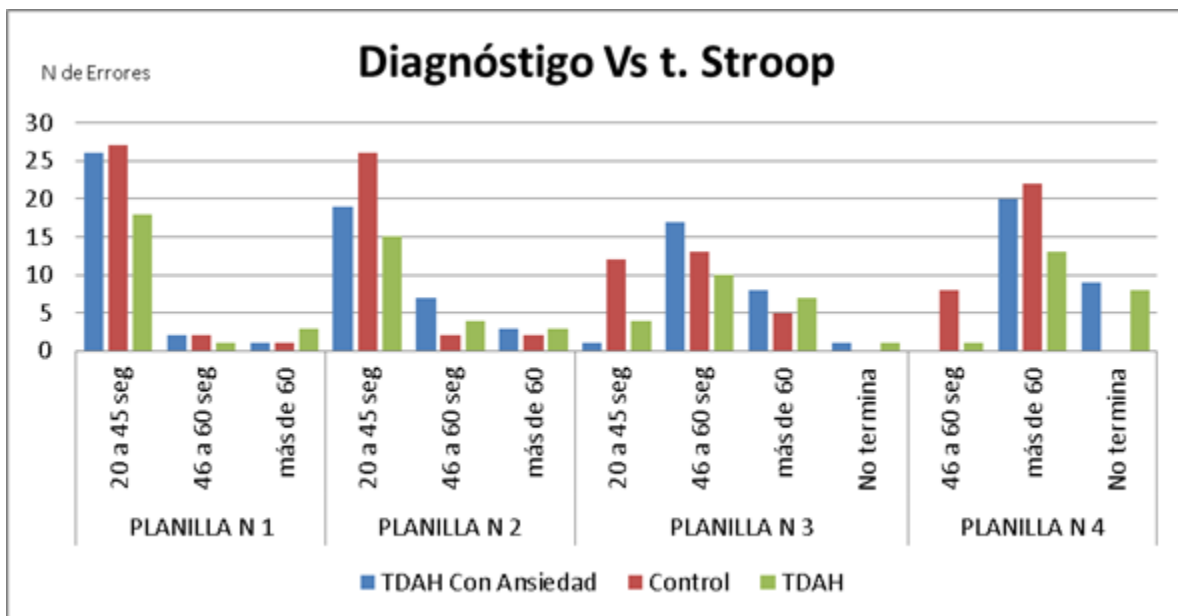
Tabla 4-34: Prueba estadística (Chi)² de la prueba “Torre de Londres”.

	X ² /P- Valor
TDAH Con Ansiedad/ Control	0,396
TDAH/ Control	0,377

En general en los tres grupos los resultados fueron bastante similares. No hay asociación

En el caso del “Test Stroop”, se realizó un proceso cualitativo tomando en cuenta el tiempo que utilizó el menor y el número de errores. Los resultados fueron los siguientes:

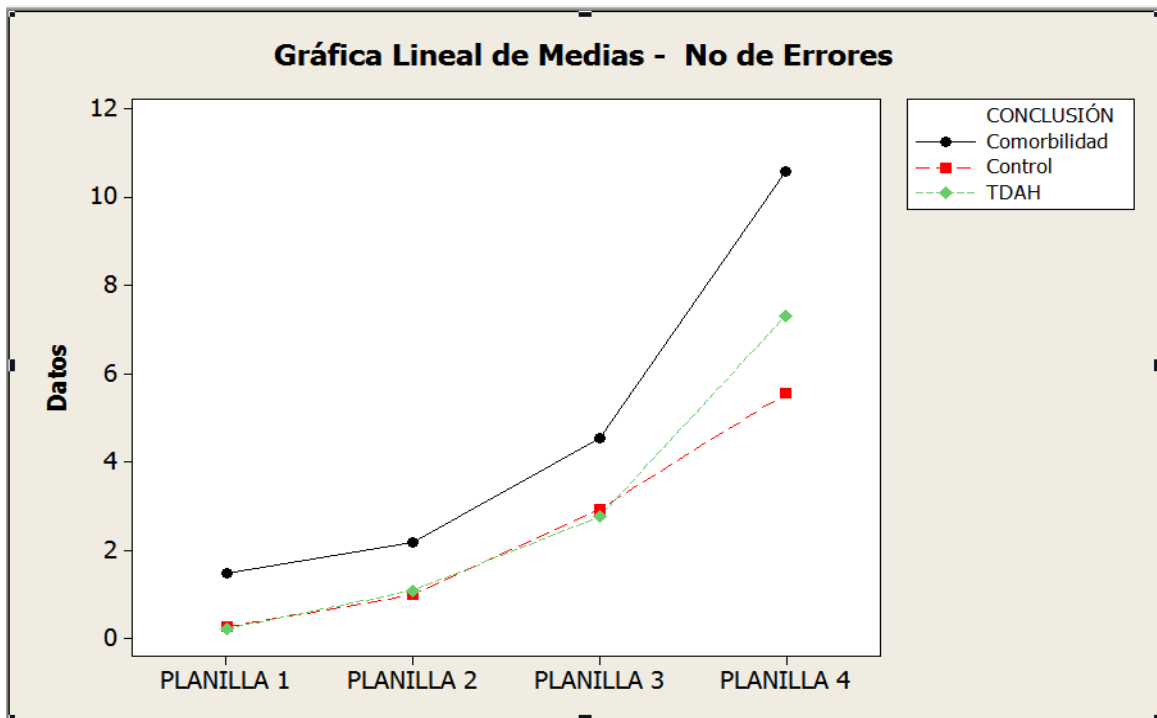
Gráfica 4-31. Diagnóstico versus Test Stroop.



En general se identifica que en la medida que aumenta la complejidad de la prueba los grupos del trastorno no logran cumplir satisfactoriamente la prueba.

En cuanto al análisis del número de errores, lo podemos observar en la Gráfica 4-32.

Gráfica 4-32. Gráfica Lineal de Medias de Errores versus Planilla.



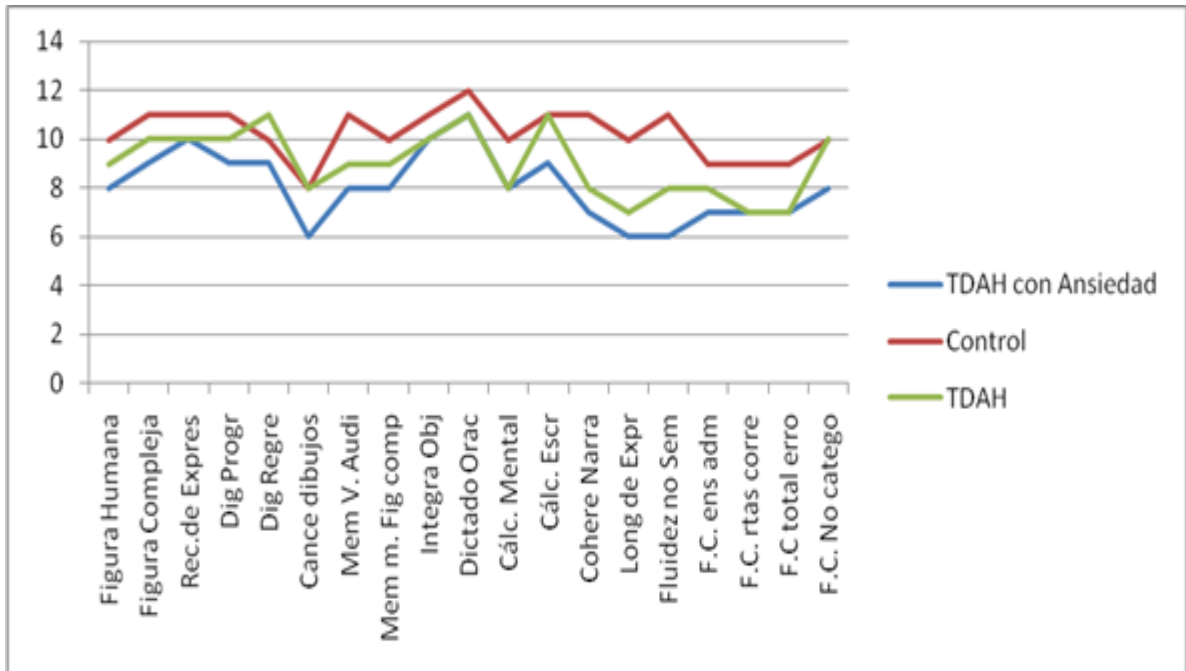
En general se evidenció que en todas las planillas el grupo de la comorbilidad presentó más errores que los otros grupos.

Sin embargo fue necesario aplicar la prueba estadística “T” por diferencias para evidenciar si se dieron diferencias estadísticamente significativas en todas las pruebas arrojando los siguientes resultados (Tabla 4-35):

Tabla 4-35: Prueba estadística “T” por diferencias.

PRUEBA	GRUPOS	Valor r-P	PRUEBA	GRUPOS	Valor – P
Test Raven	TDAH +Ans – Control	0,111	Coherencia Narrativa	TDAH +Ans – Control	0,000
	TDAH – Control	0,491		TDAH – Control	0,000
	TDAH +Ans - TDAH	0,357		TDAH +Ans - TDAH	0,161
Figura humana	TDAH +Ans – Control	0,004	Longitud de la Expresión	TDAH +Ans – Control	0,000
	TDAH – Control	0,129		TDAH – Control	0,000
	TDAH +Ans - TDAH	0,112		TDAH +Ans - TDAH	0,131
Copia Figura Compleja	TDAH +Ans – Control	0,012	Fluidez No Semántica	TDAH +Ans – Control	0,000
	TDAH – Control	0,133		TDAH – Control	0,000
	TDAH +Ans - TDAH	0,411		TDAH +Ans - TDAH	0,008
Reconoci/ de Expresión	TDAH +Ans – Control	0,211	Fluidez Cog Ensayos Adm/trados	TDAH +Ans – Control	0,024
	TDAH – Control	0,458		TDAH – Control	0,006
	TDAH +Ans - TDAH	0,654		TDAH +Ans - TDAH	0,927
Dígitos en Progresión	TDAH +Ans – Control	0,211	Fluidez Cog Respuesta Correcta	TDAH +Ans – Control	0,024
	TDAH – Control	0,458		TDAH – Control	0,006
	TDAH +Ans - TDAH	0,654		TDAH +Ans - TDAH	0,927
Dígitos en Regresión	TDAH +Ans – Control	0,244	Fluidez Cog Total de Errores	TDAH +Ans – Control	0,065
	TDAH – Control	0,748		TDAH – Control	0,013
	TDAH +Ans - TDAH	0,131		TDAH +Ans - TDAH	0,770
Cancelación de Dibujos	TDAH +Ans – Control	0,002	Fluidez Cog de Categorías	TDAH +Ans – Control	0,024
	TDAH – Control	0,628		TDAH – Control	0,901
	TDAH +Ans - TDAH	0,000		TDAH +Ans - TDAH	0,017
Memoria Verbal Auditiva	TDAH +Ans – Control	0,002	Torre de Londres	TDAH +Ans – Control	0,406
	TDAH – Control	0,093		TDAH – Control	0,377
	TDAH +Ans - TDAH	0,190		TDAH +Ans - TDAH	1,000
Memoria Figura Compleja	TDAH +Ans – Control	0,010	Stroop Lámina 1	TDAH +Ans – Control	0,066
	TDAH – Control	0,022		TDAH – Control	0,820
	TDAH +Ans - TDAH	0,766		TDAH +Ans - TDAH	0,058
Integración de Objetos	TDAH +Ans – Control	0,134	Stroop Lámina 2	TDAH +Ans – Control	0,221
	TDAH – Control	0,208		TDAH – Control	0,891
	TDAH +Ans - TDAH	0,850		TDAH +Ans - TDAH	0,231
Dictado de Oraciones	TDAH +Ans – Control	0,000	Stroop Lámina 3	TDAH +Ans – Control	0,134
	TDAH – Control	0,000		TDAH – Control	0,847
	TDAH +Ans - TDAH	0,770		TDAH +Ans - TDAH	0,075
Cálculo Mental	TDAH +Ans – Control	0,005	Stroop Lámina 4	TDAH +Ans – Control	0,024
	TDAH – Control	0,000		TDAH – Control	0,353
	TDAH +Ans - TDAH	0,655		TDAH +Ans - TDAH	0,174
Cálculo Escrito	TDAH +Ans – Control	0,000			
	TDAH – Control	0,980			
	TDAH +Ans - TDAH	0,004			

Se observó en general en todos los procesos cognoscitivos, que en el grupo del trastorno con comorbilidad la concentración de datos es mucho más bajo de lo normal a diferencia del grupo control y del grupo de TDAH sin comorbilidad. Los datos donde el t – valor es menor de 0,05 es porque existen diferencias significativas entre las medias.

Gráfica 4-33. Comparativo de las medias en cada uno de los grupos.

4.8 Análisis genético

Lo primero que se identifica es la distribución en los alelos en los dos SNPs del gen DGKH entre los grupos con el trastorno y los controles.

Tabla 4-36: Distribución de los alelos en los dos SNPs del gen DGKH.

SNPs	TDAH Con Ansiedad		Control		TDAH	
	N	%	N	%	N	%
rs1170169						
C	21	(35)	40	(71,42)	22	(39,28)
G	39	(65)	26	(46,42)	34	(60,71)
rs9525580						
G	37	(66,07)	44	(78,57)	24	(44,44)
A	19	(33,92)	12	(21,42)	30	(55,55)

Igualmente se observa la distribución de los genotipos en los dos SNPs del gen DGKH entre los grupos con el trastorno y los controles.

Tabla 4-37: Distribución de los genotipos en los dos SNPs del gen DGKH.

SNPs	TDAH Con		Control		TDAH	
	Ansiedad					
rs1170169	N	%	N	%	N	%
CC	1	(3)	8	(24,24)	4	(14,28)
CG	19	(63,33)	24	(72,72)	14	(50)
GG	10	(33,33)	1	(3)	10	(35,71)
rs9525580	N	%	N	%	N	%
GG	14	(50)	17	(51,51)	9	(33,33)
GA	9	(32,14)	10	(30,30)	6	(22,22)
AA	5	(17,85)	6	(18,18)	12	(44,44)

Se realizaron comparaciones de las frecuencias alélicas y genotípicas de lo encontrado en esta investigación en comparación con otras poblaciones, las cuales se observan en las Tablas 4-38; 4-39, 4-40 y 4-41.

Tabla 4-38: Comparación de la frecuencia alélica y genotípica con otras poblaciones.

SNPs	Resultados	ASW	CEU	CHB	CHD	GIH	JPT	LWK	MEX	MKK	TSI	YRI
rs1170169												
CC	0.142	0.509	0.473	0.204	0.243	n/a	0.150	0.670	0.241	0.609	0.337	0.687
CG	0.626	0.491	0.438	0.518	0.514		0.407	0.303	0.517	0.346	0.475	0.286
GG	0.230	0	0.089	0.277	0.243		0.442	0.028	0.241	0.045	0.188	0.027
C	0.752	0.754	0.692	0.464	0.500		0.354	0.821	0.500	0.782	0.574	0.830
G	0.241	0.246	0.246	0.536	0.500		0.646	0.179	0.500	0.218	0.426	0.170
rs9525580												
GG	0.454	0.702	0.513	0.774	0.862	0.495	0.721	0.709	0.586	0.641	0.422	0.735
GA	0.284	0.263	0.425	0.197	0.128	0.455	0.261	0.291	0.310	0.340	0.480	0.231
AA	0.261	0.035	0.062	0.029	0.009	0.050	0.018	0	0.103	0.019	0.098	0.034
G	0.738	0.833	0.726	0.872	0.927	0.723	0.851	0.855	0.741	0.811	0.662	0.850
A	0.261	0.167	0.274	0.128	0.073	0.277	0.149	0.145	0.251	0.189	0.338	0.150

(ASW: African ancestry in southwest USA, CEU: Utah resident with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection, CHB: Han Chinese in Beijing Chia, CHD: Chinese in Metropolitan Denver, Colorado, GIH: Gujarati Indians in Houston, Texas, JPT: Japanese in Tokio, Japan, LWK: Lunya in Webuye, Kenia, MEX: Mexican ancestry in los Angeles California, MKK: Maasai in Kinyayawa, Kenya, TSI: Tuscan in Italy, YRI: Yoruban in Ibadan, Nigeria.)

Tabla 4-39: Comparación de la frecuencia alélica y genotípica con solo el grupo de casos (TDAH con Ansiedad) con otras poblaciones.

SNPs	Resultados	ASW	CEU	CHB	CHD	GIH	JPT	LWK	MEX	MKK	TSI	YRI
rs1170169												
CC	0.033	0.509	0.473	0.204	0.243	n/a	0.150	0.670	0.241	0.609	0.337	0.687
CG	0.633	0.491	0.438	0.518	0.514		0.407	0.303	0.517	0.346	0.475	0.286
GG	0.333	0	0.089	0.277	0.243		0.442	0.028	0.241	0.045	0.188	0.027
C	0.666	0.754	0.692	0.464	0.500		0.354	0.821	0.500	0.782	0.574	0.830
G	0.333	0.246	0.246	0.536	0.500		0.646	0.179	0.500	0.218	0.426	0.170
rs9525580												
GG	0.50	0.702	0.513	0.774	0.862	0.495	0.721	0.709	0.586	0.641	0.422	0.735
GA	0.321	0.263	0.425	0.197	0.128	0.455	0.261	0.291	0.310	0.340	0.480	0.231
AA	0.178	0.035	0.062	0.029	0.009	0.050	0.018	0	0.103	0.019	0.098	0.034
G	0.821	0.833	0.726	0.872	0.927	0.723	0.851	0.855	0.741	0.811	0.662	0.850
A	0.178	0.167	0.274	0.128	0.073	0.277	0.149	0.145	0.251	0.189	0.338	0.150

(ASW: African ancestry in southwest USA, CEU: Utah resident with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection, CHB: Han Chinese in Beijing Chia, CHD: Chinese in Metropolitan Denver, Colorado, GIH: Gujarati Indians in Houston, Texas, JPT: Japanese in Tokio, Japan, LWK: Lunya in Webuye, Kenia, MEX: Mexican ancestry in los Angeles California, MKK: Maasai in Kinyayawa, Kenya, TSI: Tuscan in Italy, YRI: Yoruban in Ibadan, Nigeria.)

Tabla 4-40: Comparación de la frecuencia alélica y genotípica con solo el grupo control con otras poblaciones.

SNPs	Resultados	ASW	CEU	CHB	CHD	GIH	JPT	LWK	MEX	MKK	TSI	YRI
rs1170169												
CC	0.212	0.509	0.473	0.204	0.243	n/a	0.150	0.670	0.241	0.609	0.337	0.687
CG	0.757	0.491	0.438	0.518	0.514		0.407	0.303	0.517	0.346	0.475	0.286
GG	0.030	0	0.089	0.277	0.243		0.442	0.028	0.241	0.045	0.188	0.027
C	0.969	0.754	0.692	0.464	0.500		0.354	0.821	0.500	0.782	0.574	0.830
G	0.030	0.246	0.246	0.536	0.500		0.646	0.179	0.500	0.218	0.426	0.170
rs9525580												
GG	0.515	0.702	0.513	0.774	0.862	0.495	0.721	0.709	0.586	0.641	0.422	0.735
GA	0.303	0.263	0.425	0.197	0.128	0.455	0.261	0.291	0.310	0.340	0.480	0.231
AA	0.181	0.035	0.062	0.029	0.009	0.050	0.018	0	0.103	0.019	0.098	0.034
G	0.818	0.833	0.726	0.872	0.927	0.723	0.851	0.855	0.741	0.811	0.662	0.850
A	0.181	0.167	0.274	0.128	0.073	0.277	0.149	0.145	0.251	0.189	0.338	0.150

(ASW: African ancestry in southwest USA, CEU: Utah resident with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection, CHB: Han Chinese in Beijing Chia, CHD: Chinese in Metropolitan Denver, Colorado, GIH: Gujarati Indians in Houston, Texas, JPT: Japanese in Tokio, Japan, LWK: Lunya in Webuye, Kenia, MEX: Mexican ancestry in los Angeles California, MKK: Maasai in Kinyayawa, Kenya, TSI: Tuscan in Italy, YRI: Yoruban in Ibadan, Nigeria.)

Tabla 4-41: Comparación de la frecuencia alélica y genotípica con solo el grupo de TDAH sin la comorbilidad con otras poblaciones.

SNPs	Resultados	ASW	CEU	CHB	CHD	GIH	JPT	LWK	MEX	MKK	TSI	YRI
rs1170169												
CC	0.14	0.509	0.473	0.204	0.243	n/a	0.150	0.670	0.241	0.609	0.337	0.687
CG	0.50	0.491	0.438	0.518	0.514		0.407	0.303	0.517	0.346	0.475	0.286
GG	0.357	0	0.089	0.277	0.243		0.442	0.028	0.241	0.045	0.188	0.027
C	0.969	0.754	0.692	0.464	0.500		0.354	0.821	0.500	0.782	0.574	0.830
G	0.030	0.246	0.246	0.536	0.500		0.646	0.179	0.500	0.218	0.426	0.170
rs9525580												
GG	0.333	0.702	0.513	0.774	0.862	0.495	0.721	0.709	0.586	0.641	0.422	0.735
GA	0.222	0.263	0.425	0.197	0.128	0.455	0.261	0.291	0.310	0.340	0.480	0.231
AA	0.444	0.035	0.062	0.029	0.009	0.050	0.018	0	0.103	0.019	0.098	0.034
G	0.555	0.833	0.726	0.872	0.927	0.723	0.851	0.855	0.741	0.811	0.662	0.850
A	0.444	0.167	0.274	0.128	0.073	0.277	0.149	0.145	0.251	0.189	0.338	0.150

(ASW: African ancestry in southwest USA, CEU: Utah resident with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection, CHB: Han Chinese in Beijing Chia, CHD: Chinese in Metropolitan Denver, Colorado, GIH: Gujarati Indians in Houston, Texas, JPT: Japanese in Tokio, Japan, LWK: Lunya in Webuye, Kenia, MEX: Mexican ancestry in los Angeles California, MKK: Maasai in Kinyayawa, Kenya, TSI: Tuscan in Italy, YRI: Yoruban in Ibadan, Nigeria.)

En las tablas, en los datos que están en verde se observa la similitud genotípica de los resultados con otras poblaciones y los datos en rojo muestran la similitud de la frecuencia alélica.

4.9 Equilibrio de Hardy - Weinberg

Para identificar si se encontraban o no los SNPs en equilibrio, se utilizó el programa “Plink”. Para ello se hicieron dos grupos para su análisis; antes cabe anotar que para que las dos poblaciones se encuentren en equilibrio deberán tener un valor “P” igual o mayor que 0,05.

El primer análisis se realizó entre el grupo control y el TDAH con la comorbilidad. Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 4-42: Equilibrio de Hardy – Weinberg para el grupo control y TDAH con la comorbilidad.

CHR	SNP	TEST	A1	A2	GENO	O(HET)	E(HET)	P
13	DGHKrs1170169	ALL	C	G	13/56/22	0.6154	0.4951	0.03346
13	DGHKrs1170169	AFF	C	G	5/32/21	0.5517	0.462	0.2526
13	DGHKrs1170169	UNAFF	C	G	8/24/1	0.7273	0.4775	0.004069
13	DGKHrs9525580	ALL	A	G	23/25/40	0.2841	0.4813	0.0001362
13	DGKHrs9525580	AFF	A	G	17/15/23	0.2727	0.494	0.0009651
13	DGKHrs9525580	UNAFF	A	G	6/10/17	0.303	0.4444	0.1101

Las filas en verde evidencian los alelos que están en desequilibrio. En el SNP rs1170169 se puede notar que el grupo de casos está en equilibrio al contrario de los controles. En el SNP rs9525580, por el contrario, el grupo de casos está en desequilibrio en comparación al grupo control.

El segundo análisis se desarrolló entre el grupo control y TDAH sin comorbilidad. Los resultados son los siguientes:

Tabla 4-43: Equilibrio de Hardy – Weinberg para el grupo control y TDAH sin la comorbilidad.

CHR	SNP	TEST	A1	A2	GENO	O(HET)	E(HET)	P
13	DGHKrs1170169	ALL	C	G	13/37/12	0.6066	0.5	0.1292
13	DGHKrs1170169	AFF	C	G	4/13/11	0.4643	0.4688	1
13	DGHKrs1170169	UNAFF	C	G	8/24/1	0.7273	0.4775	0.04069
13	DGKHrs9525580	ALL	A	G	18/16/26	0.2667	0.4911	0.0004975
13	DGKHrs9525580	AFF	A	G	12/6/9	0.2222	0.4938	0.005445
13	DGKHrs9525580	UNAFF	A	G	6/10/17	0.303	0.4444	0.1101

En esta segunda tabla se puede notar que se reitera que el grupo control del SNP rs1170169 está en desequilibrio en comparación con el grupo de los casos. De igual manera en el SNP rs9525580 el grupo de casos se encuentra en desequilibrio en comparación con el grupo control.

Es decir, que en cuanto a la comparación de los dos grupos, los datos fueron bastante similares.

4.10 Análisis de asociación

Para la asociación, igualmente se utilizó el programa “Plink” y en este caso se realizaron tres grupos: primero se realizó la asociación de los alelos y los grupos, por un lado el grupo control y por el otro el grupo de TDAH, se incluye con y sin comorbilidad. Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 4-44: Primer análisis de asociación – Control versus TDAH en general.

SNP	Alelo Asociado	ChisQ	P- value	OR	95% CI
DGHKrs1170169	C	10.12	0.00147	0.3689	(0.198 – 0.6873)
DGKHrs9525580	A	2.155	0.1421	1.607	(0.8513 - 3.032)

Se evidenció asociación del alelo “C” pero como protector para el trastorno. En este caso es importante resaltar que el valor “P” debe ser menor de 0,05 para que se evidencie asociación y el OR (Odds Ratio) si es mayor de 1 el alelo puede ser riesgo para generar el trastorno y si es menor, se convierte en protector como en este caso.

La segunda asociación que se hizo, fue entre los alelos y los grupos control y TDAH con comorbilidad. Los resultados fueron los siguientes.

Tabla 4-45: Segundo análisis de asociación – Control versus Comorbilidad.

SNP	Alelo Asociado	ChisQ	P- value	OR	95% CI
DGHRs1170169	C	8.251	0.004073	0.35	(0.1696–0.7224)
DGKHrs9525580	A	0,004811	0.9447	1.027	(0.4834 - 2.182)

En general, se da el mismo patrón de resultados.

La última asociación se hace de los alelos con los grupos control y TDAH sin comorbilidad.

Tabla 4-46: Tercer análisis de asociación – Control versus TDAH sin la comorbilidad.

SNP	Alelo Asociado	ChisQ	P- value	OR	95% CI
DGHRs1170169	C	6,47	0.01097	0.39	(0.1875–0.8113)
DGKHrs9525580	A	5,973	0.01453	2,5	(1.191 - 5.248)

Por el contrario, en esta se da una asociación de riesgo y es el alelo “A” al TDAH pero sin comorbilidad, con un OR de 2,5.

4.11 Asociación genética con los resultados neuropsicológicos

Para esta asociación se priorizaron las pruebas que a nivel estadístico tuvieron resultados significativos dentro del cuadro de TDAH ya sea con o sin comorbilidad. Esta asociación también se realizó con el programa “Plink”. Los resultados se presentan en la Tabla 4-47.

Tabla 4-47: Asociación genética con los resultados neuropsicológicos.

SNP	Prueba Cognoscitiva	P- value	OR	95% CI
DGHKrs1170169	Cancelación de dib	0.2902	0.7291	(0.4058 – 1.31)
DGKHrs9525580		0.4423	0.7895	(0.4318 – 1.444)
DGHKrs1170169	Dictado de oraciones	0.197	0.4615	(0.1392 – 1.53)
DGKHrs9525580		0.442	1.531	(0.5128 – 4.572)
SNP 1170169	Coherencia	0.01651	0.4667	(0.249 – 0.8746)
SNP 9525580	Narrativa	0.05407	1.85	(0.9862 – 3)
SNP 1170169	Longitud de la expr	0.001469	0.3667	(0.196 – 0.6859)
SNP 9525580		0.07	1.737	(0.936 – 3.223)
DGHKrs1170169	Fluidez no semántica	0.8935	0.96	(0.5282 – 1.745)
DGKHrs9525580		0.2788	0.7079	(0.3785 – 1.324)

En general se observa que las pruebas cognitivas que evalúan lenguaje tuvieron asociación con los alelos teniendo el mismo patrón al de el de trastorno en general.

Colombia.

5. Discusión

5.1 Análisis de antecedentes

El proceso neurobiológico de madurez de áreas prefrontales y la falta de un buen control inhibitorio durante los primeros años determinan que los niños en su naturaleza comportamental demuestren conductas exploratorias, sean más inquietos de lo normal, poco tolerantes a la frustración y tengan periodos atencionales cortos y fluctuantes. (94) También algunas conductas relacionadas con la madurez de las áreas frontales como el control de impulsos (pataletas, poco seguimiento de las normas e incluso conductas agresivas), desaparecen en la edad escolar; sin embargo en los niños con TDAH perdura este comportamiento con agravante que cada una de sus conductas se intensifican, a tal grado que dejan ser funcionales frente a las demandas del medio, siendo especialmente el área escolar donde sobretodo se evidencia la sintomatología del trastorno(95), ocasionando el que sea de las problemáticas por las que más se consulta a muy temprana edad. Cada vez es más frecuente este tipo de consulta y se está convirtiendo en un problema de salud pública a nivel mundial, donde por supuesto Colombia no es la excepción (60).

Desarrollar la investigación generó una comprensión sobre la situación de algunos menores colombianos y reconocer aspectos que ya se han descrito frente al trastorno. Por ejemplo, para identificar a los niños que presentaron el trastorno, se evidenció susceptibilidad para el diagnóstico pues dentro del mismo proceso, 53 niños no fueron incluidos en el estudio de los cuales el 26 % aunque presentaban problemas atencionales e inquietud constante, también se identificó retraso mental entre fronterizo y leve. Es importante destacar que aunque no se desconoce el que los dos trastornos pueden asociarse pues investigaciones así lo han demostrado, parten de un componente clínico distinto al igual que pueden venir de etiologías diferentes por lo tanto los protocolos de investigación deben ser especializados para cada grupo aunque coincidan

en variables o factores para su investigación (95,96, 97 99). Igualmente se hizo excluyente los problemas o trastornos adaptativos, donde se da el desarrollo de síntomas emocionales o comportamentales en respuesta a un estresante psicosocial identificable que en los niños puede generar inquietud, inatención, distractibilidad y/o impulsividad (98, 99). Esta investigación buscó demostrar que a pesar de la heterogeneidad del TDAH, se identificaron aspectos del cuadro clínico que fueron pertinentes para el diagnóstico utilizando entre otros componentes el diagnóstico diferencial; para ello fue determinante ser minucioso en la información que se recogió, se escuchó el discurso del menor y se tomó en cuenta de forma organizada y controlada todas las variables que a criterio del investigador le fuera posible evaluar (9).

Frente a los resultados socio-demográficos, el primer resultado relevante fue el género, se identificó en general que en el trastorno sigue predominando género masculino. Se encontró en el grupo de TDAH sin comorbilidad que los varones fueron el 79%, siendo similar la tendencia que se da a nivel mundial frente al trastorno (100, 101, 102), sin embargo cuando se asoció la comorbilidad se dio un leve cambio en ambos sexos, en mujeres aumentó y en varones disminuyó aunque solo es del 9%. Las manifestaciones o sintomatología entre los varones y las mujeres pueden variar además de ignorarse frecuentemente que la ira, puede llegar a ser una respuesta ante un trastorno de ansiedad, lo que quiere decir que a lo mejor puede existir una ansiedad encubierta sobre todo en los varones, quienes culturalmente pueden tener mayor dificultad al momento de manifestarlo. Lo claro es que se ha identificado alteraciones emocionales asociadas al TDAH entre ellas excesiva reactividad emocional. Sería interesante profundizar en esa reactividad en cuanto intensidad, momentos y como tal la narrativa que da el menor (42, 80, 103, 104).

Asociando la variable género a los estratos se tuvieron sujetos de investigación para los tres grupos, sin embargo el número no fue homogéneo entre los grupos y se concentraron en el estrato 3 especialmente los grupos de estudio ya sea con o sin comorbilidad. Los estratos socioeconómicos planteados por el DANE permiten la identificación de la heterogeneidad económica colombiana y cómo las características de cada grupo van variando, es decir que mientras más bajo sea tendrán menos recursos para suplir las necesidades básicas como: intelectuales, recreativas y laborales entre otras (132). En este estudio no se puede confirmar lo encontrado en la literatura, la clase

social no se puede considerar como un factor psicosocial negativo para el trastorno (100, 105). Se hubiera esperado que mientras más bajo fuera el estrato mayor probabilidad del trastorno, sin embargo no fue así. Ahora, si se toma en cuenta el tipo de institución si era pública o privada se evidenció mayor concentración del trastorno ya sea con o sin la comorbilidad en los colegios públicos al contrario de los colegios privados donde fue mayor la concentración de los controles, en este caso pueden existir otras variables que para esta investigación no fueron relevantes pero que si ameritarían un trato diferente considerando solo 3 premisas: 1) en general se ha encontrado que en los colegios públicos hay mayor fracaso escolar que en los privados. 2) En Colombia los colegios públicos y privados se diferencian en varios aspectos, como su propuesta educativa, innovaciones pedagógicas y recursos tecnológicos, científicos, informativos deportivos y lúdicos. 3) Estudios han demostrado, que las experiencias cognitivas en cuanto a riqueza y calidad de la educación recibida y el tipo de oportunidades de aprendizaje que le ofrece un menor en todo su desarrollo, pueden llegar a predecir el nivel de varios procesos psicológicos y la probabilidad de éxito que estos pueden llegar a tener (106, 107, 132, 133, 134, 135).

La muestra en general aunque fue pequeña tuvo una representación de transición a noveno, sin embargo lo llamativo del proceso del diagnóstico fue cuando se identificó la existencia de la comorbilidad ya que se evidenció una mayor concentración de este grupo entre 3 a 5 primaria. Si bien es cierto que desde muy temprana edad se puede evidenciar procesos inadecuados de ansiedad especialmente temores, hay dificultad para reconocer la sintomatología (108, 109). Los síntomas son fluctuantes por lo tanto los padres pueden tener dificultad para reconocer si su hijo tiene problemas de ansiedad. Adicionalmente, por el desconocimiento del término, y por ende en generar un juicio frente a que pueda requerir de intervención especializada (103, 104, 108, 109). En niños menores de 6 a 8 años se les solicitó a los padres de familia responder la escala achenbach, donde solo se observó los resultados de las preguntas que evaluaban este trastorno (110). A diferencia de los niños mayores de 8 años donde aunque a los padres se les aplicó la escala de ansiedad de SCARED (de lo observado en sus hijos) a los niños también se les aplicó dos escalas SCARED y STAIC, es decir fue muy importante tener un aspecto autoevaluativo y aunque no se tuvieron datos exactos, en algunos casos los padres no reconocían por ejemplo temores o conductas que permitieran evidenciar que realmente estuvieran presentando problemas de ansiedad que por el

contrario en el menor resultaban positivos, la cuestión esta entonces en determinar como tal el trastorno de ansiedad y en qué momento puede llegar a ser necesario el apoyo de especialista (42, 111).

Se ha evidenciado en otros artículos que el nivel de preparación de los padres mientras más bajo, puede constituirse en un factor de riesgo externo para el TDAH. En esta investigación se demostró la veracidad de esta premisa, ya que mientras más alto fue el grado de preparación de los progenitores disminuyó el riesgo de general el TDAH, sin embargo, lo llamativo es que a nivel de estadística la significancia se da especialmente en la preparación de la progenitora y ello está relacionado con estudios que han realizado en Colombia frente a los estilos de crianza donde se ha identificado cómo la madre tiene un papel fundamental en la crianza de los hijos en todas las regiones de nuestro país, pues ella es la figura encargada de establecer las normas y reglas en el hogar, permanece más tiempo con los hijos y es la principal proveedora de afecto, contrario al padre quien está un poco más ausente en el rol, su principal función es proveer económicamente y aunque si es determinante por ejemplo en los momentos de corrección y establecimiento de castigos, no lo es en el control directo del comportamiento de los niños (136, 137, 138). En el padre se identifica la existencia de una tendencia. Es posible que el nivel de preparación les otorgue más herramientas intelectuales y físicas al momento de asumir la crianza y promueva en ellos constantemente una retroalimentación frente a los esquemas de las pautas adecuadas y por ende de ese componente regulador externo (105, 112).

Dentro del mismo campo familiar, otro factor de riesgo externo es el que lo menores pertenezcan a familias que manejen disgregación, como resultó en esta investigación, solo se utilizaron dos variables para analizar: Qué tipo de relación tienen los padres de familia y con quien vive actualmente el menor. En estas variables predominó que los controles se concentraron sobretodo en familias conformadas por padre y madre y estuvieran casados o en unión libre. El grupo de la comorbilidad en datos estuvo muy cercano al grupo control por el contrario el grupo de TDAH sin comorbilidad si tuvo diferencias marcadas con los otros grupos (23, 113, 114). Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre las familias compuestas por madres solteras y este grupo; sería muy interesante a tratar de profundizar en el tema pues el que una mujer esté sola asumiendo un hogar y la crianza como tal de su hijo puede tener implicaciones

como el que sean más vulnerables a la situación de pobreza, falta de dedicación a su hijo y por ende la ausencia de una crianza más asertiva y pertinente, factores que han sido considerados de riesgo en otras circunstancias para el TDAH, siendo además coincidente con que en este grupo al momento de preguntarle el tiempo que los menores le dedicaban a la televisión y se evidenció que era más de 20 horas semanales. En este caso se consideraría sobretodo una posible carencia de regulación en el proceso de formación, que como se ha visto tiene una alta incidencia en el desarrollo del trastorno (125).

Para la identificación de los subtipos del TDAH, se consideró hacer la asociación del subtipo del TDAH pero relacionado al grupo de casos. Como se mencionó en los resultados el tipo mixto tuvo mayor asociación a ambos grupos (TDAH con comorbilidad y sin la comorbilidad), no existió diferencia significativa más si predominó la inatención en el grupo con comorbilidad, resultado que de igual manera se ha identificado en la literatura (17, 101).

Dentro de los antecedentes biológicos se identificó de entrada que él no deseo de asumir el embarazo, definido como aquellos que ocurren en un momento poco favorable, inoportuno o que se dan una persona que ya no quiere reproducirse, puede asociarse al TDAH lo cual sugiere una contribución al desarrollo del trastorno. Se sabe que esta variable de por sí es una problemática especialmente de países en vía de desarrollo que llegan a desencadenar otras problemáticas que impactan negativamente para la misma sociedad como problemas de conducta y delincuencia en general (115). Los resultados en esta investigación se acerca a esta realidad pues si mostró una incidencia estadísticamente significativa en los dos grupos del trastorno. Durante esta etapa prenatal también se tomó en cuenta si existió ingesta de medicamentos formulados y los resultados mostraron que fueron realmente pocas las maternas que tuvieron que hacerlo, solo fue el 11% del total de la muestra, sin embargo, lo llamativo es que de ese 11% solo el 10% pertenecía al grupo control y el 90% se distribuyó entre la comorbilidad que tuvo el 70% y en el grupo de TDAH sin comorbilidad el 20%. En las investigaciones no se ha detectado una asociación entre el consumo de medicamentos y el TDAH, en este caso solo se puede considerar la precaución frente a la ingesta de medicamentos que las madres deben tener durante su embarazo (116,117). Las madres en general no tuvieron hábitos inadecuados como tabaquismo, consumo de alcohol o psicoactivos.

En los antecedentes perinatales aunque los resultados no fueron significativos en tres de las variables evaluadas en esta etapa tuvieron un patrón bastante similar, es decir que los controles a simple vista se agruparon sobretodo en el parto a término y que la talla como el peso al nacer estuvieran dentro de los parámetros. Podría entonces considerarse como lo menciona la literatura que los antecedentes perinatales pueden ser un factor de riesgo para el trastorno aunque la incidencia en este estudio fue baja, la muestra no fue suficiente y como tal no hay asociación significativa, lo importante es la tendencia como un llamado a hacer un estudio más profundo, donde la muestra sea más grande y tomen en cuenta otras variables (21, 43, 118). Lo que sí es llamativo en esta etapa, es que al preguntarse el tipo de leche que el menor recibió en los primeros meses, dado el resultado estadísticamente significativo de la leche formulada al grupo del TDAH con comorbilidad, donde igualmente se destacaron los cuadros alérgicos, corroborando con lo que menciona estudios donde el consumo de leche formulada puede ser un riesgo para el desarrollo de alergias (151).

Dentro de los antecedentes médicos en general se le ha dado interés a los cuadros alérgicos sin embargo en el estudio solo el 18% presentaron problema de rinitis, los cuales se concentraron especialmente en los grupos del trastorno especialmente con comorbilidad donde representó el 30% del total de este grupo al contrario del grupo control que solo reportó un caso. En general las publicaciones muestran que las personas con cuadros alérgicos tienen riesgo mayor de padecer TDAH, sin embargo se requiere profundizar en que factores son los determinantes en esta relación y aumentar la muestra para determinar una asociación estadísticamente significativa, además de establecer porque se dio especialmente con el grupo TDAH con comorbilidad y no en el grupo de TDAH sin comorbilidad (119).

Del mismo componente médico se identificó la existencia antecedentes psiquiátricos y/o neurológicos en los grupos y se evidenció que en el grupo con comorbilidad porcentualmente fue mayor la identificación de estos antecedentes, adicionalmente estos fueron netamente psiquiátricos (ansiedad y depresión). Se reiteró una prevalencia directa de tipo genético especialmente con el trastorno de ansiedad (29, 120).

En la variable sueño, solo se tomaron en cuenta el tiempo que dedicaban en las noches a dormir y si dormía solo en la cama, destacando diferencias entre los grupos, ya que se

evidenció que mientras más era el tiempo de sueño se asoció al grupo control y por el contrario mientras menos era el tiempo se asoció significativamente al TDAH con comorbilidad. Se sabe que el tener inadecuados manejos de ansiedad puede afectar el sueño; como también el que presente problemas respiratorios. Como consecuencia, puede generar alteraciones de atención, ansiedad, memoria y estructuración espacial (144). En este estudio no se pudo determinar si como tal los menores pudieron haber presentado una alteración o trastorno de sueño, sin embargo es una variable que ha sido importante en varias investigaciones. Estos resultados invitan a hacer profundización en el tema. Se han identificado diferencias en la arquitectura del sueño entre las personas con autismo y otros trastornos del desarrollo como el TDAH, con signos como: dificultades para conciliar o mantener el sueño (121). Específicamente en el TDAH se ha detectado que las alteraciones pueden ser de tipo funcional en cuanto a la misma estabilidad y eficiencia del sueño, por lo tanto la intervención debe encaminarse a mejorar la eficiencia de este con pautas de higiene con otras estrategias de intervención según sea el cuadro clínico. Se determinó evaluar el tiempo de sueño considerando entre otras cosas que es parte de la higiene del sueño al igual el que duerma solo o acompañado, siendo interesante la asociación estadísticamente significativo al grupo de TDAH sin comorbilidad, sin embargo puede estar relacionado a otras variables como el predominio en este grupo ser hijos de madres solas (122).

Dentro del cuadro diagnóstico, se buscó identificar la incidencia de fracaso escolar de tipo primario o secundario en los grupos en estudio, este definido por pérdida de materias, rendimiento académico entre regular y mal, adaptabilidad escolar y pérdida de año entre otras (126, 127). Los resultados demostraron un alto porcentaje de afectación al grupo con comorbilidad además reafirmarse a través de su rendimiento académico el cual se centró entre regular y malo, que fue de un 83%. Es sabido que dentro de las comorbilidades de TDAH está el de problemas o dificultades del aprendizaje sin embargo esta comorbilidad es menor, los más significativos son los trastornos en la conducta y ansiedad. Los estudios han demostrado que las comorbilidades cualquiera que sea, pueden complicar el diagnóstico, el tratamiento y puede empeorar el pronóstico de los niños diagnosticados con TDAH, adicionalmente, nos permite dar un índice de gravedad de la psicopatología, pues como se mencionó la disfuncionalidad puede aumentar con el diagnóstico comorbido (124). Igualmente es reconocido que los menores que solo presentan trastorno de ansiedad pueden interferir en los procesos

académicos, especialmente de forma marcada en el rendimiento escolar y por supuesto en el funcionamiento social y familiar que con el tiempo si no son intervenidos puede terminar en la adultez con trastorno depresivo o igualmente ansioso (109, 111). Estos resultados invitan a evaluar la presencia de síntomas distintos a los establecidos para TDAH, pues pueden resultar útiles para determinar la especificidad del cuadro clínico y por ende generar la pertinencia en el tratamiento (124).

Frente a los resultados identificados en los componentes de crianza se tomaron en cuenta variables que permitieran detectar factores básicos para la funcionalidad de la misma crianza, es decir una buena comunicación y respeto entre los padres y acompañantes (abuelos, tíos, etc), al momento de ejercer la autoridad, la coherencia en las normas que se aplican, si los adultos se ofuscaban fácilmente y el tipo de correctivos o castigo que más utilizan; todo ello partiendo de la hipótesis de que podría ser relevante en el proceso formativo en cuanto a la emocionalidad y la cognición en el desarrollo, y se esperaba que tuviera cierta incidencia más no que fuera estadísticamente significativo como se evidenció en este estudio (113). Los resultados en general, mostraron una necesidad de generar conciencia de una previa preparación para ser padres, haciendo ver la importancia de generar mecanismos más coherentes y dignificantes para todos especialmente para seres humanos que están en proceso de formación. No es necesario hacer un estudio de 300 personas para determinar su relevancia, con solo el análisis clínico de un niño donde se detecte disfuncionalidad en la dinámica familiar y por ende el menor pueda verse afectado ya sea que desarrolle un trastorno o no, para requerir de entrada ser intervenido (139). Es aquí donde es relevante mencionar que si bien es cierto las funciones ejecutivas son las que guían nuestros pasos y por ende regula el comportamiento, que de hecho es una de las principales alteraciones en el TDAH (123, 142), existe un componente regulador de estas funciones, que es el lenguaje interno, sin embargo este antes de haber sido interno fue externo y ese primer lenguaje externo lo asumen los adultos que pertenecen al primer entorno donde se desarrolla el menor, quien le transmite todo un código evolutivo para poder adaptarse al mismo entorno. Por lo tanto, la conducta humana está organizada y controlada tanto por intenciones reales (del propio individuo) como por intenciones atribuidas por otros (provenientes de la interacción con los demás) (140, 141), entonces genera una reflexión, si este lenguaje que aún es ente regulador externo, no es coherente, preciso, respetuoso, con planeación y organización, caracterizado por ser pobre en su simbología, probablemente al momento

de condensarse y convertirse en ese ente regulador interno ya vendría con fallas. Algo más claro es el hecho de evidenciarse una asociación significativa entre si los adultos que se ofuscan fácilmente con comorbilidad, se puede sugerir que cuando se grita, desespera o fácilmente se enoja probablemente el primer mensaje para el menor es la dificultad para manejar las propias emociones y el temor que aparece como un fantasma que de alguna forma saboteará su desarrollo emocional y cognoscitivo. Es así que se va desarrollando en general cada uno de los procesos psicológicos en el ser humano, que de acuerdo a teóricos como Vigotsky, esta surge dos veces en la psique de un niño; primero como parte de una función material, social, externa y después como una función ideal, individual, interna, claro para ello también deben existir previamente unas condiciones biológicas (143).

Dado el resultado de estos aspectos se puede destacar en general que:

Diagrama 5-1: Antecedentes de riesgo estadísticamente significativos.



Este diagrama demuestra que por más que se indagaron otras variables como antecedentes de tipo biológico y aunque en muchas de ellas se evidenciaron tendencias, los componentes más relevantes y en general significativos fueron los sociales. Invitan a reflexionar sobre la importancia de desarrollar programas que promocionen la buena crianza y análisis de metodologías pedagógicas.

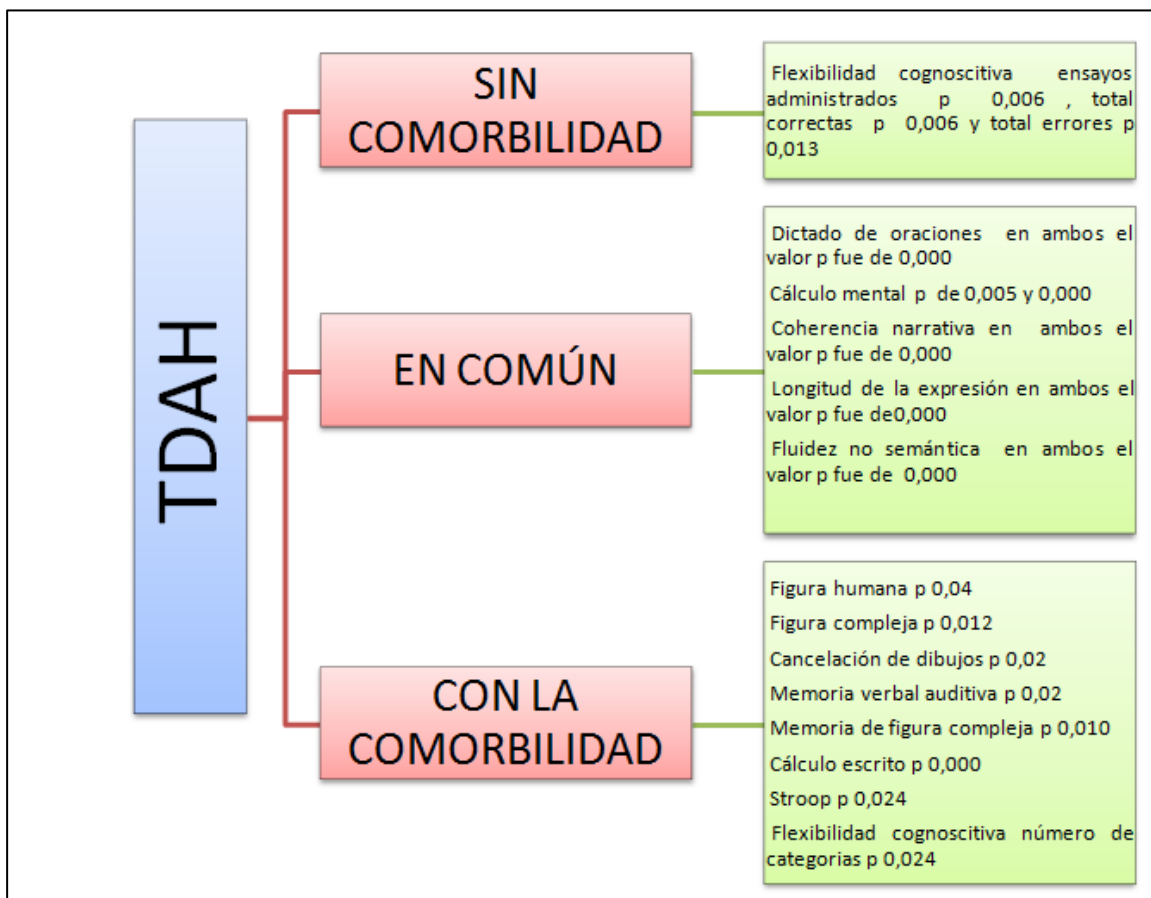
5.2 Caracterización neuropsicológica

Se ha estimado que el proceso evaluativo en la neuropsicología más pertinente para el TDAH es enfocarse en las funciones ejecutivas pues es donde los estudios han identificado mayor dificultad ya que son considerados los entes reguladores de la conducta (128); sin embargo, al decidir hacer una caracterización neuropsicológica era relevante evaluar todos los procesos cognoscitivos desde los más básicos como la percepción a más complejos como la atención y el lenguaje. Por su puesto se incluyeron las habilidades ejecutivas (40, 128). La consideración se da por hacer un acercamiento lo más fino posible a esa caracterización y favorecer las diferencias en cada uno de los grupos.

Por otro lado fue necesario utilizar RAVEN para evaluar la capacidad intelectual del menor. Es un test que posee varias bondades entre ellas: porque es no verbal, es decir al aplicarla no hay limitación de procesos lecto-escritos, no sesga por componentes culturales, es fácil de aplicar y en general los niños no presentan resistencia (39,129). Los resultados los ubica en percentil que define el nivel de intelectualidad, que como se mencionó anteriormente era importante determinar si presentaban un posible retraso mental. Cuando se hace el análisis de resultados se identificó en general que el grupo de la comorbilidad mostró una media mucho más baja que los otros grupos, el grupo control fue el más alto; adicionalmente se realizó un análisis de intervalos de confianza al 95% para evidenciar las medidas de tendencia central y la variabilidad de los datos (87). Con este primer resultado se evidenció que el grupo con comorbilidad dentro de su cuadro clínico mostró un aumento de la problemática del niño que la padece, generando un poco de desesperanza en el pronóstico pues le atribuye a que en general su capacidad de análisis, de inferencia o abstracción está minimizada en comparación con los otros grupos y por supuesto invita a enfocar el tratamiento hacia estos déficits (128).

Este mismo patrón se da en general en casi todas las pruebas cognoscitivas es decir el grupo de la comorbilidad en el 90% de las pruebas estuvo en promedio más bajo que los otros grupos. En un estudio comparativo realizado por Willcutt y cols (130) de los déficits propios del TDAH y la dislexia identificaron que el TDAH se asoció a déficits inhibitorios, mientras la dislexia se asoció a conciencia fonológica y memoria de trabajo. Cuando unificaron los dos criterios TDAH más Dislexia en niños mostró alteraciones importantes en todas estas funciones, es decir su cuadro clínico se potencializó negativamente (95). Es muy probable que esté sucediendo lo mismo en este estudio, es decir la comorbilidad aumenta la problemática significativamente en todo el proceso psicológico del menor. Ahora, a partir de los resultados destacó las siguientes asociaciones significativas.

Diagrama 5-2: Asociaciones estadísticamente significativas de las pruebas neuropsicológicas a los grupos de estudio.



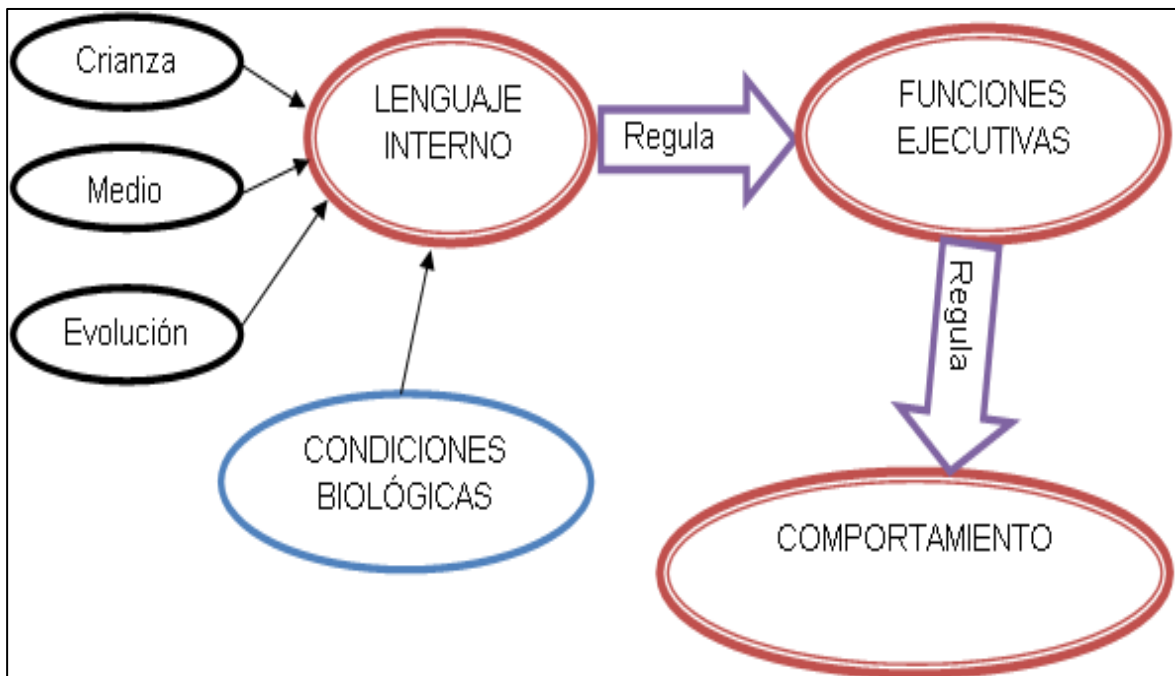
Investigaciones han planteado que el desarrollo cognoscitivo es un factor de gran influencia sobre los procesos autorregulatorios y han concluido que a una mayor capacidad cognoscitiva se asociará a una respuesta emocional más controlada, sin embargo frente a la ansiedad más en casos cuando hay un trastorno, no se podría definir exactamente si una capacidad intelectual tendiente a ser baja sea un posible factor de riesgo para generar el trastorno o si por el contrario el trastorno altera los procesos cognoscitivos disminuyendo su capacidad, de hecho es uno de los dilemas que aún no han podido ser resueltos (148, 149).

Basado en lo anterior, es relevante mencionar que en las teorías que relacionan lo cognoscitivo con la emoción, destacan que la emoción surge fundamentalmente como consecuencia de cierta actividad cognoscitiva. Profundizan que cuando hacen referencia a lo cognoscitivo, se toman en cuenta 4 aspectos fundamentales: 1) Procesos de valoración, atribución, interpretación, etc., que un sujeto llega a realizar sobre una situación para darle significado a la misma. 2) contenidos cognoscitivos y sus representaciones en proposiciones, imágenes, esquemas, etc. 3) Creencias, expectativas, valores y objetivos. 4) Los afectos y sentimientos (150). Lo concluyente es que para hacer un proceso investigativo entre ansiedad y procesos cognoscitivos debe tener una doble vía, estudiar la actividad cognoscitiva que está de base a la emoción y las conductas y por otro lado como la emoción puede afectar la actividad de la cognición. Este estudio por ahora no permite visibilizar ninguna de las dos vías, solo reitera que la sumatoria de dos trastornos complejiza la problemática (148, 149).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre trastorno sin comorbilidad y la prueba que evalúa flexibilidad cognitiva, función ejecutiva que se refiere a la habilidad para cambiar rápidamente de una respuesta a otra empleando estrategias alternativas. Esta flexibilidad es dependiente del número de reglas que se incluyan en la tarea; es así como al incrementar el número de reglas y por ende su complejidad también se puede hacer evidente mayor número de respuestas de tipo correcto o perseverativo que a su vez pueden mostrar o no que tanta flexibilidad cognoscitiva tiene (146). Dentro de la Batería ENI, esta prueba es una versión de la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (147), es de las más utilizadas y como tal consideran tiene una estrecha relación con el lóbulo prefrontal (146). Los resultados evidenciaron que este grupo tuvo dificultad en el tipo de respuesta; indicando baja flexibilidad cognoscitiva, sin embargo en

este caso es también dado por bajo control inhibitorio que es la regulación consciente de la conducta, que permite la supresión de respuestas que puedan llegar a ser interferencias motoras o inhibición conductual, cuando ello es necesario. Se han realizado investigaciones teniendo en cuenta 3 aspectos: inhibición comportamiento, autorregulación de la motivación y memoria de trabajo y los hallazgos que se han tenido indican que el control inhibitorio es un problema central en los niños con TDAH, siendo la respuesta a que en los procesos de intervención se trabaje bajo actividades de condicionamiento de recompensa y castigo. Desde el punto de vista evolutivo, su desarrollo se ha dado por una transición de un control externo – dirigido mayormente por los padres a un control interno caracterizado por una autonomía e independencia, es decir el niño interioriza y asume los mecanismos de control que como se mencionó anteriormente es un función psicológica que se condensa. Hasta el momento han sido coherentes las asociaciones entre los antecedentes y este resultado neuropsicológico pues en general se identifican cómo componentes de riesgo externos inciden en el desarrollo de ese control inhibitorio (145, 148,150).

Diagrama 5-3: Proceso de regulación del comportamiento.



Por otro lado se evidencia que en el grupo con comorbilidad, que es donde se puede decir está condensado los dos trastornos, tanto de ansiedad como el TDAH y aunque como se mencionó arriba se evidencia en la medida en que complejiza la problemática de todo el cuadro clínico, puede igualmente inferirse que aporta el TDAH, pero por si solo el trastorno de ansiedad aún no. Varios estudios han demostrado que cuando se diagnostica solo trastorno de ansiedad de por si genera alteración en proceso cognoscitivos como la atención y la memoria (152, 153) Dentro de los mismos estudios han profundizado las razones por las cuales se dan este tipo de problemáticas sin embargo han coincidido que el trastorno de ansiedad genera una disminución de las posibilidades psicosociales porque por un lado reduce las habilidades de afrontamiento a los problemas e interfiere en los procesos de aprendizaje funcionales, por ende alteran los procesos cognoscitivos y por el otro sugieren que la mayor incidencia está por dificultades vinculadas al aprendizaje incidental que es aquel que se da de manera natural e implícita (152). El aprendizaje incidental es aquel que se da como resultado de la actividad humana a partir de las interacciones, de la adquisición de creencias y costumbres de la misma cultura, del ensayo y el error, aspectos que se generan el diario vivir, que adicionalmente se pueden dar tanto en ámbitos formales y no formales. (153). Los autores que han investigado sobre el tema le dan muchísima relevancia a este tipo de aprendizaje pues es el que sobretodo favorecen la plasticidad cerebral, porque constantemente favorece nuevas adquisiciones ya sea de conductas, esquemas cognoscitivos y afectivos; además de variedad y posibilidad sin mayor presión (152,153). Las personas que presentan trastorno de ansiedad tienden a ser más rígidos frente al entorno por lo tanto su proceso de aprendizaje incidental llega a ser más reducido. Vigotsky L. señalaba que la actividad creadora del ser humano se encuentra en relación directa con la variedad de riqueza de la experiencia acumulada por el mismo ser humano, porque esta experiencia es el material con que construirá de manera creativa muchas cosas revolucionando constantemente a la misma sociedad (154).

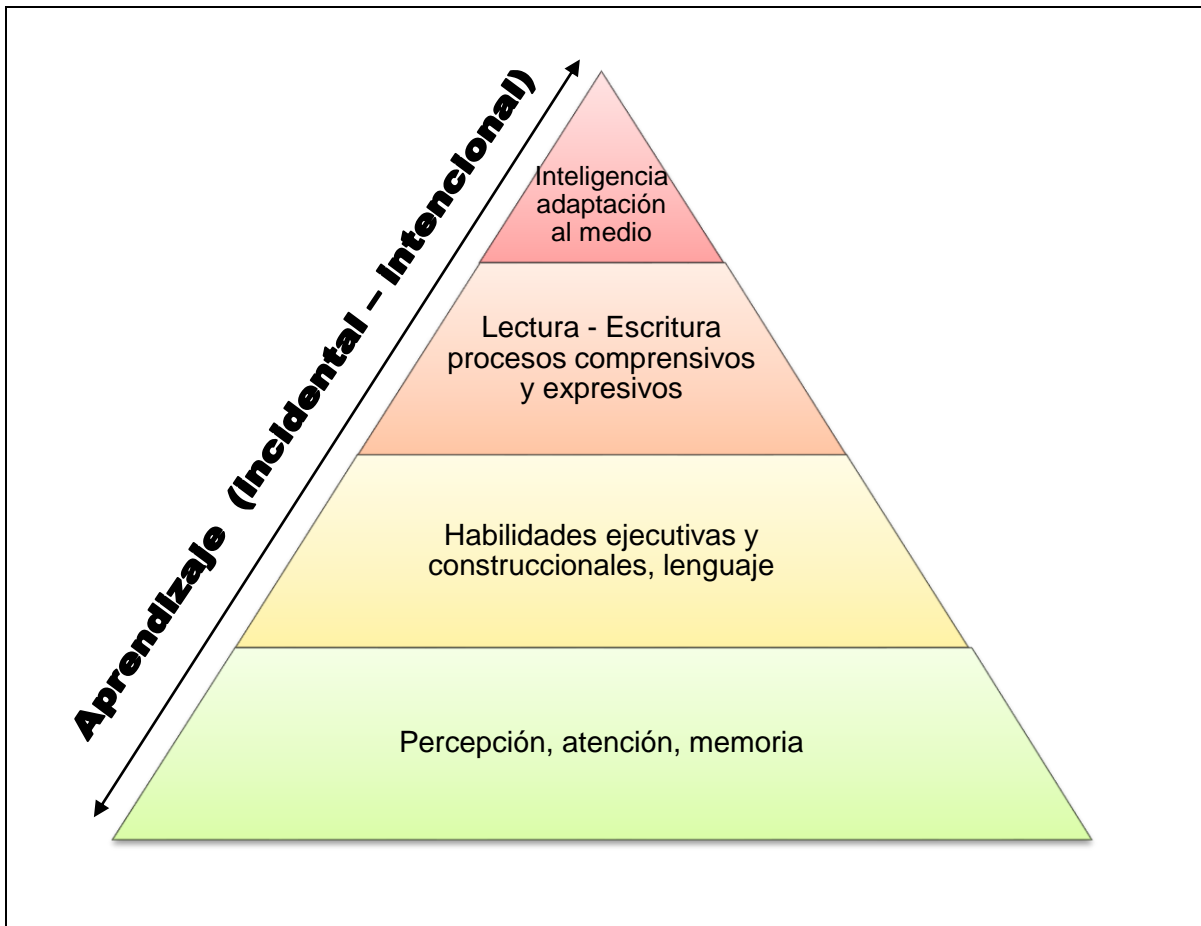
Estudios han sugerido que los niños ansiosos presentan déficits neuropsicológicos que condicionan sus aprendizajes pero es secundario a una respuesta de inhibición o retracción que el menor asume frente a un medio que puede considerar como agresivo, ello conlleva a disfuncionalidad en esa adquisición de un aprendizaje que de entrada se reitera ya es disfuncional especialmente en el aprendizaje incidental. Claro no solo es el contexto que promueve la inhibición en el niño ansioso, también están aquellos

fenómenos intrusivos que favorecen la distractibilidad y alteración en la memoria de trabajo, Estos fenómenos intrusivos en la misma sintomatología del trastorno que al expresarse pueden generar componentes distractores e inatentos (155).

Es importante en este punto profundizar en observaciones cualitativas del proceso evaluativo de este estudio porque si bien es cierto existen coincidencias es importante comprender la dinámica de los procesos cognoscitivos más simples para favorecer el desarrollo de lo más complejos.

El siguiente esquema mostrará en forma piramidal cómo los procesos cognoscitivos evaluados en esta investigación, van desde los más simples a los más complejos en su proceso de formación en el neurodesarrollo.

Diagrama 5-4: Pirámide de procesos cognoscitivos.



Es piramidal porque cada nivel es un soporte para el siguiente; es decir, cada proceso cognoscitivo es parte del desarrollo de los del siguiente nivel, y este puede constituirse en niveles de calidad, es decir puede ser bueno, regular o malo o simplemente hay ausencia mientras el proceso natural favorece su proceso madurativo. El grupo del TDAH con comorbilidad mostró en la evaluación que hay alteración significativa desde la base primaria, es decir desde la percepción, atención y memoria, caso contrario al grupo del TDAH sin comorbilidad, que su alteración se evidencia sobre todo desde el segundo nivel es decir en las habilidades ejecutivas. Es la razón por la cual el porcentaje en los dos grupos en la parte de aprendizaje fue estadísticamente significativo, pues es donde se agrupan todas las habilidades cognoscitivas; pero si uno lo observa detenidamente los del grupo de la comorbilidad en cuanto a dificultades en el aprendizaje fue de un 83% en comparación con el grupo de TDAH sin comorbilidad que fue de un 43%. Y si se fuera más minucioso en los resultados las alteraciones de aprendizaje en los dos grupos pueden también llegar a ser diferentes. Este análisis de alguna forma puede corroborar que la ansiedad de entrada está alterando el aprendizaje incidental que se caracteriza por ser básico, en ocasiones inconsciente, las cuales a su vez desde muy pequeños pueden también alterar su formación cerebral, funciones cognoscitivas más simples y por ende minimizar su capacidad intelectual (153, 154, 155, 156).

5.3 Asociación genética

Es importante aclarar que la muestra en general fue bastante pequeña para considerar como totalmente cierto estos resultados, sin embargo era necesario establecer un estudio piloto para ver la existencia de estos marcadores genéticos en la población colombiana y hacer un acercamiento de una posible asociación de estos al trastorno. Adicionalmente se quiso que no fueran parte del sistema dopaminérgico, considerando que podrían existir otros marcadores genéticos que estuvieran asociados a trastornos afectivos o mentales, considerando la hipótesis que el TDAH podría llegar a tener cuadro similar tomando en cuenta que pueden compartir algunos componentes como alteraciones cognoscitivas por un lado y por el otro, se tomó en cuenta la premisa de que el TDAH es multifactorial y como se ha visto en este estudio, de acuerdo a la comorbilidad asociada pueden existir perfiles diferentes. Es entonces pertinente mencionar que en cada uno de ellos pueden evidenciarse una combinación de genes

alterados o mejor aún múltiples genes que pueden estar confabulados en el desarrollo de los mismos cuadros clínico (16, 20, 44).

De estos marcadores genéticos pertenecientes al gen DGKH no existen referencias a nivel de Latinoamérica y frente a población infantil tampoco existe en el mundo; la única asociación existente de estos son las detectadas en Alemania donde como resultado, la asociación se dio a trastornos afectivos y a TDAH, es decir que se podría considerar estar cercano a la hipótesis de ser cuadros clínicamente similares (13).

Para hacer un acercamiento de los marcadores genéticos se hace un cuadro comparativo de las frecuencias alélicas y genotípicas para cada uno de ellos con otras poblaciones, las cuales están reportadas en HapMap, estas comparaciones permiten establecer diferencias entre nuestra población con otras para ello se realizaron varios análisis: con todos los participantes, con solamente los grupos de los casos y con el grupo control. Este tipo de reportes de frecuencias alélicas y genotípicas evidenció cómo en diferentes áreas geográficas existe una selección positiva a favor de un alelo específico, y es relevante frente a la asociación de estas variantes al trastorno, además de la diferenciación entre los casos y controles ya que puede interferir en el proceso de asociación (157). Para mayor confiabilidad en el estudio, se decidió tomar en cuenta los dos polimorfismos frente a los resultados solo de la frecuencia alélica y fenotípica del grupo control, que en comparación con otras poblaciones no evidencia grandes variaciones. Por ejemplo, los marcadores frente a la frecuencia genotípica es bastante similar a la ancestría africana, y alélica a la población mexicana. Igualmente los resultados mostraron el comportamiento de los alelos de menor frecuencia en los dos SNPs, pues es el mismo de todas las poblaciones, corrobora que el procedimiento utilizado a nivel de laboratorio fue el adecuado.

Cuando a los dos SNPs se les realizó análisis de asociación para saber si están en equilibrio o no, al hacerlo entre el grupo de la comorbilidad y el grupo control, se encontró especialmente que en el SNP rs1170169 el alelo del que el grupo control estaba en desequilibrio y ello puede suceder por dos razones: por una inadecuada genotipificación o hay un sesgo en la muestra, en este caso se consideró la segunda razón ya que el número de la muestra no fue suficiente. Aun así es importante tomar en cuenta que podría considerarse como una tendencia, por otras dos razones. A nivel del

fenotipo en Colombia tiene el porcentaje más alto de personas que presentan el trastorno, mientras en otros países está alrededor del 7%, Colombia está entre un 10 a 16%. Por otro lado el “*odds ratio*” de ese SNP evidenció que el alelo SNP rs1170169 se caracterizaba por ser protector para el desarrollo del trastorno, pudiendo ser esta una característica de la evolución de la naturaleza los alelos que son de menor frecuencia se convierten en protectores para el desarrollo de una enfermedad, si este alelo es muy fuerte puede pasar de generación en generación y por supuesto se esperaría que la enfermedad se dé con menor frecuencia (91, 158).

Frente a si existe asociación genética al trastorno, se puede empezar por decir que los resultados muestran un patrón similar a los encontrados en el estudio realizado en Alemania donde mostró que los alelos de menor frecuencia estaban asociados al TDAH entre otros trastornos. Las diferencias con este estudio, es que lo que se evidencia, son tendencias, el SNP rs1170169, el alelo de mayor frecuencia tuvo asociación como protector para el no desarrollo del trastorno, y que en el SNP rs9525580 tuvo asociación para riesgo solo al TDAH sin comorbilidad. Es probable que confirme que los cuadros clínicos de los dos grupos de los casos sean diferentes (13).

Es de aclarar que aunque estos polimorfismos ya han sido previamente identificados en varias poblaciones y que la asociación la hayan encontrado en la población Europea, es el primer acercamiento en América al análisis de este gen, también invita a analizar estos dos marcadores genéticos con una muestra mucho más grande. Sería interesante analizar otros ya sea de este mismo gen o de otros genes cercanos y que se hayan encontrado asociaciones. Y porque no, identificar posibles haplotipos. También en crear modelos epigenéticos, ya que en este estudio como en otros se ha comprobado la incidencia del medio en el desarrollo de este trastorno. Igualmente a nivel celular profundizar cómo su proteína actúa a nivel de señalización considerando que ha generado alto impacto en trastornos afectivos, mentales y de comportamiento. Es un paso más para entender como molecularmente funcionan las habilidades ejecutivas además de los susceptibles que pueden llegar a ser en su conformación y funcionamiento al medio ambiente (13, 51, 52, 158).

Finalmente se realizó un asociación de los alelos con cada uno de los procesos cognoscitivos evaluados para identificar posibles endofenotipos y se encontró que en la

pruebas de coherencia narrativa y longitud de la expresión, pruebas que evidencian cómo está el lenguaje comprensivo y expresivo, además de los procesos lecto-escritos. Es coherente con el análisis estadístico de la asociación de esta prueba al TDAH en general. Sin embargo, reitero la importancia de que los dos grupos del TDAH vienen de diferentes rutas por lo tanto deberá tomarse el criterio de endofenotipo con cautela. Aunque lo claro aquí es que si hay una asociación de TDAH a procesos netamente de aprendizaje, es decir hay una alteración más como cualquier otro problema sus causas y componentes son diferentes por eso en muchas ocasiones su intervención deberá ser distinta (156).

6. Conclusiones y perspectivas

6.1 Conclusiones

- Los antecedentes de los grupos de los casos tuvo variaciones entre ellos ya sea de tipo biológico o ambiental, lo cual sugiere que la incidencia del desarrollo del TDAH con Ansiedad es diferente al TDAH sin Ansiedad.
- Dentro de la caracterización neuropsicológica que el grupo de interés, TDAH con ansiedad tiene mayor alteración en los procesos cognoscitivos en comparación con el grupo de TDAH sin ansiedad, es probable que la ansiedad sea una interferencia en la capacidad intelectual y de adaptabilidad al medio.
- Los resultados mostraron que el comportamiento neuropsicológico de los grupos del trastorno son diferentes entre ellos, y si asocia a también a ser distintos en su etiología entonces se puede considerar que son más bien dos entidades diferentes que coincidentes en algunos síntomas. Es posible que los síntomas del TDAH sea una manifestación del trastorno de ansiedad.
- Se identificó como variables cognoscitivas al lenguaje (comprensivo y expresivo) y aprendizaje como candidatos para ser endofenotipo del TDAH con Ansiedad.
- Se identificó una asociación estadísticamente significativa de los SNPs perteneciente al gen DGKH al trastorno ya sea como protector o de riesgo para el desarrollo del TDAH, sin embargo deberá ser considerado para ampliar la muestra en aras de corroborar su veracidad.

6.2 Perspectivas

Esta tesis ha permitido hacer un mayor acercamiento entre componentes medio ambientales, neuropsicológicos y genéticos permitiendo una interrelación entre ellas, que cómo era de esperarse ha dejado bastantes inquietudes que deberán ser tratados en futuras investigaciones, claro está con una muestra muchísimo más grande, con mayor recurso físico y humano. Consideraría que deja ideas para investigaciones a nivel de pregrado y posgrado tanto a nivel medio ambiental, neuropsicológico como genético, con una sola finalidad promover conocimiento que facilite calidad de vida de nuestros niños colombianos.

Se espera también invitar a la construcción de programas de prevención e intervención que favorezcan las buenas prácticas de crianza y formación con el ánimo de minimizar el desarrollo de este trastorno que ya de entrada es difícil su manejo y que a futuro puede traer consecuencias nefastas que pueden repercutir en la sociedad.

Frente al gen DGKH se promueve para que sea tomado en cuenta en futuras investigaciones relacionadas al TDAH y poder corroborar las conclusiones de esta investigación y por supuesto sean tomados en cuenta a futuro en tratamientos.

Finalmente los estudios de asociación como este debe ir de la mano de estudios más amplios que permitan tener una mayor información como los estudios epigenéticos más cuando se ha corroborado la incidencia que tiene el medio ambiente sobre el TDAH, sería interesante evaluar patrones de metilación de por ejemplo este gen.

A. Anexo: Consentimiento informado

Documento entregado a los padres de los menores informándoles sobre el “Estudio Clínico y Genético del Déficit de Atención e Hiperactividad en Comorbilidad con Trastorno de Ansiedad en la Población Escolar de Colombia” que se está llevando a cabo, en el cual autorizan la participación de sus hijos en el desarrollo de las pruebas neuropsicológicas necesarias para el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio Clínico y Genético del Déficit de Atención e Hiperactividad en Comorbilidad con Trastorno de Ansiedad en la Población Escolar de Colombia.

El Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia está llevando a cabo una investigación que busca conocer más acerca de cómo los genes afectan el riesgo de una persona para desarrollar el Déficit de Atención e Hiperactividad, una de las enfermedades neuropsiquiátricas más frecuentes en la población infantil y juvenil.

Nosotros deseamos obtener una muestra de sangre de su hijo(a) en este estudio. Debido a que usted es el representante legal y el familiar en primer grado de consanguinidad del menor que asiste a la consulta de psiquiatría infantil en el Hospital La Misericordia, en la cual nosotros hemos estado realizando nuestras investigaciones.

¿Por qué se realiza este estudio?

Este estudio se está realizando debido a que las enfermedades psiquiátricas infantiles y en especial aquellas relacionadas con el Déficit de Atención e Hiperactividad causan problemas de salud, económicos y sociales serios tanto en las personas afectadas como en sus familiares y su entorno inmediato. Se ha descrito que el riesgo de una persona para desarrollar enfermedades psiquiátricas está relacionado con algunos factores ambientales y que varios genes pueden estar relacionados con este riesgo y se espera encontrar más genes relacionados en el futuro.

El propósito de nuestro estudio es analizar más acerca de cuáles genes son los más importantes para las enfermedades psiquiátricas de la infancia, principalmente el Déficit de Atención e Hiperactividad y cuáles factores neuropsicológicos se asocian con estos genes. También deseamos saber cómo los factores ambientales, tales como algunas complicaciones gineco-obstétricas y otros estilos de vida, interactúan con esos genes en las personas y, en general, la historia individual y familiar se constituye es parte fundamental de nuestro estudio. Esto podrá ayudar a decidir si el cambio de estos factores pueden prevenir esas enfermedades o retardar su curso.

¿Quiénes están involucrados en el estudio?

Si usted decide facilitar una muestra de sangre y/o saliva para este estudio, nosotros

extraeremos a su hijo alrededor de 10 cc (más o menos 2 cucharaditas) de sangre de una vena de su brazo. La sangre será llevada a los Laboratorios de Genética de la Universidad Nacional de Colombia donde serán estudiados algunos de los genes que pueden jugar un papel en el desarrollo de las enfermedades mencionadas.

Nosotros realizaremos algunas pruebas clínicas estandarizadas internacionalmente y pruebas neuropsicológicas para el Diagnóstico del Déficit de Atención e Hiperactividad y el establecimiento del funcionamiento de diferentes funciones cerebrales y haremos algunas preguntas sobre la historia de enfermedades en usted y su familia, sus hábitos de ejercicio, dieta, actividad mental, su estado general de salud y, en general, sobre su historia de vida. Usted puede escoger no responder alguna de las preguntas.

¿Cómo la información acerca de usted se mantendrá de manera privada?

Una vez nosotros tomemos las respectivas muestras de sangre, le asignaremos un número de código. Nosotros separaremos de su muestra de sangre su nombre y cualquier otra información que lo pueda identificar. Mantendremos los archivos que unen su nombre al número de código en un cajón con llave. Solo el investigador principal podrá mirar esos archivos guardados.

Mantendremos de manera privada -con el fin de que otras personas no los conozcan- los resultados de las pruebas que se le realicen y la información que usted nos dé. Su nombre y otros datos que puedan identificarlo a usted no aparecerán cuando nosotros presentemos este estudio o publiquemos los resultados del mismo en revistas científicas médicas.

¿Cuáles son los riesgos del estudio?

Los riesgos de la extracción de sangre incluyen solo la aparición de un dolor muy leve, ya que la cantidad de sangre que se toma es muy pequeña. Se tomarán todas las medidas para prevenir la infección. Como se menciona anteriormente, se tomarán todos los cuidados que aseguren la confidencialidad y privacidad de los datos acerca de usted.

¿Cuáles son los beneficios de participar?

Por ahora, usted no obtendrá ningún beneficio directo al proveer una muestra de sangre para este estudio, pero usted nos ayudará a conocer más acerca de los genes y otros

factores que conducen a las enfermedades del cerebro y los resultados de este tipo de estudios pueden ayudar en el futuro para la prevención y tratamiento de estas enfermedades en otros miembros de su familia y de la comunidad.

En el caso de la evaluación cognitiva recibirá un reporte sobre el funcionamiento cognitivo del niño(a), donde se indicarán las áreas de dificultad principales, las implicaciones conductuales y/o académicas, así como se darán recomendaciones generales sobre formas de manejar la condición.

¿Cuáles son los costos del estudio?

El proveer una muestra de sangre para este estudio, así como la evaluación cognitiva no tendrá ningún costo y no se le cobrará nada por las pruebas y exámenes que se le realicen dentro de la investigación. A usted no se le pagará por su participación en este estudio. En el caso muy remoto que usted o algún miembro de su familia se vea afectado mientras se le toma la muestra de sangre, se le darán los primeros auxilios necesarios y se le remitirá a su servicio médico de costumbre.

El objetivo principal de nuestra investigación es el de mejorar la salud pública. Las muestras de sangre nunca serán usadas para desarrollar un invento o una aplicación que llegare a ser vendida o patentada.

¿Cómo encontraré los resultados de este estudio?

Los estudios que nosotros hacemos en las muestras de sangre son para aumentar el conocimiento acerca de cómo los genes y otros factores afectan la salud y la enfermedad. El conocimiento que estamos recogiendo al estudiar grupos de personas todavía es muy preliminar para tener un impacto inmediato sobre el tratamiento o prevención en las personas. Por estas razones, nosotros no le daremos a usted los resultados de nuestras investigaciones realizadas en su muestra de sangre de manera individual. Sin embargo, se realizarán conferencias acerca de los resultados que nosotros hemos obtenido en nuestras investigaciones. Estas conferencias no darán los resultados genéticos de manera individual, sino que le mostrará los resultados obtenidos con varias personas estudiadas y lo que estamos aprendiendo acerca de los genes y las enfermedades neuropsiquiátricas. Además, nosotros publicaremos lo que encontremos en revistas médicas sin dar datos individuales.

¿Qué le pasará a mi muestra de sangre después que el estudio finalice?

Luego que el estudio termine, nosotros planeamos tener la muestra de sangre no utilizada para investigaciones futuras.

Nosotros no tenemos planes de investigación específicos pero pensamos usar estas muestras para el estudio de otras enfermedades adicionalmente a las enfermedades neuropsiquiátricas. Nosotros almacenaremos su muestra bajo un código numérico y mantendremos el archivo que enlaza el código con su nombre de manera estrictamente privada.

Nosotros podemos compartir muestras con otros investigadores sobre genes y enfermedades, pero no les daremos información a los otros investigadores que permitan identificarlo a usted. Un comité de ética institucional revisará adicionalmente todos los proyectos futuros. Usted puede escoger que su muestra no permanezca almacenada para la investigación futura y aún ser parte de este estudio. Usted tendrá la oportunidad de manifestar su interés acerca de esto al final de este formato.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Usted es libre de participar en este estudio. No habrá sanciones o pérdidas de beneficios si usted no desea tomar parte del mismo. Si usted decide participar en este estudio, usted puede abandonarlo en cualquier momento. Usted puede decidir o no que su muestra permanezca almacenada y aún ser parte de este estudio. Además, usted puede acceder a que su muestra esté almacenada y luego decidir que sea retirada del almacenamiento. Nosotros le daremos una copia de este consentimiento para que usted la guarde en sus archivos.

¿A quién puedo llamar si tengo preguntas o problemas?

Sí usted tiene alguna pregunta acerca de este estudio, contacte a la Psicóloga Ángela María Polanco Barreto, estudiante de postgrado a cargo del proyecto; a la Maestría en Neurociencias (Tel 3-165000 ext. 11613); al Instituto de Genética de la Universidad Nacional; o al Dr. Rafael Vásquez, la persona que dirige este estudio en la Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría, Universidad Nacional de Colombia.

Consentimiento y Firma

Yo acepto que se dé una muestra de sangre y que mi hijo participe en el desarrollo de pruebas neuropsicológicas para este estudio. Yo he tenido la oportunidad de hacer preguntas y siento que todas mis inquietudes al respecto han sido resueltas. Yo entiendo que el dar una muestra para el estudio es mi elección. Comprendo que los resultados individuales genéticos del estudio no me serán dados. He recibido una copia de este consentimiento para guardarlo. Yo he leído la sección de este formato sobre el almacenamiento de mi muestra para investigación futura.

Mi elección sobre que mi muestra permanezca almacenada para ser usada en investigaciones futuras bajo las condiciones descritas es: ____ positiva ó ____negativa.

Nombre del Participante

Firma y No. de Identificación del
Participante

Nombre del Representante Legal

Firma y No. de Identificación del
Representante Legal

Fecha: _____

B. Anexo: Asentimiento informado para niños

Documento entregado a los menores informándoles sobre el “Estudio Clínico y Genético del Déficit de Atención e Hiperactividad en Comorbilidad con Trastorno de Ansiedad en la Población Escolar de Colombia” que se está llevando a cabo, en el cual se le brinda información y se le invita a participar en el desarrollo de las pruebas neuropsicológicas necesarias para el estudio.

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS

Universidad Nacional de Colombia

Proyecto “Estudio Clínico y Genético del Déficit de Atención e Hiperactividad en Comorbilidad con Trastorno de Ansiedad en la Población Escolar de Colombia”.

Mi nombre es Ángela María Polanco Barreto y mi trabajo consiste en investigar las enfermedades psiquiátricas infantiles y en especial el Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad (TDAH). Se ha dicho que el riesgo de una persona para desarrollar enfermedades psiquiátricas está relacionado con algunos factores ambientales y que varios genes pueden estar relacionados con este riesgo y se espera encontrar más genes relacionados en el futuro.

Te voy a dar información e invitarte a tomar parte de este estudio de investigación. Puedes elegir si participar o no. Hemos discutido esta investigación con tus padres/acudientes y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres/acudientes también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes que hacerlo, aun cuando tus padres lo hayan aceptado.

Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente.

Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

Objetivo: ¿Por qué se está haciendo esta investigación?

Nuestro propósito es estudiar más acerca de cuáles genes son los más importantes para las enfermedades psiquiátricas de la infancia, principalmente el Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad.

¿Por qué me pide a mí?

Estamos buscando los genes y las respuestas de niños entre 7 y 17 años que son diagnosticados con TDAH.

La participación es voluntaria: ¿Tengo que hacer esto?

No tienes por qué participar en esta investigación si no lo deseas. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. Esta es todavía tu clínica, todo sigue igual que antes. Incluso si dices que “sí” ahora, puedes cambiar de idea más tarde y estará bien todavía. Si es aplicable al caso: Si algo cambia y deseamos que permanezcas en el estudio de investigación incluso si deseas discontinuarlo, hablaremos contigo antes.

Procedimientos ¿Qué me va a suceder?

Se va a tomar una muestra de sangre o de saliva, es similar a la de un examen médico cotidiano. Los riesgos de la extracción de sangre incluyen solo la aparición de un pinchazo muy leve, ya que la cantidad de sangre que se toma es muy pequeña. Se tomarán todas las medidas para prevenir la infección.

Beneficios: ¿Hay algo bueno que vaya a ocurrirme?

Por ahora, tú no obtendrás ningún beneficio directo al dar una muestra para este estudio, pero tú nos ayudarás a conocer más acerca de los genes y otros factores que conducen a las enfermedades del cerebro y los resultados de este tipo de estudios pueden ayudar en el futuro para la prevención y tratamiento de estas enfermedades en otros miembros de tu familia y de la comunidad.

¿Cuáles son los costos?

El proveer una muestra para este estudio no tendrá ningún costo y no se le cobrará nada a tus padres por las pruebas y exámenes que se te realicen dentro de la investigación. A ti o a tus padres no se les pagará por su participación en este estudio. En el caso muy remoto que tú o algún miembro de tu familia se vea afectado mientras se le toma la muestra, se le darán los primeros auxilios necesarios y se remitirá al servicio médico de costumbre.

Confidencialidad: ¿Van a saber todos acerca de esto?

Una vez nosotros tomemos las respectivas muestras de sangre, le asignaremos un número de código. Nosotros separaremos de tu muestra de sangre tu nombre y cualquier otra información que te pueda identificar. Mantendremos los archivos que unen tu nombre al número de código en un cajón con llave. Solo el investigador principal podrá mirar esos archivos guardados. Mantendremos de manera privada los resultados de las pruebas que se te realicen y la información que tú nos des. Tu nombre y otros datos que puedan identificarte no aparecerán cuando nosotros presentemos este estudio o publiquemos los resultados del mismo en revistas científicas médicas.

Nombre del Participante

Firma y No. de Identificación del
Participante

Nombre del Representante Legal

Firma y No. de Identificación del
Representante Legal

Fecha: _____

C. Anexo: Cuestionario para padres

Formato diligenciado por los padres de los menores con el fin de recopilar toda la información del entorno de los niños necesaria para el desarrollo del estudio.

CUESTIONARIO PARA PADRES			
Fecha: Datos de identificación del Menor			CÓDIGO
Nombre del menor:			
Identificación No:		Cód. documento:	
Género:		Lugar y Fecha de nacimiento:	
Edad:	Grado escolar:	Institución:	
Dirección de la casa o apdo:			Estrato
Ciudad:		Teléfono:	
Origen del padre:		Origen de la madre:	
Información Familiar			
El niño vive con	<input type="checkbox"/> ambos padres	<input type="checkbox"/> su madre	<input type="checkbox"/> su padre
	<input type="checkbox"/> padres adoptivos	<input type="checkbox"/> algún pariente	<input type="checkbox"/> otros
	<input type="checkbox"/> padre y madrastra	<input type="checkbox"/> madre y padrastro	
Estado civil de los padres	<input type="checkbox"/> casados	<input type="checkbox"/> separados	<input type="checkbox"/> divorciados
	<input type="checkbox"/> viudos	<input type="checkbox"/> unión libre	
Padre			
Nombre:		Ocupación:	
Edad: último nivel escolar:			
Descripción de la relación con el menor:			
Sistema de castigos que utiliza:			
Madre			
Nombre:		Ocupación:	
Edad: último nivel escolar:			
Descripción de la relación con el menor:			
Sistema de castigos que utiliza:			
Hijos			
Registrar todos los embarazos en orden cronológico incluyendo el niño consultante y los abortos.			
Género	F. de nacimiento	Grado	Ha presentado problemas o presenta problemas
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
El Niño y su Contexto Familiar			
Qué le gusta hacer en la casa			
Qué juegos prefiere			
Con quien de la familia prefiere compartir más			
Descripción de su personalidad (afectos que más expresa)			

El niño al nacer requirió				3
Maniobras de resucitación ()		Oxígeno ()	Incubadora ()	
Ninguna ()				
Al nacer el niño presentó				
		A partir del día	Duración	
Cianosis				
Ictericia				
Sufrimiento fetal		Talla	Peso	Al nacer
SI () No ()				
Antecedentes Postnatales				
Alimentación	Materna ()	Artificial ()	Mixta ()	
Vómitos ()		Succión pobre ()		
Comentarios:				
Desarrollo Motor				
A los cuántos meses:				
Levantó cabeza	Se sentó	Gateó	Caminó	
Comentarios:				
Desarrollo de Lenguaje				
¿Balbuceó?		A que edad dice sus primeras palabras:		
Actualmente cómo es su comunicación				
Comentarios:				
A que edad controló esfínteres:				
Condición Médica				
Audición:	Normal	Anormal		
Audiometría	No ()	SI ()	Fecha: _____	
Resultados:				
Visión	Normal	Anormal		
Examen	No ()	SI ()	Fecha: _____	
Resultados:				
¿Usa lentes? No () SI ()				
¿Ha tenido fiebres muy altas?	No ()	SI ()	¿A que edad?	
¿Ha convulsionado?	No ()	SI ()	¿Inició a que edad?	
Con que frecuencia	¿En presencia de fiebre?		No ()	SI ()
Medicación:				
¿Ha tenido traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia? No () SI ()				
¿Qué edad tenía? Tiempo que duró inconciente				
Ha tenido hospitalizaciones No () SI () ¿Por qué?				
¿Ha requerido de anestesia? No () SI () ¿Por qué?				
Hábitos y Rutinas				
Duerme solo(a)? SI () No () Cuantas horas duerme				
Describa como es cuando duerme (si se mueve mucho, tiene burlas o, si se despierta frecuentemente, o es profundo)				
Se preocupa por su presentación personal? SI () No ()				

El niño y la vida escolar	
Edad en la que inició su adaptación fue	Tipo de Institución
buena ()	regular ()
mala ()	
Su rendimiento siempre se ha caracterizado por ser:	
el comportamiento y disciplina en la institución académica se ha caracterizado por ser:	
¿Tiene rutina de trabajo en casa? No () SI ()	
¿Mira el menor televisión durante más de 20 horas semanales? No () SI ()	
El menor está en video juegos o en el computador durante más de 20 horas semanales? No () SI ()	
Antecedentes Familiares	
Existe familiar con problema similar SI () No ()	
Familiar que lo presenta	
Existe antecedentes psiquiátricos en la familia? (incluye alcoholismo y drogadicción) SI () No ()	
Miembros de familia con los antecedentes	
Antecedentes de otras enfermedades	
Factores de Crianza	
¿Dedican los adultos 15 minutos por día al menor en juegos o actividades no estructurados?	
SI () No ()	
¿Tiene formas claras y coherentes de ejercer disciplina y de hacer respetar las normas?	
SI () No ()	
¿ Han tenido inconvenientes en el proceso de crianza?	
SI () No ()	
Existe trabajo en equipo para el proceso formativo entre los adultos responsables de la crianza?	
SI () No ()	
¿ Los adultos responsables se ofuscan fácilmente?	
SI () No ()	
Mamá	Papá
Nombre _____	Nombre _____
Firma _____	Firma _____
_____ Firma del profesional responsable	
Glosario	
Cirosis: Coloración azulada de la piel y las mucosas por falta de oxígeno Ictericia: Es la coloración amarillenta de la piel y las mucosas, debido a un aumento de la bilirrubina gonil, un parásito intracelular obligado (1) La toxoplasmosis puede causar infecciones leves y asintomáticas, así Traumatismo: Situación de daño físico en el cuerpo	

D. Anexo: Inventario de ansiedad (STAIC)

Formato diligenciado por los menores con el fin de recopilar información relacionada con su estado de ansiedad, necesaria para el desarrollo del estudio. Adaptación colombiana del formato “Inventario de ansiedad Estado – Rasgo (STAIC) de Spielberger & Col” realizada por Castrillón D, Borrero P. Universidad Católica.

Inventario de Ansiedad STAIC – Adaptación Colombiana

Nombres y Apellidos _____ Edad _____ Fecha _____

Instrucciones

A continuación encontrará unas frases. Lea cada frase y señale la puntuación 1 a 3, que indique cómo se siente en general en la mayoría de ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas.

PARTE ÚNICA

	<i>Ítems</i>	<i>Ocasionalmente</i>	<i>A veces</i>	<i>Frecuentemente</i>
1	Me siento angustiado	1	2	3
2	Me encuentro confuso	1	2	3
3	Me siento molesto	1	2	3
4	Tengo miedo	1	2	3
5	Me encuentro descansado	1	2	3
6	Estoy relajado	1	2	3
7	Me siento calmado	1	2	3
8	Me preocupan las cosas del colegio	1	2	3
9	Me preocupan cosas que puedan ocurrir	1	2	3
10	Me preocupo demasiado	1	2	3
11	Me cuesta decidirme en lo que tengo que hacer	1	2	3
12	Me cuesta enfrentarme a mis problemas	1	2	3
13	Me cuesta tomar una decisión	1	2	3
14	Noto que mi corazón late más rápido	1	2	3
15	Tengo sensaciones extrañas en el estómago	1	2	3
16	Me cuesta quedarme dormido por las noches	1	2	3
17	Me encuentro molesto	1	2	3
18	Siento ganas de llorar	1	2	3

E. Anexo: Inventario de ansiedad (SCARED)

Formato diligenciado por los menores con el fin de recopilar información relacionada con su estado de ansiedad, necesaria para el desarrollo del estudio. Birmaher B. (1999) – Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.

Inventario de Ansiedad – Test de SCARED

Síntomas de niños de 9 a
18 años

Nombre: _____ Edad _____ Fecha _____

La siguiente lista de cosas describen cómo se siente usted en los últimos 3 meses. Por favor conteste

- 0 Nunca o casi nunca es cierto
1 Algunas veces es cierto
2 Siempre o casi siempre es cierto

SÍNTOMAS EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES			0	1	2
1	Cuando tengo miedo, no puedo respirar bien	I			
2	Cuando estoy en el colegio me duele la cabeza	V			
3	No me gusta estar con personas que no conozco bien	IV			
4	Cuando duermo en una casa que no es la mía me siento con miedo	III			
5	Me preocupa saber si le caigo bien a la gente	I			
6	Cuando tengo miedo, siento que me voy a desmayar	I			
7	Soy una persona nerviosa	II			
8	Sigo a mis padres a donde ellos van	III			
9	La gente me dice que me veo nervioso	I			
10	Me pongo nervioso cuando estoy con personas que no conozco bien	IV			
11	Cuando estoy en el colegio me duele el estómago	V			
12	Cuando tengo mucho miedo, me siento como si me fuera a enloquecer	I			
13	Me preocupo cuando tengo que dormir solo	III			
14	Me preocupo de ser tan bueno como los otros niños (por ejemplo en el estudio, deportes)	II			
15	Cuando tengo mucho miedo, siento como si las cosas fueran diferentes o no reales	I			
16	En la noche sueño, que cosas malas les van a pasar a mis padres	III			
17	Me preocupa cuando tengo que ir al colegio	V			
18	Cuando tengo mucho miedo, el corazón me late muy rápido	I			
19	Yo tiemblo	I			
20	En las noches tengo pesadillas de que me va a pasar algo malo	III			
21	Me preocupa pensar cómo me van a salir las cosas	II			
22	Sudo mucho cuando tengo miedo	I			
23	Me preocupo demasiado	II			
24	Me preocupo sin motivo	I			
25	Me da miedo estar solo en casa	III			
26	Me cuesta trabajo hablar con personas que no conozco	IV			

27	Cuando tengo miedo siento como si no pudiera tragar	I			
28	Las personas dicen que yo me preocupo demasiado	II			
29	No me gusta estar lejos de mi familia	III			
30	Tengo miedo de tener ataques de nervios (pánico)	I			
31	Me preocupa pensar que algo malo le va a pasar a mis padres	III			
32	Me da vergüenza cuando estoy con personas que no conozco	IV			
33	Me preocupa que me pasará cuando sea grande	II			
34	Cuando tengo miedo me dan ganas de vomitar	I			
35	Me preocupa saber si hago las cosas bien	II			
36	Tengo miedo de ir al colegio	V			
37	Me preocupan las cosas que ya han pasado	II			
38	Cuando tengo miedo, me siento mareado	I			
39	Me siento nervioso cuando tengo que hacer algo delante de otros niños o adultos (ejemplos: leer en voz alta, hablar, jugar,etc)	IV			
40	Me siento nervioso de ir a fiestas, bailes, o alguna parte donde hay gente que no conozco	IV			
41	Soy tímido	IV			
		TOTAL			

(TP) I= (TAG)II= (TAS)III= (TFS)IV= (TFE)V=

25. Birmaher B, (1999). *Journal of the American Academy Child Adolescent Psychiatry* 38 (10): 1230 -36. Se recomienda que a los niños de 8 a 11 años se les explique bien el contenido de este cuestionario o que conteste el cuestionario al lado de un adulto en caso de que tengan algunas preguntas.

F. Anexo: Listado de síntomas pediátricos (ACHENBACH)

Formato diligenciado por los padres de los menores con el fin de recopilar toda la información de la personalidad de los niños necesaria para el desarrollo del estudio.

LISTADO DE SÍNTOMAS PEDIÁTRICOS

A continuación hay una lista de detalles que describen niños y jóvenes. Cuando alguna de estas conductas se pueda aplicar a su hijo, bien sea ahora o durante los últimos seis meses, dibuje un círculo así:

Alrededor del número 2 si es cierto SIEMPRE o GENERALMENTE;

Alrededor del número 1 si es cierto ALGUNAS VECES.

Si la conducta en cuestión **NO** se puede aplicar a su hijo, dibuje un círculo alrededor del número cero.

Por favor responda todos los puntos tan bien como le sea posible, y aun si le parece que algunas de ellas aparentemente no se aplican su hijo.

- 0 1 2 1. Actúa como un niño más pequeño
- 0 1 2 2. Sufre de Alergias (describalas) _____
- 0 1 2 3. Discute mucho
- 0 1 2 4. Sufre de asma
- 0 1 2 5. Se comporta como si fuera del sexo opuesto
- 0 1 2 6. Hace deposiciones fuera del baño
- 0 1 2 7. Fanfarronea, alardea
- 0 1 2 8. No se puede concentrar, no puede poner atención por mucho tiempo.
- 0 1 2 9. No puede dejar de pensar en ciertas cosas; Obsesiones (Describa) _____
- 0 1 2 10. No se puede quedar quieto, está desasosegado, hiperactivo
- 0 1 2 11. Se apega a los adultos o es muy dependiente
- 0 1 2 12. Se queja de soledad
- 0 1 2 13. Parece confuso, como perdido
- 0 1 2 14. Llora mucho
- 0 1 2 15. Es cruel con los animales
- 0 1 2 16. Es cruel con los demás, intimidador desagradable
- 0 1 2 17. Sueña despierto o parece perdido en sus pensamientos
- 0 1 2 18. Se hace daño deliberadamente o intenta suicidarse
- 0 1 2 19. Exige mucha atención

- 0 1 2 20. Destruye las cosas que le pertenecen.
- 0 1 2 21. Destruye las cosas que le pertenecen a los miembros de su familia o a otros
- 0 1 2 22. Es desobediente en la casa
- 0 1 2 23. Es desobediente en el colegio
- 0 1 2 24. No come bien
- 0 1 2 25. No se lleva bien con otros niños
- 0 1 2 26. No parece sentirse culpable después de portarse mal
- 0 1 2 27. Se pone celoso con facilidad
- 0 1 2 28. Come o bebe cosas que no son comida (No incluye dulces)
(Describe) _____
- 0 1 2 29. Teme a ciertos animales, situaciones o lugares, diferentes del colegio
(Describe) _____
- 0 1 2 31. Teme que pueda pensar o hacer algo malo
- 0 1 2 32. Piensa que debe ser perfecto/a.
- 0 1 2 33. Siente que nadie lo quiere o se queja de que nadie lo quiere
- 0 1 2 34. Siente que los otros quieren hacerle daño
- 0 1 2 35. Se siente inútil o inferior
- 0 1 2 36. Se hace daño con frecuencia, es propenso a sufrir accidentes
- 0 1 2 37. Se involucra en muchas peleas
- 0 1 2 38. Lo / la molestan mucho
- 0 1 2 39. Anda con otros que se meten en problemas
- 0 1 2 40. Oye ruidos o voces que no están allí (describe)
- 0 1 2 41. Es impulsivo o actúa sin pensar
- 0 1 2 42. Preferiría estar solo/ a que con otros
- 0 1 2 43. Miente o hace trampas
- 0 1 2 44. Se muerde las uñas
- 0 1 2 45. Es nervioso/a , muy excitable, tenso/a
- 0 1 2 46. Presenta movimientos nerviosos o tics (describe)

- 0 1 2 47. Tiene pesadillas
- 0 1 2 48. Los otros niños no lo/a quieren
- 0 1 2 49. Sufre de estreñimiento, es constipado.
- 0 1 2 50. Es demasiado temeroso/a o ansioso/a
- 0 1 2 51. Sufre de mareos
- 0 1 2 52. Se siente demasiado culpable
- 0 1 2 53. Come en exceso
- 0 1 2 54. Se siente demasiado cansado/a
- 0 1 2 55. Tiene sobrepeso
- 0 1 2 56. Tiene problemas físicos cuya causa médica es desconocida:
- a. Dolores persistentes o punzadas (No dolores de cabeza)
 - b. Dolores de cabeza
 - c. Nauseas, se siente enfermo
 - d. Problemas en los ojos (Describe) _____
 - e. Brote u otros problemas en la piel
 - f. Dolores de estómago o cólicos
 - g. Vómito
 - h. Otros (Describe) _____
- 0 1 2 57. Ataca / agrede a la gente físicamente
- 0 1 2 58. Se hurga la nariz, la piel u otras partes del cuerpo (Describe) _____
- 0 1 2 59. Juega con sus partes sexuales en público
- 0 1 2 60. Juega demasiado con sus genitales
- 0 1 2 61. Su trabajo escolar es pobre
- 0 1 2 62. Es descoordinado/a o torpe
- 0 1 2 63. Prefiere estar con niños mayores
- 0 1 2 64. Prefiere estar con niños menores
- 0 1 2 65. Se niega a hablar
- 0 1 2 66. Repite ciertos actos una y otra vez. Compulsiones (Describe) _____
- 0 1 2 67. Se escapa de su casa

- 0 1 2 68. Grita mucho
- 0 1 2 69. Le gusta guardar secretos, es reservado/a, se guarda las cosas para el/ella
- 0 1 2 70. Ve cosas que no están allí (Describe) _____
- 0 1 2 71. Es inseguro/a, se avergüenza con facilidad
- 0 1 2 72. Inicia incendios
- 0 1 2 73. Tiene problemas sexuales (Describe) _____
- 0 1 2 74. Le gusta payasear, llamar la atención
- 0 1 2 75. Es tímido/a
- 0 1 2 76. Duerme menos que la mayoría de los niños
- 0 1 2 77. Duerme más que la mayoría de los niños en el día y/o en la noche
(Describe) _____
- 0 1 2 78. Se unta o juega con las heces
- 0 1 2 79. Tiene un problema de habla (Describe) _____
- 0 1 2 80. Se queda mirando a un punto fijo
- 0 1 2 81. Roba en su casa
- 0 1 2 82. Roba fuera de su casa
- 0 1 2 83. Guarda cosas que no necesita (Describe) _____
- 0 1 2 84. Se comporta de manera extraña (Describe) _____
- 0 1 2 85. Tiene ideas extrañas (Describe) _____
- 0 1 2 86. Es terco, mal humorado/a o irritable
- 0 1 2 87. Tiene cambios súbitos de humor o de sentimientos
- 0 1 2 88. Se enfurruña con frecuencia
- 0 1 2 89. Es suspicaz
- 0 1 2 90. Dice grosería, usa lenguaje obsceno
- 0 1 2 91. Habla de matarse
- 0 1 2 92. Habla o camina dormido (Describe) _____
- 0 1 2 93. Habla demasiado
- 0 1 2 94. Toma mucho del pelo

- 0 1 2 95. Tiene rabietas, se encoleriza con facilidad
- 0 1 2 96. Piensa demasiado en el sexo
- 0 1 2 97. Amenaza a la gente
- 0 1 2 98. Se chupa el dedo
- 0 1 2 99. Se preocupa demasiado por la limpieza o el orden
- 0 1 2 100. Se le dificulta dormirse (Describe) _____
- 0 1 2 101. Es haragán, se vuela del colegio
- 0 1 2 102. Es hipoactivo, se mueve con lentitud, le falta energía
- 0 1 2 103. Infeliz, triste o deprimido
- 0 1 2 104. Habla más duro de lo normal
- 0 1 2 105. Consume alcohol o drogas sin propósitos médicos (Describe) _____
- 0 1 2 106. Vandalismo
- 0 1 2 107. Se moja en el pantalón durante el día
- 0 1 2 108. Moja la cama
- 0 1 2 109. Se queja, gime
- 0 1 2 110. Desea ser del sexo opuesto
- 0 1 2 111. Es retraído/a, no se involucra con los demás
- 0 1 2 112. Se preocupa
113. Por favor describa aquí cualquier otro problema de su hijo tenga y que no aparezca en la lista anterior _____

Por favor asegúrese de haber contestado todos los puntos.

SUBRAYE todos los puntos que en especial lo preocupen.

Bibliografía

1. Still G. F. Some Abnormal Psychological Conditions in Children. *Lancet* 1902 1: 1008
2. López I.M., Rodillo E., Kleinsteuber K. Neurobiología y Diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención. 2008; 19 511 – 524.
3. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4 ed. Washington D. C. 1994.
4. Pineda D, Ardila A, /Rosselli M, Arias BE, Henao GC, Gomez L, et al. Prevalence on the Attention Deficit Hiperactivity Symptoms in four – to -17 years General Population Children. *J Abnorm Child Psychol* 1999; 27 455 – 462.
5. Pineda D, Lopera F, Palacios JD, Ramirez D, Henao GC, Prevalence Estimation of Attention – Deficit/Hyperactivity Disorder: Differential Diagnoses and Comorbilidades in a Columbian Sample. *Int J. Neurosci* 2003; 113: 49 -72.
6. López I, Rodillo E, Kleinsteubers K, Neurobiología y Diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención. *Rev Médica* Vol 19; octubre 2008. 511 -524
7. República de Colombia, Departamento Administrativo de Estadística (DANE), Censo
8. General 2005. www.dane.gov.co/censo/files/librocenso2005nacional.pdf
9. Ter-Stepanian M, Grizenko N, Zappitelli M, Clinical Response to Methylphenidate in Children Diagnosed With Attention – Déficit Hiperactivity Disorders and Comorbid Psychiatric Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*. Vol 55 No 5. May 2010. 147 - 156
10. Martínez NC, Psicopatología del Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad. *International Journal of Clinical and Health /psychology* 2006; 6: 379 – 397

11. Ramos JA, Bosch R, Castells X, Nogueira M, Garcia E, Casas M. Trastorno por Deficit Atencional con Hiperactividad en Adultos: Caracterización Clínica y Terapéutica. *Rev Neurol* 2006; 42 (10) 600-606
12. Díaz J, Comorbilidad en TDAH. *Revista de Psiquiatría del Niño y del Adolescente*, 2006; 6 (1) 44 -55
13. Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, Schulze TG, Cichon S, Rietschel M, Nothen MM, Georgi A, Schumacher J. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008 February ; 13(2): 197–207.
14. Weber H, Kittel S, Gessner A, Domschke K, Neuner M, Jacob C, Buttenschon M, Boreatti A. Cross – Disorder Analysis of Bipolar Risk Genes: Further Evidence of DGKH as a Risk Gene for Bipolar Disorder, but also Unipolar Depression and Adult ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2011. 1-10.
15. <http://autismointegral.blogspot.com/2007/12/orgenes-del-tdah-trastorno-por-dficit.html>
16. Fernández A, Calleja B. Trastorno por Déficit de Atención y /o Hiperactividad (TDAH). Hospital La Zarzuela. 2010
17. Henríquez M, Zamorano F, Rothhammer F, Aboitiz F. Modelos Neurocognitivos para el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad y sus Implicaciones en el Reconocimiento de Endofenotipos. *Rev Neurol* 2010; 50 (2) 109 -116.
18. Campos G. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. *Interiores Pediatría* 2007. 126 – 131.
19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud. Décima versión CIE-10. 2007
20. Larry B. Silver, M.D. Trastorno por Déficit de Atención con hiperactividad. Guía Clínica de Diagnóstico y Tratamiento para Profesionales de la Salud. I.S.B.N. 978-84-9706-077-6 Editado por Ars Medica. Barcelona. Lexus. EuroMéxico. 2010
21. Faraone S, Mick E. Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity. *Psychiatric Clin N Am* 33 (2010) 159 -180.

22. Stephen V. Faraone and Joseph Biederman. Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *BIOL PSYCHIATRY* 1998;44:951–958
23. Needleman HL (1982): The neuropsychiatric implications of low level exposure to lead. *Psychol Med* 12:461– 463.
24. Biederman J, Milberger S, Faraone S, Kiely K, Guite J, Mick E, et al (1995a): Family-environment risk factors for ADHD: A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 52:464–470.
25. Biederman J, Attention – Déficit/Hyperactivity Disorden: A Selective overview. *Biol Psychiatry* 2005, 57 1215 – 1220.
26. Heiser P, Friedel S, Dempfle A et al. Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(6):625-641.
27. Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5):1251-1260.
28. Rannala B. Finding genes influencing susceptibility to complex diseases in the post-genome era. *Am J Pharmacogenomics* 2001; 1(3):203-221.
29. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of Attention Deficit Disorder with Conduct Disorder, Depressive, Anxiety and other Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148, 564 – 577, 1991
30. Biederman J, Faraone S. V, Mick E, Spencer T, Wilens T, Keily K, et al. High Risk for Attention – Deficit / Hiperactivity Disorder Among Children of Parents with Childhood onset of the disorder a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995; 152. 431-5.
31. <http://www.acmor.org.mx/cuam/biol/203dulceoveneno.pdf>
32. R. Schloesse, J. Huang, P. Klein y M. Husseini. Cellular Plasticity Cascades in the Pathophysiology and Treatment of Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology Reviews* , **33**, 110 (2008).
33. N. Diaz, y C. A. Zarate. A Review of the Preclinical and Clinical Evidence for Protein Kinase C as a Target for Drug Development for Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep* , **10** , 510 (2008)
34. Tesli M, Kahler A, Kulle B, Werge T, Mors O, Mellerup E, Koefoed P, Melle I, Morken G, Wiregenes K, Andreas A, Djurovic S, No association between DGKH

- and bipolar disorder in a Scandinavian case–control sample. *Psychiatric Genetics* 2009, Vol 19 No 5. 269 – 272.
35. Curatolo P, D'Ágati E, Moavero R. The Neurobiological Basis of ADHA. *Ital J. Peaditr.* 2010; 36: 79
 36. http://www.neuropsicologiahoy.com/img/puerto_tematico_evaluacion_neuropsicologia_-_neuropsicologia_hoy.pdf.
 37. L. Cinnamon Bidwell, Erik G. Willcutt, John C. DeFries, and Bruce F. Pennington. Testing for Neuropsychological Endophenotypes in Siblings Discordant for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:991–998
 38. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988 Feb 11;16(3):1215.
 39. Zhiyong Shen, Wubin Qu, Wen Wang, Yiming Lu, Yonghong Wu, Zhifeng Li, Xingyi Hang, Xiaolei Wang, Dongsheng Zhao, Chenggang Zhang. MPprimer: a program for reliable multiplex PCR primer design Shen et al. *BMC Bioinformatics* 2010, 11:143
 40. Raven J, *Test de Matrices Progresivas*. Editorial Paidós .
 41. Rosselli M, Villaseñor E, Ardila A, Botero V, Tangarife G, Echevarria S, Arbelaez C, Mejía M, Mendez L, Villa P, Ocampo P . *Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): Una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad. Estudio normativo colombiano.* *Rev Neurol* 2004; 38 (8): 720-731
 42. Castrillon D, Borrero P. Validación del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAIC) en Niños Escolarizados entre 8 a 15 años. *Universidad Pontificia Bolivariana. Acta Colombiana de Psicología* 13, 799005.
 43. Selvaraj S, Gdlewski B, Norbury R, Bose S, Turkheimer F, Stokes P, Rhodes R, Common SNPs and Haplotypes in DGKH are associated with Bipolar Disorder and Schizophrenia in the Chinese han Population, *molecular Psychiatry* (201) 16, 473-475, doi 10. 1038 mp. 2010. 86; published online 24 August 2010.
 44. Ronald A, Pennell C, Whitehouse A, Prenatal Maternal Stress Associated With ADHD and Autistic Traits in Early Childhood. *Front Psychol.* 2010, 1: 223.
 45. Steergiakouli E, Thapar A, Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010; 6: 551–560.

46. Mick E, Todorov A, Smalley S, Hu X, Loo S, Todd RD, Biederman J, Byrne D, Dechairo B, Guiney A, McCracken J, McGough J, Nelson SF, Reiersen AM, Wilens TE, Wozniak J, Neale BM, Faraone SV, Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Sep;49(9):898-905.
47. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, et al. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147B(8):1337–1344.
48. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm*. 2008;115(11):1573–1585.
49. Anney RJ, Lasky-Su J, O'Dushlaine C, et al. Conduct disorder and ADHD: evaluation of conduct problems as a categorical and quantitative trait in the international multicentre ADHD genetics study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1369–1378
50. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DGKH>
51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/160851>
52. http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap28_B36/#search
53. Simon E, Böels SM, Screening for anxiety disorders in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2009) 18: 635 – 634
54. Manish Gupta, Pengfei Song, Charles R. Yates, Bernd Meibohm, Real-time PCR-based genotyping assay for CXCR2 polymorphisms.
55. Moya P., Murphy D, and cols. Increased gene expression of Diacylglycerol kinase Eta in Bipolar Disorder. Laboratory of Clinical Science, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA. September (2010) 13: 1127 -1128.
56. Robbins T. W., Arnsten2 A. The Neuropsychopharmacology of Fronto-Executive Function Monoaminergic Modulation. Department of Experimental Psychology, and Clinical Neuroscience Institute. University of Cambridge. Department of Neurobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut . USA (2009); 32: 267 – 287.

57. Forero D., Arboleda G. H., Vasquez R. Arboleda H. Candidate genes involved in neuronal plasticity and the risk for attention-deficit hyperactivity disorder. School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(5):361-6.
58. Gilsbach S, Neufang S, Scherag S, Vloet TD, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Effects of the DRD4 genotype on neural networks associated with executive functions in children and adolescents. Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Germany. 2012 Oct; 2(4):417-27.
59. Dueñas O. Bases Biológicas del Trastorno por Déficit de la Atención e Hiperactividad. *Revista Internacional de Psicología*. ISSN 1818-1023. Enero de 2005-
60. Vélez C, Vidarte J. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), una Problemática a Abordar en la Política Pública de Primera Infancia en Colombia. *Rev. Salud Pública*. 14sup (2) 113-128, 2012.
61. Biederman, J., Spencer, T. J., Wilens, T. E. et al. Safety and Effectiveness of Mixed Amphetamine Salt Extended Release in Adults with ADHD CNS Spectr (2005): 16-25.
62. Allegri, R., Harris, P., Conferencia sobre La Corteza Prefrontal en los Mecanismos Atencionales y la Memoria. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET). Buenos Aires. Argentina, 2007.
63. Spencer, T., j., Adler, I. al., McGough, j. j., et al. Efficacy and Safety of Dexamethylphenidate Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* (2007)61(12): 1380-7.
64. Berquin, P. C., Giedd, J. N., Jacobsen, L. K., et al. Cerebellum un Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Morphometric MRI Study. *Neurology* (1998) 50 (4): 1087-93.
65. Benedet M. J., *Neuropsicología Cognitiva. Aplicaciones a la Clínica y a la Investigación Fundamento Teórico y Metodológico de la Neuropsicología Cognitiva* Edición: 2002.
66. Faraone S.V., Biederman, J., Weber, W., et al. Psychiatric, Neuropsychological, and Psychosocial Features of DSM IV Subtypes of Attention Deficit Hyperactivity

- Disorder, Results from a Clinically Referred Sample *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1998) 37(2): 185-92.
67. Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez N., et al. Multivariate Analysis of Associations of 42 Genes in ADHD, ODD and Conduct Disorder *Clin Genet* (2000) 58 (1): 31-40.
 68. Bayes, M., Ramos – Quiroga, J. A., Cormand, B., et al Large – Scale Genotyping in Research into Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Rev Neurol* (2005) 40: 187-90.
 69. Xu, X. J., Zhou, K., et al. Family – Based Association Study Between Brain-Derived Neurotrophic Factor gene polymorphisms and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Uk and Taiwanese Samples *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007) 144 (1): 83-6.
 70. Dorval, K. M. J., Wigg. K. G., Grosbie J., et al Association of the Glutamate Receptor Subunit Gene GRIN2B with Attention-Deficit/Hiperactivity Disorder. *Genes Brain Behav* (2007) 6 (5): 444-52.
 71. Waldman, T. D., and Gizer. I. R., The Genetics of Attention Deficit Hiperactivity Disorder. *Clin Psychol Rev* (2006) 26(4): 396-432.
 72. [http://www.uscnk.com/directory/Diacylglycerol-Kinase-Eta\(DGKe\)-4850.htm](http://www.uscnk.com/directory/Diacylglycerol-Kinase-Eta(DGKe)-4850.htm)
 73. <http://www.phosphosite.org/proteinAction.do?id=20981&showAllSites=true>
 74. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000013.10?report=graph&from=42585713&to=42832348&tracks=\[key:sequence_track,name:Sequence,display_name:Sequence,category:Sequence,annots:Sequence,ShowLabel:false\]\[key:gene_model_track,name:Genes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000013.10?report=graph&from=42585713&to=42832348&tracks=[key:sequence_track,name:Sequence,display_name:Sequence,category:Sequence,annots:Sequence,ShowLabel:false][key:gene_model_track,name:Genes.)
 75. [Takata A](#), [Kawasaki H](#), [Iwayama Y](#), [Yamada K](#), [Gotoh L](#), [Mitsuyasu H](#), [Miura T](#), [Kato T](#), [Yoshikawa T](#), [Kanba S](#). in a meta-analysis of East Asian case-control samples. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Apr;65(3):280-5
 76. Hains A. B., Vu M. A. T., Maciejewski P.K., Dyck C. H.C., Gottron M., and Arnsten A. F. Inhibition of Protein Kinase C Signaling Protects Prefrontal Cortex Dendritic Spines and Cognition from the Effects of Chronic Stress. October 20, 2009 vol106 17957-17962.
 77. Chen G., Henter I. and Manji H. A Role for PKC in Mediating Stress- Induced Prefrontal Cortical Structural Plasticity and Cognitive Function. *Mood and Anxiety*

- alHealth, MD 20892; and Johnson and Johnson Pharmaceutical Research and Development, Titusville, NJ 08560. October 20, 2009 vol106 17613-17614.*
78. Ortega A., Lips W., Predicción en la Evaluación Neuropsicológica Clínica: Una Aproximación Cuantitativa. *Artículos Originales Volumen 8, Número 1 2012 pp 37; 52.*
 79. Hains A., Arnsten A., Molecular Mechanisms of Stress- Induced Prefrontal Cortical Impairment: Implications for Mental Illness. *Department of Neurobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06511, USA. 2008 1551-1564.*
 80. Albert J., López S., Fernández A., Carretié L., Alteraciones Emocionales en el Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad: Datos Existentes y Cuestiones Abiertas. *Rev Neurol 2008; 47(1): 39-45.*
 81. Soprano A. M., Evaluación de las Funciones Ejecutivas en el niño. *Rev Neurol 2003; 37 (1): 44-50*
 82. Mulas E., Flexibilidad Cognitiva, Síntoma Adicional del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. ¿Elemento Predictor Terapéutico? *Rev Neurol 2004; 38 (Supl1): S97-102.*
 83. Kundera M., La Memoria Humana. Editorial McGraw-Hill (2011). <http://www.mcgraw-hill.es/bcv/guide/capitulo/8448180607.pdf>
 84. Matute E., Rosselli M., Ardila A., Ostrosky F., Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI). Editorial Manual Moderno. 2009.
 85. Matlin, P. A. y Foley, M. A. (1996). Sensación y percepción. México: Prentice Hall.
 86. Purcell S, Neale B, Todd K-Brown, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, J Maller, Sklar P, de Bakker PIW, MJ Daly y Sham PC. American Journal of Human Genetics, Plink 2007. www.mgh.harvard.edu/purcell/plink/.
 87. Programa Estadístico Minitap 15. <http://www.minitab.com/es-ES/>
 88. www.primer3.wi.mit.edu
 89. www.idtdna.com/analyzer/applications/oligoanalyzer.
 90. <http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/>
 91. Lewis, C. M. (2002). "Genetic Association Studies: design, analysis and interpretation." *Brief Bioinform 3(2): 146-153.*
 92. Anderson, C. A., F. H. Pettersson, et al. (2010). "Data Quality Control in Genetic case-control Association Studies." *Nat Protoc 5(9): 1564-1573.*

93. Ortega J., Estudio de Diez Polimorfismos – SNPs- en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) en una Muestra Colombiana. Aproximación a Genotipos Haploides. Tesis de la Maestría en Neurociencias 2012. Universidad Nacional.
94. DuPaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, VanBrakle J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40 (5): 508-15.
95. Martínez M, HenaoGC, GómezLA,. Comorbilidad del trastorno por déficit de atención e hiperactividad con los trastornos específicos del aprendizaje. *Rev Colomb. Psiquiat.*, vol38, suplemento No 1 2009: 178-92.
96. Fernández A, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y retraso mental. *Rev Neurol* 2006; 42 (supl 2): S25-S27.
97. Pineda D, Lopera F, Palacios JD, Ramirez D, Henao GC, Castellanos FX, Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en una comunidad colombiana. *Rev Neurol* 2001; 32 (3): 217-222.
98. Fernández M.A., Martínez R., Rodríguez C., Prevalencia de trastornos psicológicos en niños y adolescentes, su relación con la edad y el género. *Psicothema* 2000. Vol. 12, no 4, pp 525-32.
99. Puerta I.C., Martínez J., Pineda D. A., Prevalencia del retraso mental en adolescentes con trastorno disocial de la conducta. *Rev Neurol* 2002; 35 (11): 1014-1018.
100. Cardo E, y Servera-Barceló M., Prevalencia del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S11-S15.
101. Vélez van Meerbeke A, Talero Gutiérrez C, González Reyes R, Ibáñez Pinilla M. Prevalencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en estudiantes de escuelas de Bogotá, Colombia. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24:6-12.
102. Pinto MC, Asociación de polimorfismos funcionales en genes candidatos *dat1* y *drd4*, y características neuropsicológicas en atención y funciones ejecutivas en población de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de déficit de atención e hiperactividad, del centro de Colombia. Tesis de la Maestría en Neurociencias 2012. Universidad Nacional.
103. Gold A., Trastorno de ansiedad en niños. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77(1): 34-38.
104. Fernandez M., Los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes: Particularidades de su presentación clínica. *Psimonart* 2(1) 2009; 93-101.

105. Thapar, A; Cooper M; Jefferies R y Stergiakouli E. (2012). What causes attention deficit hyperactivity disorder? Arch Dis Child 97: 260-265
106. Azumendi E., Los colegios públicos sufren mayor fracaso escolar que los privados en todas las etapas. Perio El País. 27 de agosto del 2006.
http://elpais.com/diario/2006/08/27/paisvasco/1156707600_850215.html
107. <http://www.colombiaaprende.edu.co/html/home/1592/article-74968.html>
108. Pérez N., González C., Guades A.C., Saleté M., Factores que pueden generar miedo al tratamiento estomatológico en niños de 2 a 4 años de edad .Rev Cubana Estomatol v.39 n.3 Ciudad de La Habana sep.-dic. 2002
109. Mardomingo M.J., Características Clínicas de los Trastornos de Ansiedad. Rev Pediatría de Atención Primaria. Volumen III. Número 10. Abril/junio 2001.
110. Achenbach, TM. Test review. Journal of Psychoeducational Assessment 12 289-305.
111. Romero K., Canals J., Hernández C., Jané M.C., Viñas F., Doménech E., Comorbilidad entre los factores de ansiedad del SCAREDy la sintomatología depresiva en niños de 8-12 años. Psicothema 2010. Vol. 22, nº 4, pp. 613-618
112. Nigg, Joel T (2006) What causes ADHD?: Understanding what goes wrong and why. Guilford Press. New York. Reediciones en el 2009 y en el 2011 (ebook).
113. Montiel C., Montiel I., Peña J.A., Clima familiar en el trastorno por déficit de atención-hiperactividad. Psicología Conductual, Vol. 13, Nº 2, 2005, pp. 297-310
114. Roselló B., García R., Tárraga R., Mulas F., El papel de los padres en el desarrollo y aprendizaje de los niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Rev Neurol 2003; 36 (Supl 1): S79-S84
115. Langer A., El embarazo no deseado: impacto sobre la salud y la sociedad en América Latina y el Caribe. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 11(3), 2002
116. Sánchez O., López M.J., Manejo de fármacos durante el embarazo. Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, Nº 4/2011.
117. Abad F.J., Pons J., Micó M., Casterá D. E., Bellés M.D., Sánchez A., Categorías de riesgo de los medicamentos. FAP · Volumen 3, n.º 2 2005 49.
118. Pineda D.A., Puerta V., Merchán C. P., Arango A., Galvis A. & Cols, Factores perinatales asociados con la aparición del trastorno por deficiencia de atención en niños de la comunidad colombiana 'paisa'. Rev Neurol 2003; 36 (7): 609-613.

119. Ching-Shan S., Heng-Kuei L, Ching-Heng L and Lin-Shien F. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: A nationwide, population-based study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2012) 45, 237-242
120. Torrades S., Ansiedad y depression. Evidencias genéticas. *Offarm* vol 23 núm. 3 marzo 2004
121. Idiazábal M.A., Martínez A., Sueño en los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S13-S16.
122. Valdizán J.R., Trastornos generalizados del desarrollo y sueño. *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 1): S135-S138.
123. Artigas J., Comorbilidad en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S68-S78.
124. Díez A., Figueroa A., Soutullo C., Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato. *Revista Pediatría de Atención Primaria* Vol. VIII, Suplemento 4, 2006.
125. Rodríguez N., Los efectos de la ausencia paterna en el vínculo con la madre y la pareja. Tesis de Maestría de Psicología Clínica. Universidad Javeriana 2010.
126. Escudero J.M., González M.T., Martínez B., El fracaso escolar como exclusión educativa: comprensión, políticas y prácticas. *Rev iberoamericana de educación*. N.º 50 (2009), pp. 41-64
127. Martínez J. S., Fracaso escolar, clase social y política educativa. *El viejo Topo* (2009) 45 -49.
128. Sánchez R., Narbona J., Revisión conceptual del sistema ejecutivo y su estudio en el niño con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2001; 33 (1): 47-53.
129. Rossi L., Neer R., Lopetegui S., Test de matrices progresivas de RAVEN: Construcción de Baremos y Constatación de Efecto Flynn. *Orientación y sociedad – 2001/2002- Vol. 3*
130. Willcut E.G., Pennington BF., Boada R., Ogline J.S., Tunick R. A., Chhabildas N.A., A comparison of the cognitive deficits in reading disability and attention – deficit/hiperactivity disorder, *J. Abnorm Psychol.* 2001; 110 (1): 157-72.

131. Ramirez M., Ostrosky F., Fernández A., Ardila A., Fluidez verbal semántica en hispanohablantes: un análisis comparativo. *Rev Neurol* 2005; 41 (8): 463-468
132. Cadavid N., Del Río P., Memoria de trabajo verbal y su relación con variables Socio-demográficas en niños colombianos. *Acta Colombiana de Psicología*. 2012 15 (1): 99 – 109.
133. McLoyd V.C. Socioeconomic disadvantage and child development. *American Psychologist*, 1998 53(2), 185 – 204.
134. Patton N., McDonald C., Thomas-Tate S., and Love M., Examining relationships among dialect variation, literacy skills and school context in first grade, 2010. *Journal of speech language and hearing research*, 53, 126 – 45.
135. Ardila, V.A., Rosselli, M., Matute, E., y Guajardo S., The influence of the parents' educational level on the development of executive functions. 2005 *Developmental neuropsychology*, 28 (1), 539 – 560.
136. Tenorio M.C. Pautas y prácticas de crianza en familias colombianas. Bogotá, Colombia, Ministerio de Educación y Organización de Estados Americanos. 2000.
137. Simarra J., Socialización y prácticas de crianza en Colombia-1992/2002: Estado del conocimiento y recomendaciones para la Política Pública en Infancia y Familia. Bogotá, UNICEF, Versión Final. 2002.
138. Tenorio M. C., Pautas y prácticas de crianza en familias colombianas. Bogotá, Colombia, Ministerio de Educación y Organización de Estados Americanos 2002.
139. León A. P., Jiménez A M., Restrepo G., El trastorno por déficit de atención en el sector oficial Armenia. *Revista Q: Educación Comunicación Tecnología*, Vol, 5, No 9 2010.
140. Vigotsky, L. (1934). *Pensamiento y lenguaje*. Buenos Aires, Fausto, 1998.
141. Rogoff, Barbara (1990/1993). El desarrollo cognitivo en el contexto sociocultural. En: *Aprendices del pensamiento. El desarrollo cognitivo en el contexto social*, (Cognición y desarrollo humano, 27). Barcelona: Paidós. pp. 25-
142. López A.J., Serrano I., De Llano J. M., Delgado J., Alberola S., Sánchez M. I., Utilidad del test de stroop en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2010; 50(6); 333 -340
143. Castañeda S., Educación, parentizaje y cognición. Teoría en la práctica. Mexico. *Manual Moderno* 1999; 75-92

144. Esteller E., Barceló M., Segarra F., Piñeiro Z., Pujol A., Matió E., Mane J., Alteraciones neurocognitivas y conductuales en los trastornos respiratorios del sueño infantil. *Acta Otorrinolaringológica Española*, Vol 60, Issue 2013 Issue 5 325-331.
145. Rebollo M. A., Atención y funciones ejecutivas. *Rev neurol* 2006; 42 (Supl 2): S3-S7.
146. Rosselli M., Jurado M. B., Matute E., Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, Abril 2008, Vol 8 No1: 23 – 46.
147. Heaton, R. K., Chelune G. J., Talley J. L., Kay G. G., and Curtis G., *Wisconsin Card Sorting Test (WCST), anual revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment resources 1993.
148. Ato J., Carranza C., González M., Ato M., Galián M. D., Reacción de malestar y autorregulación emocional en la infancia *Psicothema* 2005. Vol. 17, nº 3, pp. 375-3.
149. Silva j., *Biología de la regulación emocional: impacto en la psicología del afecto y la psicoterapia*. *Terapia Psicológica* 2003, Vol 22 no 1, 163.172.
150. Quittner S., Zuckerman A.L., & Moore A.L., Behavioral, inhibition, selfregulation of motivation, and working memory in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology* 2002, 21,11739.
151. Garcia M., *Lactancia artificial: Técnica, indicaciones, formulas especiales*. *Pediatr Integral* 2007; XI (4): 318 - 326
152. Airaksinen E., Larsson M., Forsello Y., *Neuropsychological functions in anxiety disorders in population based samples: evidence of episodic memory dysfunction*. 2005; *Journal of Psychiatric Research* 39 (2) 207 – 14.
153. Chamberlain S.R., Blackwell A.D., Fineberg N.A., Robbins T.W., Sahakian B.J., *The Neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioral inhibition as candidate endophenotypic markers* 2005; *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29 (3) 399-419.
154. García E., *Vigotski: La construcción histórica de la Psique*. México 2010.

155. Toren P., Sadeh M., Wolmer L., Eldar S., Wizman R., Laor N., Neurocognitive correlates of anxiety disorders in children: a preliminary report, *Journal of anxiety disorders*, 2000 14 (3) 239 – 47
156. Rivas M., *Procesos cognitivos y aprendizaje significativo*. Consejería de Educación comunidad Madrid, 2008.
157. Wijsman, E. M., N. D. Pankratz, et al. (2011). "Genome-wide association of familial late-onset Alzheimer's disease replicates BIN1 and CLU and nominates CUGBP2 in interaction with APOE." *PLoS Genet* 7(2): e1001308.
158. Llorca J., Prieto D., Combarros O., Dierssen T., Berciano J., Riesgos competitivos de muerte y equilibrio de Hardy- Weinberg en estudios de casos y controles sobre asociación entre genes y enfermedades. *Gac Sanit.* 2005;19(4):321-4