



ORDRE DE NAIXEMENT I RISC PER AL TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB O SENSE HIPERACTIVITAT

Adela Masana Marín

Dipòsit Legal: T 350-2014

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

ORDRE DE
NAIXEMENT I RISC
PER AL TRASTORN
PER DÈFICIT
D'ATENCIÓ AMB O
SENSE
HIPERACTIVITAT

Tesi
doctoral



Universitat Rovira i Virgili.

Adela
Masana
Marín

*A la meva família, per ensenyar-me que l'amor és la base de
tot*

Adela Masana Marín

**ORDRE DE NAIXEMENT I RISC PER AL TRASTORN PER
DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB O SENSE HIPERACTIVITAT
(TDAH)**

TESI DOCTORAL

Dirigida per la Dra. Elisabet Vilella Cuadrada

**Unitat de Psiquiatria i Psicologia mèdica.
Departament de Medicina i Cirurgia**



Universitat Rovira i Virgili

Reus

2013

Unitat de Psiquiatria i Psicologia Mèdica
Departament de Medicina i Cirurgia
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut - Reus
Universitat Rovira i Virgili

C/ Sant Llorenç, 21. 43201 Reus. Spain
Phone: +34 977 759338
Fax: +34 977 759322



FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat “ Ordre de naixement i risc per al trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat”, que presenta Adela Masana Marín per a l'obtenció del títol de doctora, ha estat realitzat sota la meva direcció a la Unitat de Psiquiatria i Psicologia Mèdica del Departament de Medicina i Cirurgia d'aquesta universitat.

Reus, 12 de setembre de 2013

La directora de la tesi doctoral

Dra. Elisabet Vilella Cuadrada

Agraïments

Als meus companys del Grup de Recerca en Patologia Vincular, per creure i treballar en els nostres projectes.

Al Grup d'Investigació en Psiquiatria, pel suport, dedicació i paciència durant tots aquests anys.

Al Departament d'Investigació de l'Institut Pere Mata, sense el qual aquest treball hauria estat impossible.

Al Departament de Formació de l'Institut Pere Mata, per no deixar-nos oblidar que la tasca docent i investigadora forma part de la tasca clínica.

A la Gerència i Direcció Mèdica de l' Institut Pere Mata, per oferir els mitjans necessaris per a realitzar aquest treball.

A l'Institut d'Investigació Sanitaria Pere Virgili, per acceptar-nos com a grup d'inici.

Als meus companys de l'equip dels CSMIJ de Tarragona i Valls, pel seu alt nivell de compromís clínic.

A les famílies que afronten el dia a dia amb el TDAH.

A tots pertany el resultat d'aquest treball.

ÍNDEX:

	Pàgina
1. Glossari de termes i abreviacions	16
2. Justificació de la línia de recerca general: estrès precoç i TDAH.	26
3. Introducció	30
3.1. Trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat	32
3.1.1. Definició	32
3.1.2. Prevalença	34
3.1.3. Etiologia	34
3.1.3.1. Factors genètics	35
3.1.3.2. Factors ambientals	36
3.1.3.3. Interacció entre genètica i ambient en el TDAH	40
Taula 1. Troballes replicades en interacció genètica i ambient en el TDAH	43
3.1.3.4. Estrès precoç i TDAH. Mecanismes d'acció. Eix hipotalàmic-pituítari- suprarenal (HPA)	44
3.1.3.4.1. Factors d'estrès	46
3.1.3.4.2. Períodes crítics	48
3.1.3.4.3. El vincle com a regulador d'estrès	52
3.1.3.4.3.1. El vincle. Definició	52
3.1.3.4.3.2. Característiques del vincle	52
3.1.3.4.3.3. Tipus de vincle	52
3.1.3.4.3.4. Vincle i TDAH	55
3.1.4. Tractament del TDAH	57
3.1.5. Prevenció del TDAH	57
3.2. Ordre de naixement i TDAH	58
3.2.1. Introducció	58

3.2.1.1.	Estrès i primer fill	58
3.2.1.2.	Desavantatges del primer fill	59
3.2.1.3.	Paritat i cervell matern	60
3.2.2.	Antecedents	61
3.2.2.1.	Ordre de naixement i patologia	61
3.2.2.1.1.	Ordre de naixement i TDAH	61
3.2.2.1.2.	Ordre de naixement i altres trastorns mentals	62
3.2.2.1.2.1.	Autisme	62
3.2.2.1.2.2.	Esquizofrènia	63
3.2.2.1.2.3.	Trastorn bipolar	63
3.2.2.1.2.4.	Alteracions conductuals i cognitives	63
3.2.2.1.3.	Ordre de naixement i patologia no psiquiàtrica	63
3.2.2.1.3.1.	Atòpia	64
3.2.2.1.3.2.	Asma	66
3.2.2.1.3.3.	Neoplàsies infantils	67
3.2.2.1.3.4.	Càncer de mama	68
3.2.2.1.3.5.	Obesitat	68
3.2.2.1.3.6.	Síndrome metabòlica	68
3.2.2.1.3.7.	Diabetis de tipus 1	69
3.2.2.2.	Estrès prenatal i patologia	69
3.2.2.2.1.	Estrès prenatal i TDAH	70
3.2.2.2.2.	Estrès prenatal i altres trastorns mentals	70
3.2.2.2.2.1.	Autisme	70
3.2.2.2.2.2.	Esquizofrènia	70
3.2.2.2.2.3.	Trastorn bipolar	70
3.2.2.2.2.4.	Alt. conductuals i cognitives	70
3.2.2.2.3.	Estrès prenatal i patologia no psiquiàtrica	71
3.2.2.2.3.1.	Atòpia	71
3.2.2.2.3.2.	Asma	71
3.2.2.2.3.3.	Neoplàsies infantils	71
3.2.2.2.3.4.	Càncer de mama	71

3.2.2.2.3.5.	Obesitat	72
3.2.2.2.3.6.	Síndrome metabòlica	72
3.2.2.2.3.7.	Diabetis de tipus 1	72
3.2.2.3	Patologies i canvis en la incidència poblacional	73
	Figura 1. Comparació de la prevalença de primogènits en dos poblacions segons els hàbits reproductius	74
3.2.2.3.1.	Incidència poblacional i TDAH	75
3.2.2.3.2.	Incidència poblacional i altres trastorns mentals	75
3.2.2.3.2.1.	Autisme	75
3.2.2.3.2.2.	Esquizofrènia	75
3.2.2.3.2.3.	Trastorn bipolar	75
3.2.2.3.3.	Incidència poblacional i patologia no psiquiàtrica	76
3.2.2.3.3.1	Atòpia	76
3.2.2.3.3.2.	Asma	76
3.2.2.3.3.3.	Neoplàsies infantils	76
3.2.2.3.3.4.	Càncer de mama	77
3.2.2.3.3.5.	Obesitat	77
3.2.2.3.3.6.	Síndrome metabòlica	77
3.2.2.3.3.7.	Diabetis de tipus 1	78
3.2.3.	Taula 2. Estrès, ordre de naixement i increment poblacional. Estudis trobats sobre el tema	79
4.	Estudi de l'ordre de naixement i TDAH.	80
4.1.	Justificació	82
4.2.	Hipòtesi de la recerca	83
4.3.	Primer estudi: Freqüència de primogènits en una mostra ambulatoria de pacients amb TDAH	84
4.3.1.	Objectiu	84

4.3.2.	Material i mètodes	84
4.3.2.1	Disseny	84
4.3.2.2.	Mostra	84
4.3.2.2.1.	Criteris d'inclusió	84
4.3.2.2.2.	Criteris d'exclusió	85
4.3.2.3.	Procediment	85
4.3.2.4.	Aspectes ètics	85
4.3.2.5.	Anàlisi de les dades	86
4.3.3.	Resultats	86
	Taula 3. Freqüència del nombre de pacients segons l'ordre de fratria. Estudi 1	87
	Taula 4.Ordre de fratria en no fills únics. Estudi 1	88
	Taula 5. Ordre de fratria en famílies de dos germans. Estudi 1	89
	Taula 6. Ordre de fratria en famílies de tres germans. Estudi 1.	90
4.4.	Segon estudi: Risc de TDAH en el fill primogènit	91
4.4.1	Objectiu	91
4.4.2.	Mètode	91
4.4.2.1.	Disseny	91
4.4.2.2.	Mostra	91
	Figura 2: Procediment de selecció de la mostra. Estudi 2	93
4.4.2.3	Procediment	94
4.4.2.4.	Aspectes ètics	94
4.4.2.5	Anàlisi de les dades	94
4.4.3.	Resultats	95
	Taula 7. Descripció de la mostra. Estudi 2.	96
	Taula 8.Presència de TDAH segons ordre de naixement. Estudi 2.	97
	Taula 9. Regressió logística. Model 1. Estudi 2.	98
	Taula 10. Regressió logística. Model 2. ajustat per sexe. Estudi 2.	100
4.5.	Discussió	102

4.6.	Conclusions	112
5.	Continuïtat de la recerca	114
6.	Referències	118
7.	Annexos:	166
7.1	Article 1	168
7.2.	Article 2	170
7.3.	Projecte	176

1. GLOSSARI DE TERMES I ABREVIACIONS

Al·lel	Un al·lel és cadascuna de les formes alternatives que pot tenir un gen, que es diferencien en la seva seqüència i que es pot manifestar en modificacions concretes de la funció d'aquest gen (Feero, Guttmacher, & Collins, 2010).
ADH1B	Enzim alcohol-deshidrogenasa 1 B. Els membres de la família de l'enzim alcohol-deshidrogenasa metabolitzen gran varietat de substrats, inclòs l'etanol, altres alcohol alifàtics, hidroxisteroides i productes de peroxidació dels lípids (Smith, 1986).
BDNF	Brain derived neurotrophic factor. Factor neurotròfic derivat del cervell. El BDNF és una proteïna que actua com a factor de creixement de la família de les neurotrofines associades al factor de creixement nerviós. Aquestes neurotrofines es troben en el cervell i en el teixit perifèric (Binder & Scharfman, 2004).
CA1	Àrea 1 de l'hipocamp o banya d'Amón (CA). A l'hipocamp humà, l'àrea CA1 és la de mida més gran. Situada entre el subícol i l'hipocamp pròpiament. És una àrea especialment sensible a la hipòxia. L'hipocamp és una estructura cerebral bàsica per emmagatzemar la memòria explícita. També directament implicat en la memòria episòdica i espacial (Ren et al., 2012).
CHRNA4	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-4. És una proteïna que pertany a una superfamília de proteïnes que afavoreixen la ràpida transmissió de

	senyals a les sinapsis nervioses (Anand & Lindstrom, 1992).
CIM-10	Classificació internacional de malalties. Desena versió. Conté una classificació de malalties amb descripció simptomàtica per categories. La desena versió va ser publicada el 1992 per l'Organització Mundial de la Salut (OMS). En anglès s'anomena ICD-10 (International Classification of Diseases and related Health Problems)(Organització Mundial de la Salut, López Ibor, & Organització Mundial de la Salut, 1994).
COMT	Enzim catecol-O-aminotransferasa. Un dels enzims que degraden catecolamines (AXELROD, 1957).
CPT	De l'anglès Continuous performance test. Test neuropsicològic que mesura l'atenció sostinguda i selectiva i la impulsivitat. La primera versió va ser desenvolupada l'any 1956 pels psicòlegs Haldor Rosvold, Allan Mirsky, Irwin Sarason, Edwin Bransom, i Lloyd Beck (BECK, BRANSOME, MIRSKY, ROSVOLD, & SARASON, 1956).
DAT1	Gen transportador de dopamina. També anomenat SLC6A3 (Schultz, 1998).
DBH	Enzim dopamina-beta-hidroxilasa. Enzim que converteix la dopamina en noradrenalina (GOLDSTEIN, ANAGNOSTE, LAUBER, & MCKEREGHAM, 1964).
<i>Dinucleotide repeat</i>	Repetició en tàndem* (immediatament seguides) de dos nucleòtids en la seqüència de DNA (Schwaiger & Epplen, 1994).
Distrès fetal	Signes d'hipòxia en el fetus, com són l'augment de freqüència cardíaca del fetus mesurada per eco

	<p>sonografia a l'embarassada o canvis en el PH sanguini fetal (Giovangrandi, Sauvanet, Magnin, & Soutoul, 1983).</p>
DRD2	<p>Receptor D2 de la dopamina (Sharma, Celver, Octeau, & Kovoov, 2013).</p>
DRD4	<p>Receptor D4 de la dopamina (Ptacek, Kuzelova, & Stefano, 2011).</p>
DRD5	<p>Receptor D5 de la dopamina (Griffiths, 2002).</p>
DSM IV	<p>De l'anglès <i>Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders</i>. Quarta versió. Conté una classificació dels trastorns mentals amb descripcions de les categories diagnòstiques de l'Associació Americana de Psiquiatria (en anglès <i>APA American Psychiatric Association</i>). (<i>Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV</i>1995).</p>
DSM 5	<p>De l'anglès <i>Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders</i>. Cinquena versió. Publicada el maig de 2013. Conté una classificació dels trastorns mentals amb descripcions de les categories diagnòstiques de l'Associació Americana de Psiquiatria (en anglès <i>APA American Psychiatric Association</i>). (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force).</p>
Eclàmpsia	<p>L'eclàmpsia és l'aparició de convulsions o coma durant l'embaràs després de la setmana 20 de gestació, el part o les primers hores del puerperi sense tenir relació amb afeccions neurològiques. És</p>

	<p>l'estat més greu de la malaltia hipertensiva de l'embaràs (Gomez-Gomez et al., 2004).</p>
Exó	<p>Regió del gen que codifica proteïna (Griffiths, 2002).</p>
Epigenètic	<p>Mecanisme de regulació de l'expressió (transcripció i traducció) de gens que no depèn de canvis en la seqüència primària del DNA, sinó que opera a un nivell superior (per exemple, metilació, efectes de posició, etc) (Griffiths, 2002).</p>
ErbB3	<p>Receptor de la proteïna tirosina-cinasa (Griffiths, 2002).</p>
Funció executiva	<p>Processos cognitius que permeten assolir una tasca o prendre una decisió. Comprèn funcions com la planificació, el control conductual, la flexibilitat mental i la memòria de treball. El còrtex prefrontal controla aquestes accions (Olivé & Masana Marín, 1988).</p>
GWAS	<p>"Genome Wide association Study". És l'estudi de diferents variants genètiques en diferents individus per relacionar si alguna variant està associada específicament a algun tret (Griffiths, 2002).</p>
Haplotip	<p>Combinació, en un individu concret, dels al·lells de diversos gens que estan en lligament en una regió cromosòmica específica (Griffiths, 2002).</p>
HTR1B	<p>Receptor 1 beta de la 5-hidroxitriptamina (serotonina). L'activitat d'aquest receptor està mediada per proteïnes G que inhibeixen l'activitat de l'adenilat - ciclasa (Griffiths, 2002).</p>
HPA	<p>De l'anglès <i>Hypothalàmic-Pituitary-Adrenal</i>. L'eix</p>

	<p>HPA és un circuit complex d'interaccions i retroalimentacions entre l'hipotàlem, la glàndula pituitària i la glàndula suprarenal. Forma el sistema neuroendocrí que controla les reaccions a l'estrès i regula diferents processos corporals, incloent la digestió, la regulació del sistema immunitari, l'estat d'ànim, les emocions, la sexualitat i la despesa i el magatzematge de l'energia. (Olivé & Masana Marín, 1988).</p>
Intró	<p>Regió del gen que no codifica proteïna (Griffiths, 2002).</p>
Locus	<p>En genètica, un locus és la localització específica d'un gen o seqüència de DNA dins d'un cromosoma (Griffiths, 2002).</p>
MAOA	<p><i>Monoamine oxidase A</i>. Isoenzim de la mono amina oxidasa (Griffiths, 2002).</p>
Marcador	<p>Un marcador genètic és un gen o seqüència de DNA amb una localització coneguda en un cromosoma que pot ser usada per identificar individus o espècies. Es pot descriure com una variació (que pot produir-se per mutació o variació d'un locus) que pot ser observada (Griffiths, 2002).</p>
Metilació de l'ADN	<p>Addició de restes de metil (-CH₃) a l'ADN, en forma de bases metilades. En mamífers, els patrons de metilació es mantenen durant la replicació del ADN i constitueixen un important mecanisme epigenètic de regulació de l'expressió gènica (Griffiths, 2002).</p>
Neuropèptid S	<p>NPS. És un neuropèptid trobat en el cervell humà i altres mamífers produït per les neurones en l'amígdala, i entre el nucli de Barrington i el locus caeruleus, tot i que les neurones reactives al NPS</p>

estenen les seves projeccions a altres regions cerebrals. Els estudis animals mostren que l'NPS indueix vigília i hiperactivitat, incloent hipersexualitat, i que juga un paper important en l'extinció del condicionament de la por. També s'ha trobat que incrementa l'activitat de la dopamina en els circuits meso - límbics (Griffiths, 2002).

NPSR1

Variant 1 del receptor del neuropèptid S. També coneguda com a GPR154 o GPRA (receptor A de la proteïna G acoblada). Aquests receptors es troben en el cervell, el teixit vascular i el ronyó. El paper fisiològic més conegut d'aquests receptors és l'homeòstasi del volum de fluid corporal (Griffiths, 2002).

NR3C1

De l'anglès: *nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*. És un receptor nuclear que uneix cortisol i altres glucocorticoides (Griffiths, 2002).

Organoclorats

Els organoclorats són productes químics orgànics que s'utilitzen en pesticides, dissolvents, plàstics i aïllants tèrmics (Pramauro, 1990).

Organofosfatats

El organofosfats son productes químics que s'utilitzen en certs pesticides (organofosfatats) i medicaments. Actuen provocant la inhibició irreversible de la colinesterasa (Pramauro, 1990).

Pleiotropia

Efecte pel qual un sol gen és responsable d'efectes fenotípics diferents i no relacionats (Griffiths, 2002).

Polimorfisme

Locus genètic que està present en dos o més al·lels diferents, de manera que l'al·lel més rar té una freqüència més gran a l'1% de la població general. Un polimorfisme pot ser transitori (les freqüències al·lèliques tendeixen a canviar per un avantatge selectiu) o estable (les freqüències al·lèliques romanen estables durant moltes generacions) (Griffiths, 2002).

Promotor	Regió del ADN que conté diferents dominis d'unió a factors de transcripció i que determina el lloc on la RNA polimerasa comença la transcripció d'un gen (Griffiths, 2002).
Proteïna G	Les proteïnes G són transductores de senyals que porten informació des del receptor fins a una o més proteïnes efectores (Griffiths, 2002).
Situació de l'estrany	Test experimental dissenyat per Ainsworth que avalua les reaccions de nens a partir de nou mesos i en edat preescolar d'edat davant la separació i retrobament amb la figura principal de vincle. A través del patró de reacció del nen es classifica el tipus de vincle d'aquest(Ainsworth, 1989) .
SLC6A3	Gen transportador de la dopamina , també anomenat DAT1 (Griffiths, 2002).
SLC6A4	Gen transportador de la serotonina (Griffiths, 2002).
SNAP 25	<i>Synaptosomal associated protein 25</i> . És una proteïna SNARE codificada pel gen SNAP 25 (Griffiths, 2002).
SNARE	Les proteïnes SNARE (derivat de l'anglès <i>SNAP Soluble NSF Attachment Protein</i>) són una gran família de proteïnes que se subdivideix en més de seixanta tipus, presents en llevats i mamífers. La funció principal de les proteïnes SNARE és intervenir en la fusió de vesícules, és a dir, en el cas de l'exocitosi en la fusió de les vesícules de transport amb la membrana plasmàtica o en un altre cas en la fusió de la vesícula de transport amb un compartiment de destinació (Griffiths, 2002).
Toxèmia	També anomenada preeclàmpsia, és la presència d'HTA i proteïnúria en la gestant de més de vint setmanes de gestació. L'estat de més gravetat de la toxèmia és l'eclàmpsia (Gomez-Gomez et al., 2004).

VNTR	<p><i>Variable Number Tandem Repeat</i> es una localització en el genoma on una seqüència curta de nucleòtids està organitzada com una repetició en tàndem. Aquesta pot ser localitzada en molts cromosomes, i la seva amplada varia entre diferents individus. Cada variant actua com un al·lel heretable, i permet que pugui servir per identificar persones o familiars (Griffiths, 2002).</p>
5-HTT	<p>Transportador de serotonina (Griffiths, 2002).</p>
5HTTLPR	<p>= 5-HTT. Transportador de serotonina (Griffiths, 2002).</p>

2. JUSTIFICACIÓ DE LA LÍNIA DE RECERCA GENERAL: ESTRÈS PRECOÇ I TDAH

Aquesta tesi doctoral conté l'estudi de la influència de l'ordre de naixement en la presència del trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat (TDAH).

Els dos estudis que es presenten pertanyen, alhora, a una línia de recerca més àmplia sobre l'impacte dels estressants ambientals psicosocials prenatals i perinatals en el nadó com a facilitadors del desenvolupament del TDAH.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) va establir l'avaluació de l'efecte i dels mecanismes pels quals l'estrès matern es relaciona amb el desenvolupament i la gravetat de diferents malalties en el fill com una via preferent d'investigació a partir de l'any 2006.

El primer embaràs està definit com a factor d'estrès, de manera diferencial als embarassos successius, el que justifica l'estudi de l'impacte del primer embaràs sobre el risc de patir TDAH.

3. INTRODUCCIÓ

3.1. TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB O SENSE HIPERACTIVITAT

3.1.1. Definició

El trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat es caracteritza per un patró persistent de desatenció, o de desatenció més hiperactivitat i impulsivitat, que és més freqüent i greu que el que s'observa habitualment en subjectes d'un nivell de desenvolupament similar.

Es defineix la hiperactivitat com l'excés de moviment que es manté quan la situació requereix estar quiet.

La impulsivitat es defineix com la incapacitat per inhibir respostes poc reflexives.

El dèficit d'atenció consisteix a no aconseguir mantenir l'atenció en una tasca determinada que ho requereix.

Els tres símptomes s'han de valorar en el context del desenvolupament. Per exemple, la hiperactivitat en un nen de cinc anys pot impedir seure en una cadira per escoltar un conte, de forma diferencial al que passa als companys de la mateixa edat, i en un adolescent pot consistir en moviments de peus i mans a la cadira o sentiment subjectiu d'inquietud interna. En un adult pot representar la necessitat d'abandonar una reunió de treball de manera precoç.

Símptomes com el dèficit d'atenció poden presentar-se només davant de tasques avorrides, i no presentar-se quan l'activitat és engrescadora (veure televisió o jugar a videojocs). Dins dels dèficits hi pot haver la dificultat de canviar d'estímul quan la situació ho requereix, i apareix un "excés de concentració" que impedeix el canvi de focus d'atenció.

El diagnòstic es realitza quan aquestes característiques, que són normals en cert grau, ocasionen una disfunció, de manera que la persona no pot realitzar tasques o adaptar-se al seu entorn com correspondria a la seva edat.

Els símptomes han de presentar-se com a mínim en dos llocs i entorns diferents (per exemple a casa i a l'escola); han de tenir una durada superior als 6 mesos (és una condició relativament estable) i s'ha hagut d'iniciar abans dels 7 anys d'edat.

El moment del diagnòstic més habitual sol ser l'etapa escolar, quan els requeriments acadèmics destapen la incapacitat del nen per mantenir les expectatives d'atenció i rendiment. En general, s'accepta que pot diagnosticar-se de manera fiable des dels 3 anys. Abans dels 3 anys s'ha de ser molt prudent tot i que hi hagi símptomes sospitosos. Entre els 3 i els 5 anys, hi ha una gran variabilitat en la conducta motora, per la qual cosa, si bé és important la intervenció, el diagnòstic s'ha de reservar per als casos de més gravetat. Considerat de forma clàssica un trastorn infantil, actualment es coneix que el diagnòstic es pot fer també a la vida adulta (Biederman & Faraone, 2005; Kooij et al., 2008; Ramos-Quiroga et al., 2012).

Els criteris per establir el diagnòstic són molt més restrictius a la classificació internacional de l'Oganització Mundial de la Salut (OMS), la CIE-10*, que a la classificació de l'Acadèmia Americana de Psiquiatria (APA), el DSM-IV*, que afavoreix aquest diagnòstic. Per cada cas que compleix criteris segons la CIE, se'n diagnostiquen 10 segons el DSM. La diferència de criteris explica la diversitat de prevalences del trastorn segons els criteris que s'apliquin, i dificulta un seguiment homogeni de les incidències i prevalences arreu del món.

En el moment de la redacció d'aquesta tesi s'ha publicat el DSM 5*. En aquesta darrera versió canvia el criteri d'inici de símptomes, passant de r presents des d'abans dels 7 anys d'edat a ser presents abans dels 12 anys d'edat. Es pretén d'aquesta manera poder diagnosticar casos més lleus en què no s'havia detectat disfunció en edats primerenques. Un altre criteri que canvia és que es necessiten 4 símptomes previs dels subtipus inatent i hiperactiu en comptes dels 6 d'abans per fer el diagnòstic en més grans de 17 anys. Els autors del manual consideren que d'aquesta manera es podrà fer el diagnòstic en persones que ara presenten disfunció i que requereixen tractament, però que no compleixen uns criteris inicialment pensats per a població infantil, que no s'ajusten a la mesura dels símptomes en altres edats. Aquest canvi afegirà noves discrepàncies de prevalença del trastorn segons els criteris diagnòstics aplicats (Stein, 2013).

3.1.2. Prevalença

El trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) és una malaltia d'alta prevalença, entre un 8% i un 12% de la població general (Biederman & Faraone, 2005; Cardo, Bustillo, & Servera, 2007; Faraone & Doyle, 2001; Faraone et al., 2006) (segons criteris DSM-IV).

La prevalença atesa del TDAH (segons criteris DSM-IV) a les consultes del Centre de Salut Mental Infantil i Juvenil (CSMIJ) de Tarragona durant l'any 2012 va ser del 30%. Es per tant la patologia més prevalent que atenem a les nostres consultes especialitzades de salut mental de persones de menys de 18 anys.

3.1.3. Etiologia

Com altres trastorns, el TDAH es considera d'etiologia multi factorial. Actualment es reconeix que entre un 60% i un 80% és atribuïble a causes genètiques, i que els factors ambientals contribueixen en un 20-40% en el seu desenvolupament (Faraone et al., 2005; Froehlich et al., 2011)

3.1.3.1. Factors genètics

Els estudis familiars, estudis realitzats en bessons i estudis d'adopció han estimat una mitjana d'heretabilitat del TDAH del 76% (Thapar, Langley, Owen, & O'Donovan, 2007). Aquesta alta predisposició familiar a patir el trastorn ha fet que les investigacions s'hagin centrat a cercar quins són els factors genètics implicats, amb resultats heterogenis, que suggereixen que han de confluïr diferents factors genètics i ambientals perquè es desenvolupi el trastorn.

Els primers estudis genètics sobre TDAH es van centrar en el sistema dopaminèrgic, donat aquest sistema és la diana dels principals fàrmacs psicoestimulants que són útils en el tractament del TDAH. Així, els dos gens més estudiats han estat el DAT1 i el DRD4, que codifiquen per al transportador i el receptor D4 de dopamina respectivament (Cook et al., 1995; LaHoste et al., 1996). Posteriorment, s'ha associat el TDAH a altres gens relacionats amb els sistemes de neurotransmissió noradrenèrgica o serotoninèrgica, gens relacionats amb els factors neurotròfics, gens que codifiquen per a proteïnes del complex SNARE* o el gen latrofilina 3 (LPHN3), que codifica per a un receptor acoblat a la proteïna G*, entre d'altres (Sanchez-Mora 2012).

Les diferents metanàlisis realitzades han permès identificar gens candidats a contribuir a la susceptibilitat de patir TDAH i que inclouen els receptors dopaminèrgics D4 i D5 (DRD4 i DRD5*), el receptor de serotonina 1B (HTR1B*), els transportadors de dopamina i serotonina (SCL6A3* (DAT1*) i SCL6A4*), la dopamina-beta-hidroxilasa (DBH*), la catecol-O-metiltransferasa (COMT*) i la proteïna associada al

sinaptosoma de 25 k Da (SNAP25*) (Cheuk & Wong, 2006; Purper-Ouakil et al., 2005; Qian et al., 2007).

3.1.3.2. Factors ambientals

Malgrat que s'admet que els factors ambientals tenen un important pes en la gènesi del TDAH, les investigacions parcials, limitades per la manca de control de variables de confusió, fan difícil la interpretació del pes etiològic de cadascun d'aquests.

Els factors ambientals que es consideren associats de forma clàssica i provada fins a la data són la prematuritat, les complicacions mèdiques en l'embaràs com eclàmpsia*, toxèmia*, pobra salut materna, edat materna, post-maduresa del fetus, part perllongat, distrès fetal* o hemorràgia prepart (Faraone et al., 2005).

L'exposició a diferents tòxics i fàrmacs durant l'embaràs s'han estudiat reiteradament, amb resultats diversos.

Nombrosos estudis han trobat correlació entre l'exposició al tabac durant l'embaràs i la presència de TDAH (Banerjee, Middleton, & Faraone, 2007; Lindblad & Hjern, 2010; Nomura, Marks, & Halperin, 2010), tot i que altres troben que aquesta associació podria estar en realitat causada per factors genètics més que tòxics (Thapar et al., 2009). Els articles de revisió suggereixen un petit efecte en poblacions genèticament susceptibles (Nigg, Nikolas, & Burt, 2010).

El consum d'alcohol també ha estat documentat. Novament Nigg i col·laboradors, en la seva revisió, suggereixen que hi ha evidència d'un efecte poc potent en interacció amb variables genètiques (Nigg et al., 2010).

Respecte a l'exposició prenatal a drogues il·legals, diversos estudis assenyalen aquestes com a factor de risc per al TDAH, però els estudis no tenen en compte els aspectes genètics i psicosocials, importants variables de confusió en aquestes poblacions, pel que se senyala en la revisió de Froehlich de 2011 la necessitat d'estudis que ho recullin abans de concloure el seu efecte. (Froehlich et al., 2011).

Els estudis sobre exposició a cafeïna mostren resultats dispars que no permeten conclusions respecte al seu possible rol com a factor de risc (Barr & Streissguth, 1991; Linnet et al., 2009).

L'exposició prenatal a fàrmacs antihipertensius com a possible factor de risc, malgrat que hi ha estudis recents sobre el tema que suggereixen un efecte sobre el TDAH (Pasker-de Jong et al., 2010) no s'ha documentat de forma suficient fins a la data (Froehlich et al., 2011).

Els estudis fins al moment de redacció d'aquesta tesi sobre l'exposició prenatal a fàrmacs inhibidors selectius de la recaptació de serotonina no han trobat efectes sobre la presència de TDAH (Figuroa, 2010; Nulman et al., 2002; Oberlander et al., 2007).

Els nivells sanguinis elevats en els pacients afectats pel TDAH de tòxics com el plom i el manganès s'han associat a TDAH. Els estudis s'han fet amb mostres relativament petites. Els resultats suggereixen de manera reiterada que pot haver un efecte, per al qual es necessiten nous estudis amb mostres més àmplies (Froehlich et al., 2011).

Els estudis sobre mercuri no troben una associació entre els nivells elevats d'aquest metall en sang i la presència de TDAH fins a la data (Nicolescu et al., 2010).

L'any 2010 es publica el primer estudi, segons el nostre coneixement, que troba relació positiva entre l'exposició materna a organoclorats* i presència de TDAH, (Sagiv et al., 2010), fet que està en congruència amb estudis previs que documentaven una associació entre aquesta exposició i presència de dèficits neuropsicològics en els fills (Eubig, Aguiar, & Schantz, 2010), suggerint la necessitat de nous estudis sobre el tema.

També l'exposició *in utero* a pesticides organofosfatats* s'han relacionat en alguns estudis amb la presència de TDAH (Rauh et al., 2006).

En un altre sentit, els additius alimentaris, malgrat haver estat àmpliament estudiats, no han aconseguit mostrar relació de manera consistent fins a la data (Biederman & Faraone, 2005; Froehlich et al., 2011), excepte en algunes poblacions genèticament susceptibles (Stevenson et al., 2010).

Altres factors nutricionals, com els nivells baixos en sang de zinc i d'àcids grassos omega 3 es relacionen en recents estudis amb presència de TDAH (Froehlich et al., 2011).

Durant l'any 2010 es van publicar els primers estudis que trobaven relació entre nivells baixos de folats a sang materna i TDAH, i també recentment s'han publicat treballs que relacionen nivells baixos de coure en sang, la presència de dietes "no mediterrànies" (riques en greixos saturats i pobres en fibra i omega 3) i l'obesitat materna com a factors de risc de TDAH. Tots aquests estudis requereixen replicació a causa de certes limitacions metodològiques (Froehlich et al., 2011).

Respecte als nivells baixos de ferro en sang i TDAH, els resultats dispars dels diferents estudis fan inconsistent la relació (Chen, Hsu, Hsu, Hwang, & Yang, 2004; Konofal, Lecendreux, Arnulf, & Mouren, 2004; Millichap, Yee, & Davidson, 2006; Otero, Pliego-Rivero, Contreras, Ricardo, & Fernandez, 2004) fins a la data.

Com en altres trastorns psiquiàtrics cap dels factors descrits tenen capacitat, aïlladament, d'explicar l'alta prevalença del trastorn.

Respecte als factors psicosocials com a risc, s'admet que "l'índex d'adversitat psicosocial" de Rutter, format per: "desacord marital sever; classe social baixa; família nombrosa, criminalitat paterna; mare amb trastorn mental; estar en acollida"; es relaciona amb la presència i gravetat de TDAH, així com amb la presència de trastorns associats (Biederman et al., 1995).

És l'Associació de diversos factors i la seva gravetat el que discrimina la presència/absència i gravetat del TDAH, més que un factor únic. Això ha fet difícil l'estudi de l'impacte veritable de cadascun d'aquests factors.

L'exposició a psicopatologia dels pares, en especial a psicopatologia materna, ha estat reiteradament trobada en famílies de nens amb TDAH (Roizen et al., 1996), de manera diferencial a les famílies dels controls, amb independència de factors genètics (Tully, Iacono, & McGue, 2008) i previ a l'interacció amb la conducta disfuncionant del fill (Ray, Croen, & Habel, 2009). Dos grans revisions de la literatura científica sobre el tema (Deault, 2010; Johnston & Mash, 2001) assenyalen que apareixen prou evidències que aquests factors influeixen en el desenvolupament longitudinal d'una mala evolució del trastorn i en l'aparició i gravetat de comorbiditat, però fan èmfasi en que encara hi ha moltes inconsistències respecte a si poden tenir un pes etiològic en el TDAH. Aquests autors recomanen estudiar aquests factors, des d'una perspectiva del neurodesenvolupament, per millorar la comprensió de la patogènesi del trastorn i millorar-ne la prevenció.

Un estudi nacional danès, sobre una cohort prospectiva d' 1.015.912 individus publicat per Li l'any 2010 troba que l'estrès greu matern durant

l'embaràs es relaciona amb presència de TDAH en el fill, si aquest és baró, però no en filles. Altres publicacions troben associat l'estrès matern amb el TDAH en la descendència, fet que permet suggerir que l'estrès matern és un factor de risc per al TDAH (Li, Olsen, Vestergaard, & Obel, 2010; Linnet et al., 2003; Martini, Knappe, Beesdo-Baum, Lieb, & Wittchen, 2010).

Factors com la criança en institucions i la presència d'esdeveniments traumàtics severos en primera infància es relacionen amb la presència del TDAH en els successius estudis publicats recentment (Briggs-Gowan, Ford, Fraleigh, McCarthy, & Carter, 2010; McLaughlin et al., 2010; Merz & McCall, 2010), sumant-se a troballes anteriors sobre el tema (Biederman et al., 1995).

Els factors ambientals psicosocials com a objecte d'estudi tenen diversos problemes:

1. el de la definició precisa,
2. el de la quantificació, i
3. el de l'estigma.

Aquests expliquen en part l'escàs interès i els resultats pobres de les investigacions sobre com influeixen en la gènesi del TDAH. Altrament, però, són factors que persistentment es troben associats al trastorn, i a més a més, són factors potencialment reversibles i sobre els quals es podria fer prevenció.

3.1.3.3. Interacció entre genètica i ambient en el TDAH

En el TDAH com en altres patologies, l'estudi de les interaccions entre factors genètics i ambientals en moments clau del desenvolupament com

a factors etiològics del trastorn, ha donat alguns resultats positius que s'han publicat en la darrera dècada:

Kahn i col·laboradors van publicar l'any 2003 l'estudi d'interacció entre el tabaquisme matern durant l'embaràs i polimorfismes del gen DAT* com a factors etiològics del TDAH. Els autors van trobar que en els casos en què es va produir tabaquisme durant l'embaràs, els símptomes de TDAH van ser més severes en individus mono zigots per l'al·lel* més freqüent del gen DAT* (10R/10R), però no si altres al·lells menys freqüents eren presents (9R/10R o 9R/9R). Van concloure que ser portador de l'al·lel minoritari és un factor protector de l'efecte del tabac sobre el desenvolupament del TDAH (Kahn, Khoury, Nichols, & Lanphear, 2003).

Jacobson i col·laboradors, el 2006, van trobar que l'al·lel 3 del gen de l'enzim alcohol-deshidrogenasa (ADH1B*) podia ser protector del desenvolupament del TDAH davant del consum d'alcohol durant l'embaràs (Jacobson et al., 2006).

Respecte als factors ambientals psicosocials, alguns estudis en què es va trobar que la presència de certs polimorfismes genètics feien més vulnerable a la presència de TDAH a nens exposats a ambients psicosocials de risc (Laucht et al., 2007) han precipitat l'interès sobre aquesta línia. En el seu treball, Laucht va trobar que els adolescents homozigots pel polimorfisme de l'al·lel 10 repetit del 40-bp VNTR* del gen DAT1 que creixien en ambients psicosocials de més risc, presentaven símptomes més greus de TDAH que els que eren portadors d'altres genotips o que vivien en condicions menys adverses. Aquesta interacció també va ser trobada en individus mono zigots pel polimorfisme de l'al·lel 6 repetit del 30-bp VNTR i l'haplotip* que comprenia els dos marcadors. Aquest estudi suggeria que l'anomenat efecte del polimorfisme* del gen DAT1 es donava només en aquells individus exposats a adversitat psicosocial.

En la taula 1 es pot veure sintetitzat quins són els gens més sòlidament candidats a tenir un paper etiològic en el TDAH. i quines són les circumstàncies ambientals candidates a interaccionar-hi segons una recent i exhaustiva revisió per part de Nigg i col.laboradors (Nigg et al., 2010).

Taula 1
Troballes replicades en interacció genético - ambiental en el TDAH:

Factors ambientals provats	Període del desenvolupament estudiat	Gens provats	Mida de Classificació l'efecte			
			Pos	Neg	d ¹	OR ²
Majorment troballes positives (Pos)			Pos	Neg	d ¹	OR ²
Factors psicossocials	post-natal	DAT1	n=2	n=1	.56	2.76
Factors psicossocials	post-natal	5HTT	n=2	n=0	.54	2.66
Total per a efectes psicossocials i genotip			4	1	.54	2.56
Majorment troballes negatives (Neg)			Pos	Neg	d ¹	OR ²
Exposició a tabac	pre-natal	DRD4(VNTR)	n=1	n=2	.14	1.29
Exposició a tabac	pre-natal	DAT1	n=2	n=2	.27	1.63
Exposició a alcohol	pre-natal	DAT1	n=1	n=2	.16	1.34
Total per a exposició a toxics i genotip			4	6	.19	1.41

¹. Desviació estàndard; ². Oportunitat relativa.

Els autors d'aquesta metanàlisi conclouen que són els factors psicosocials els que, com a factors ambientals, han donat uns resultats més importants en l'estudi de les interaccions gen-ambient, cosa que justifica nous estudis en aquesta línia.

Amb posterioritat, s'ha publicat un estudi en què es troba que ser homozigot per l'al·lel d'inserció de la repetició en tàndem* de 120pb del promotor* del DRD4* incrementa la vulnerabilitat pel TDAH i pel trastorn oposicionista desafiant només en presència de parentalitat inconsistent (Martel et al., 2011).

Recentment s'ha publicat un estudi que relaciona, en dones amb alts nivells d'estrès durant l'embaràs, la presència de l'al·lel del gen DRD4 7/7 amb la gravetat del TDAH en el fill (Grizenko, Fortier, Zadorozny, Thakur, Schmitz, Duval, & Joober, 2012b).

3.1.3.4. Estrès precoç i TDAH. Mecanismes d'acció. Eix hipotalàmic-pituïtari-suprarenal (HPA*)

Amb la troballa reiterada que l'estrès precoç pot ser un factor de risc per al desenvolupament de TDAH, els investigadors treballen en la formulació i comprovació d'hipòtesis explicatives del mecanisme causa – efecte d'aquesta relació.

Dins el cervell humà en desenvolupament, el lòbul prefrontal és especialment sensible a l'estrès ja que no finalitza el seu període de mielinització fins als 30 anys (Weber & Reynolds, 2004). Desconeixem en gran mesura els seus períodes de màxima vulnerabilitat i plasticitat.

Aquesta zona controla les funcions executives*, responsables del control de l'atenció, la memòria de treball i l'elecció d'estímuls importants, i ha estat àmpliament demostrada com a disfuncional en els pacients amb

TDAH (Fekete, Beacher, Cha, Rubin, & Mujica-Parodi, 2013; Levy & Farrow, 2001) .

Se suggereix que l'augment que l'estrès produeix de cortisol plasmàtic provocaria una alteració persistent del funcionament de l'eix hipotàlam – pituïtari -suprarenal, i que aquesta alteració facilitaria una mala regulació de l'eix amb toxicitat sobre estructures de l'hipocamp, còrtex frontal, amígdala i nucli accumbens (Kim et al., 2009), àrees riques en receptors de glucocorticoides, quan es produeix en etapes precoces. Es coneix que l'exposició reiterada i precoç a traumes infantils provoca alteracions estructurals i funcionals del cervell (en especial una reducció del volum del hipocamp i còrtex prefrontal) de forma longitudinal, directament relacionada amb l'excés de producció de cortisol (Carrion & Wong, 2012).

A favor d'aquesta hipòtesi, s'ha trobat una associació consistent entre la presència d'estrès matern prenatal i perinatal i la persistència de símptomes TDAH en el fill en diferents estudis (Grizenko, Shayan, Polotskaia, Ter-Stepanian, & Joober, 2008; Grizenko, Fortier, Zadorozny, Thakur, Schmitz, Duval, & Joober, 2012a; Talge, Neal, Glover, & Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health, 2007).

També en suport d'aquesta hipòtesi, es troba alteració en l'eix hipotàlam – pituïtari - suprarenal en alguns pacients amb TDAH (Maldonado, Trianes, Cortes, Moreno, & Escobar, 2009; Reynolds, Lane, & Gennings, 2010). Aquesta alteració, segons troballes d'alguns autors, discrimina pacients amb TDAH amb símptomes més persistents, suggerint-se com un marcador d'una forma del trastorn més lligada a un problema persistent del neurodesenvolupament (King 1998).

El ritme de cortisol s'ha proposat recentment com a candidat a ser un dels marcadors de presència de TDAH, ja que es troben alteracions en

successius estudis sobre el tema en aquests pacients (Scassellati, Bonvicini, Faraone, & Gennarelli, 2012).

3.1.3.4.1. Factors d'estrès

Per poder investigar els mecanismes pels quals l'estrès psicosocial actua sobre el desenvolupament cerebral és necessari definir què està descrit com a estressant fins a la data per a un individu en un període de desenvolupament que el diferencia, respecte a la seva vulnerabilitat, del cervell adult. Si és complex estudiar el mecanisme pel qual la pèrdua d'un familiar de primer grau en una dona adulta desencadena en algunes dones un trastorn psiquiàtric, més complex és definir com aquest estrès pot produir canvis en el neurodesenvolupament del fetus d'aquesta dona, i més complex quins són estressors psicosocials per a un nadó, ja lliure de l'impacte directe de les hormones maternes relacionades amb l'estrès. Atès que l'estrès matern post natal s'ha relacionat amb risc de TDAH, sembla rellevant estudiar quin és el mecanisme pel qual actua sobre el nadó en aquest període. Tot i que les investigacions són disperses, es pot trobar a la literatura diferents estudis que ajuden a construir hipòtesis explicatives sobre el tema.

En l'estudi del impacte de l'estrès precoç en la gènesi del TDAH., totes les circumstàncies que generen estrès sobre la diada mare - nadó i totes les característiques de la diada que facin difícil el mecanisme de regulació de l'estrès del nadó a través de la regulació materna (des de manca d'estratègies de control sobre el propi estrès fins a manca de disponibilitat materna) són variables d'estudi. Des d'aquest punt de vista, trobem descrits com a estressos:

a.- L'estrès matern durant l'embaràs. A la seva revisió, Delga atribueix el 15% de la variabilitat de símptomes TDAH. a l'estrès matern prenatal. Hi ha estudis que troben que l'estrès matern produeix un increment de

cortisol en el fetus, i s'ha postulat que aquest podria ser un mecanisme relacionat amb la presència i persistència de símptomes TDAH. a llarg termini (Delga et al., 2007).

b.- L'estrès matern post natal. Després del naixement, l'estrès matern produeix estrès en el nounat ja que, en absència de mecanismes propis d'autoregulació, el fill es proveu de la regulació materna per a això a través del sistema de vincle. S'ha trobat relacionat l'estrès matern post natal amb la presència de TDAH (Talge et al., 2007). Alguns autors troben que la presència d'un vincle insegur en la mare és mediador entre l'estrès matern i els nivells de cortisol en el fill (Bergman, Sarkar, Glover, & O'Connor, 2010).

c.- La privació precoç de cura materna es un estressant de primer ordre, molt documentat en estudis humans (Glaser, 2000; Kaplan, Evans, & Monk, 2008) i en experimentació animal (Kaffman & Meaney, 2007).

La criança en institucions es relaciona amb presència de TDAH (Biederman et al., 1995; Briggs-Gowan et al., 2010; McLaughlin et al., 2010; Merz & McCall, 2010; Stevens et al., 2008).

La baixa estimulació tàctil de les cries per part de les seves mares es relaciona amb efectes perdurables en una mala regulació de l'estrès en rosegadors (Glaser, 2000).

En humans, la depressió post part, documentada com a factor de risc de psicopatologia (Gerra et al., 2007) i associada a presència de TDAH posterior en el fill, podria produir estrès per manca d'estimulació (Pedros Rosello, Tomas Perez, Leal Cercos, & Aguilar Garcia-Iturrospe, 2002).

d.- La mala regulació emocional de la mare. Altres trastorns psiquiàtrics materns incideixen en la seva disponibilitat o en la imprevisibilitat de les

estratègies d'autorregulació emocional (mares amb trastorn per estrès posttraumàtic crònic, mares amb trastorn límit de personalitat), podent provocar novament estrès en el nounat.

e.- La qualitat del vincle, independentment de la presència o no de psicopatologia materna, permet la regulació del nadó, modula l'efecte que produeix la presència de psicopatologia materna o altres estressants sobre l'estrès del nounat (Kaffman & Meaney, 2007; Kaplan et al., 2008), i alhora es relaciona amb els processos mateixos de vincle materns (Hughes, Turton, McGauley, & Fonagy, 2006).

La presència d'un vincle desorganitzat s'ha relacionat amb la presència de TDAH als 7 anys (Pinto, Turton, Hughes, White, & Gillberg, 2006).

f.- El canvi de figures de vincle, per l'amenaça al sistema que garanteix la supervivència, podria ser una nova font d'estrès, i s'ha descrit en el TDAH (Biederman et al., 1995).

g.- Finalment, el maltractament actiu cap al nadó, estressant per definició i descrit en el TDAH (Briggs-Gowan et al., 2010; Rucklidge, Brown, Crawford, & Kaplan, 2006).

3.1.3.4.2. Períodes crítics

Per investigar l'efecte de l'estrès sobre el neurodesenvolupament és necessari avaluar quins són els períodes crítics, és a dir, les fases del desenvolupament cerebral on aquestes estructures són més sensibles al efecte tòxic de l'estrès.

El concepte de finestres de desenvolupament ha estat definit des de l'etologia, i es coneix poc respecte a la cronologia d'aquest en l'ésser humà.

No sabem si hi ha un període crític de vulnerabilitat per al dany persistent d'estructures i funcions implicades en el TDAH, però els resultats de l'estudi longitudinal sobre orfes romanesos greument i precoç mancats d'estimulació ha captat l'atenció sobre aquest concepte. Es tracta de l'estudi ERA (English and Romanian Adoptees), en què es va realitzar un seguiment durant dues dècades d'una cohort de nens adoptats al Regne Unit procedents de diferents entorns, deprivants o no (Kreppner, O'Connor, Rutter, & English and Romanian Adoptees Study Team, 2001; M. L. Rutter, Kreppner, O'Connor, & English and Romanian Adoptees (ERA) study team, 2001).

Els resultats d'aquest estudi demostren presència i persistència de símptomes d'inatenció després d'una greu mancança d'estimulació quan aquesta s'ha perllongat més enllà dels sis mesos de vida (Stevens et al., 2008). Els autors troben que els sis mesos constitueixen un límit després del qual és més probable la persistència simptomàtica, amb independència que la privació s'hagi aturat després als set, vuit mesos o dos anys de vida. Els autors suggereixen que pot haver-hi un mecanisme d'afectació de l'atenció i l'activitat motora a través d'alguna forma de -programació-, per mecanismes epigenètics*, del neurodesenvolupament de les àrees que regulen l'atenció i el control motor durant aquest període crític precoç. L'estrès resultant de la privació afectiva fins als sis mesos d'edat podria actuar com a "programador" de canvis persistents en el funcionament d'aquestes estructures. Aquesta és una de les raons per la qual la privació afectiva greu precoç s'ha reconegut novament com a factor etiològic en el TDAH i es suggereix la necessitat d'estudiar si estressants menys massius en aquest període poden tenir algun efecte en

el TDAH (M. Rutter & Sonuga-Barke, 2010; Sonuga-Barke & Rubia, 2008).

Si a través de diferents estudis es confirmés aquest període com a període crític i es poguessin definir les dosis d'estrès lesives, en l'àmbit sanitari i social es podrien concentrar esforços preventius que podrien ser altament eficients, ja que això indicaria que durant els sis primers mesos de vida hi ha mecanismes reparatoris amb capacitat de fer reversibles els danys. Al mateix temps, el relatiu curt període de sis mesos aconsellaria ser àgils en la detecció i intervenció sobre factors de risc per disminuir l'impacte de la malaltia.

En humans, hi ha pocs estudis dedicats a cercar l'impacte d'estressants en períodes crítics i desenvolupament de psicopatologia, però aquests comencen a ser publicats en la darrera dècada (Teicher, Andersen, Polcari, Anderson, & Navalta, 2002). Un estudi recent (Bagner, Pettit, Lewinsohn, & Seeley, 2010) sobre l'impacte de la depressió materna sobre conductes disruptives en adolescents assenyalen que es troba relació quan la depressió materna es va produir durant el primer any de vida del fill, i no quan es va produir durant l'embaràs, o previ a l'embaràs, o un any més tard o en el moment de l'investigació.

Aquest és un dels exemples de la importància que la literatura actual dóna a l'estudi, no només dels factors ambientals com a agents etiològics en els trastorns mentals, sinó a l'impacte diferencial d'aquests factors segons els diferents moments del desenvolupament en què esdevenen.

Altres estudis suggereixen danys diferencials en estructures cerebrals per al mateix estressant, segons l'edat en què es produeixen, i relaciona això amb el desenvolupament de psicopatologia específica a la vida adulta (Andersen et al., 2008; Neigh, Gillespie, & Nemeroff, 2009).

En estudis amb animals, el temps necessari perquè la baixa estimulació tàctil de les cries per les seves mares es relacioni amb efectes perdurables en una mala regulació de l'estrès és d'una setmana en rosegadors, i es defineix com a període crític. Alguns autors emfatitzen en la coincidència que una setmana de vida en rosegadors pot correspondre als sis mesos d'edat en humans (Glaser, 2000).

Els autors suggereixen com a mecanisme causal en rosegadors que la disponibilitat materna activa la desmetilació* de l'ADN a la regió de l'hipocamp, i provoca una expressió més gran de receptors de corticoesteroides, cosa que al mateix temps permet una millor regulació posterior de l'eix adreno-hipofisari. Seria un mecanisme epigenètic* que produiria un canvi persistent, no reversible, en el funcionalisme de l'eix.

Altres autors (Makinodan, Rosen, Ito, & Corfas, 2012) recentment han descrit en rosegadors l'existència d'un període crític entre la setmana 0 i 2 durant el qual la privació materna produeix alteracions en la funció del còrtex prefrontal i en la mielinització d'aquestes estructures que no es resol amb la reintroducció de l'estimulació social. Aquestes alteracions, que només es produeixen si la privació es produeix en aquest període crític, són causades per pèrdua de receptors d'oligodendròcits ErbB3*, i la privació materna provoca l'expressió reduïda del lligand ErbB3 de la neuroregulina 1. Aquesta troballa indica que l'experiència social regula la mielinització del còrtex prefrontal a través de la senyalització de la neuroregulina-1/ErbB3, que és essencial per tenir una funció cognitiva normal, ajudant a entendre a nivell molecular i cel.lular les repercussions de la privació materna precoç.

Malgrat que és difícil establir paral·lelismes entre períodes de desenvolupament i finestres entre diferents espècies animals, els estudis convergents en rosegadors i humans respecte l'existència de períodes crítics de vulnerabilitat a la privació materna precoç i que aquest període en humans coincideixi amb el període d'establiment perdurable

del sistema de vincle en humans, completat als set mesos d'edat, fan pensar en aquest com a diana d'investigació quan es relaciona l'estrès precoç i alteracions perdurables de les funcions executives.

3.1.3.4.3. El vincle com a regulador d'estrès

3.1.3.4.3.1. El vincle. Definició

Aquest concepte es deriva del terme anglès *attachment* que va ser definit per Bowlby com una tendència universal i primària de formar llaços afectius íntims, estables i duradors amb individus determinats i que es considera com un component bàsic de la naturalesa humana que està present de manera innata en el nou-nat (Bowlby, 1978). La conducta de cerca de proximitat amb el cuidador principal és una conducta animal primària i que és prioritària respecte a la cerca d'aliment.

3.1.3.4.3.2. Característiques del vincle

- Es defineix com la conducta de cerca de proximitat amb el cuidador principal.
- Està establert com a patró estable als set mesos de vida en l'espècie humana.
- El vincle primerenc condiona la presència i estil dels vincles posteriors.
- És una estratègia que protegeix de l'estrès.
- La conducta de vincle s'activa en moments d'estrès.
- Permet el desenvolupament d'altres funcions cognitives bàsiques.

3.1.3.4.3.3. Tipus de vincle

Així com Bowlby va definir - *l'attachment* - com a conducta d'aferrissament innata i organitzadora del desenvolupament, va ser Ainsworth (Ainsworth, 1989) qui va descriure, a través d'estudis observacionals d'interacció mare - nadó que l'establiment del patró de relació entre cuidador principal

i nadó és diferent segons la forma com el cuidador respon a la conducta d'aferrissament del nadó.

Ainsworth descriu tres tipus principals de vincle a través del procediment experimental de - *la situació de l'estrany**- :

1. El nen amb *vincle segur* confien que els seus pares o figures parentals seran accessibles, sensibles i col·laboradors si ells es troben en una situació difícil; amb aquesta seguretat s'atreveixen a explorar l'entorn. Aquest patró d'inclinació es veu afavorit pel progenitor quan es mostra fàcilment accessible i atent als senyals del seu fill i amorosament sensible quan aquest busca consol i afecte.
2. Els nens que estableixen un tipus de vincle *insegur-evitatiu* no confien que quan busquin cures rebran una resposta servicial, per contra, esperen ser rebutjats i intenten tornar-se autosuficients. Aquest patró d'inclinació coincideix amb una resposta de rebuig de la figura amb la que estableix el vincle quan el nen s'apropa a ella a la recerca de protecció i consol.
3. Els nens que presenten un vincle de tipus *insegur-ambivalent* o *ansiós* es troben insegurs de si el seu progenitor serà accessible o sensible o si l'ajudarà quan ho necessiti. A causa d'aquesta incertesa, el nen sempre té tendència a la separació ansiosa i a l'aferrissament i es mostra ansiós enfront de l'exploració de l'entorn. Aquest patró coincideix amb un progenitor que es mostra accessible i col·laborador en algunes ocasions, però no en unes altres, i per les separacions i amenaces d'abandó utilitzades com a mitjà de control.
4. Finalment, els nens amb el vincle de tipus *desorganitzat* mostren comportaments desorganitzats i incoherents (Bohlin, Eninger,

Brocki, & Thorell, 2012; Pasco Fearon & Belsky, 2011). Aquest patró de vincle, que no va ser descrit per Ainsworth sinó amb posterioritat, observant nens que no podien classificar-se en cap de les categories descrites a causa de la desorganització de la conducta d'apropament al cuidador principal, s'ha trobat amb més freqüència en poblacions de nens d'alt risc (tals com a nens deprivats o sotmesos a maltractament o abusos) i resulta altament predictiu de problemes de comportament en la infància (O'Connor, Bureau, McCartney, & Lyons-Ruth, 2011).

Les relacions de vincle tenen un rol important en la construcció d'estructures cerebrals responsables de la cognició social i en la preparació per a l'existència col·laborativa amb els congèneres (P. Fonagy & Target, 2006; P. Fonagy, Gergely, & Target, 2007). En el seu estudi, Fearon i col·laboradors avaluen el desenvolupament en una tasca atencional clàssica (CPT*(BECK et al., 1956)) de 918 infants seguits fins als 54 mesos d'edat. Troben que els nens amb vincle segur són menys susceptibles als efectes acumulatius d'estar en context social de risc i ser baró sobre el pitjor rendiment en tasques atencionals. Els autors (Fearon & Belsky, 2004) suggereixen que les relacions primerenques de vincle tenen influència en l'organització cerebral del sistema atencional.

Amb tot això, per tal que es desenvolupi un vincle de tipus segur és necessari que els pares o cuidadors disposin de capacitats per detectar els senyals del nadó o nen, poder interpretar-les adequadament i respondre afectivament i conductualment de manera apropiada i a temps. Fonagy denomina *Funció Reflexiva* a aquestes conductes dels cuidadors per respondre a les demandes d'un nen. Aquest autor suggereix que la capacitat dels pares per observar, interpretar i entendre la ment dels seus fills, facilita la comprensió general que els nens tenen dels altres a través de la mediació d'un *vincle segur*. Un cuidador reflexiu incrementa la probabilitat de *vincle segur* del nen, el qual al seu torn, facilita el

desenvolupament afectiu, cognitiu i social de l'infant (I. Fonagy, 1999; P. Fonagy, 2010; P. E. Shah, Fonagy, & Strathearn, 2010).

El tipus de vincle que estableixen els cuidadors amb el nen també dependrà de l'afecció que aquests havien establert amb els propis progenitors. Així, s'ha observat que el tipus de vincle adult correlaciona amb el funcionament reflexiu matern. Les mares amb un vincle segur tenen nivells més grans de funció reflexiva que les que tenen un vincle insegur i aquestes més gran que les que han desenvolupat un vincle desorganitzat (Slade et al., 2005). Sembla, doncs, que el vincle desenvolupat fins a l'etapa adulta influeix sobre les relacions i interaccions que s'estableixen entre pares i fills i, per tant, sobre el tipus de vincle construït. És el que s'anomena persistència transgeneracional del vincle (I. Fonagy, 1999).

3.1.3.4.3.4. Vincle i TDAH

El tipus de vincle insegur i el dèficit de sensibilitat materna constitueix un elevat factor de risc per al desenvolupament de trastorns psicopatològics (Wan & Green, 2009). Alguns autors han intentat relacionar la inseguretat del vincle amb la predisposició a trastorns externalitzants com el TDAH. Els nens amb TDAH presenten un dèficit en les habilitats d'autoregulació, el desenvolupament de les quals depèn en part de les primeres interaccions entre el nen i els seus cuidadors. En una relació conflictiva entre el nen i els seus pares es pot veure afectat el desenvolupament d'aquestes capacitats, per això alguns estudis relacionen el TDAH i la persistència dels seus símptomes amb patrons de vincle insegurs (Richards, 2012; Roskam et al., 2013; Sharp et al., 2011; Thorell, Rydell, & Bohlin, 2012).

La presència d'un vincle insegur no està descrit fins a la data com a factor de risc del TDAH, però atès que en la qualitat del vincle s'ha demostrat un factor protector quan apareixen estressants, és necessari tenir-lo en

compte en les hipòtesis que relacionen estrès precoç i TDAH. Manca però, molta investigació, per poder afirmar o descartar que el tipus de vincle té algun paper en el desenvolupament d'aquest trastorn.

Fins aquí la revisió dels aspectes etiològics que s'investiguen en el TDAH. L'extensió sobre factors ambientals i estressants psicosocials es justifica per ser la nostra línia específica d'investigació.

3.1.4. Tractament del TDAH

L'abordatge del TDAH és multimodal, i inclou intervencions psicològiques, psicopedagògiques, entrenament de pares i mestres i tractament farmacològic.

Les intervencions s'adeqüen a la gravetat dels símptomes, la presència/absència de comorbiditat i la disponibilitat dels recursos.

3.1.5. Prevenció del TDAH

No hi ha actualment desenvolupades estratègies preventives primàries per al TDAH.

Malgrat la seva alta heretabilitat, fins a la data no s'ha trobat un únic gen responsable del desenvolupament del trastorn, per la qual cosa no és possible el diagnòstic genètic del risc de desenvolupar-lo. Els símptomes del TDAH inclouen sistemes neurològics heterogenis i això dificulta la comprensió del trastorn i la possibilitat de desenvolupar estratègies preventives.

Respecte als factors ambientals, als quals s'atribueix un 20-40% de la responsabilitat en el trastorn, han estat poc estudiats fins a la data, cosa que no permet establir directrius protocol·litzades sobre el tema.

Del que es coneix fins a l'actualitat, la cura de la salut materna durant l'embaràs, l'abstinència a tabac, alcohol i altres tòxics, l'evitació de fàrmacs i evitar les complicacions obstètriques formen part de la prevenció.

Altres aspectes, com l'estrès matern durant l'embaràs, la depressió post part, o la privació de cures maternes, necessiten més estudis per establir en quina mesura i per quins mecanismes actuen per poder

establir prevenció. No hi ha actualment guies preventives del TDAH, però hi ha estudis longitudinals recentment iniciats, amb seguiments des de l'embaràs fins als 21 anys de factors genètics i ambientals que oferiran resultats en les properes dècades (Landrigan et al., 2006).

3.2. ORDRE DE NAIXEMENT I TDAH

3.2.1. Introducció

3.2.1.1. Estrès i primer fill

L'embaràs és un factor d'estrès en si mateix, i un primer embaràs està reconegut com a més estressant que els successius donada la incertesa i la inexperiència de la mare i el pare davant aquesta circumstància vital tan important. La dona embarassada afronta canvis en la seva condició física (canvis en el pes, en la qualitat de son...), preocupació sobre el benestar del fetus, el desenvolupament del part, i nous canvis relacionats amb equilibrar la dedicació a la feina i a la família (Affonso, Mayberry, Lovett, & Paul, 1994; Arizmendi & Affonso, 1987; DiPietro, Costigan, & Gurewitsch, 2005; Norbeck & Anderson, 1989; Yali & Lobel, 1999). L'experiència prèvia de maternitat (per exemple, la paritat) pot atenuar la intensitat de l'experiència de l'embaràs, possiblement influenciant tant les respostes psicològiques com fisiològiques en aquest context (Condon & Esuvaranathan, 1990; DiPietro et al., 2005).

A favor d'això, hi ha evidència que l'activitat de l'eix HPA és diferent depenent de l'estatus de paritat. Nivells elevats de cortisol al vespre han estat observats en primíparaes respecte a dones múltiples al llarg de l'embaràs (Rasheed, 1993; Vleugels, Eling, Rolland, & de Graaf, 1986). En contrast, nivells baixos de cortisol en despertar han estat trobats a

dones primíparas comparats amb els nivells de dones múltípares (Jones, Holzman, Zanella, Leece, & Rahbar, 2006).

Durant el període post part, les dones primíparas tenen un nivell global de cortisol diari més alt (Tu, Lupien, & Walker, 2006). En les mares de fills de dos anys, tenir més d'un fill s'ha associat a un nivell més baix de cortisol diürn i una corba més aplanada del cortisol al llarg del dia (Adam & Gunnar, 2001). Per tant, la paritat pot exercir una influència en el ritme del cortisol més enllà del període d'embaràs.

Alteracions en la funció de l'eix HPA degudes a la paritat o a experiències específiques de l'embaràs poden produir alteracions en el ritme de cortisol matern que suposin exposicions diferents del fetus al cortisol matern amb implicacions per al desenvolupament fetal.

En aquest sentit, Kivlighan i col·laboradors, en un estudi sobre el ritme de cortisol diürn durant el darrer període d'embaràs, benestar matern i paritat, troben que per a les dones primíparas, un cortisol baix en despertar i una corba aplanada de cortisol del mati al vespre està associat amb tenir nadons de més pes al néixer. Aquest autors només troben aquesta associació en primíparas, i no en múltípares, i és per això que suggereixen que la regulació de l'eix HPA difereix segons la paritat, tenint això implicacions en el creixement fetal i en el desenvolupament de forma diferent segons la paritat (Kivlighan, DiPietro, Costigan, & Laudenslager, 2008).

3.2.1.2. Desavantatges del primer fill

És reconegut que els fetus de dones primíparas solen ser de menys pes. En general, les primeres gestacions produeixen nounats més petits (Cogswell & Yip, 1995; Kramer, 1987), i s'observa un creixement fetal més baix en el darrer trimestre en la descendència de les dones primíparas (de Jong et al., 1998). Poden contribuir a aquest fet factors físics, com tenir menys espai intrauterí (Cogswell & Yip, 1995), però

també diferències fisiològiques en el primer respecte als següents embarassos poden jugar un paper (Ulijaszek, 1998).

En embarassos de baix risc (dones de menys de 35 anys), les dones primíparas tenen més risc de complicacions obstètriques que les múltiples (risc més alt de distrès fetal, part perllongat, no evolució del part, i instrumentalització (Tilyard, Williams, Seddon, Oakley, & Murdoch, 1989).

En embarassos d'alt risc (dones més grans de 35 anys) les primíparas tenen el doble de risc de patir complicacions obstètriques que les múltiples (Kalogiannidis et al., 2011).

S'ha descrit una relació entre l'estrès matern i les complicacions obstètriques en primíparas (Wangel, Molin, Ostman, & Jernstrom, 2011).

3.2.1.3. Paritat i cervell matern

Els mamífers hem hagut d'adaptar el desenvolupament cerebral a la necessitat de tenir cura de la prole per assegurar-ne la supervivència. Estudis en rosegadors mostren canvis en estructures cerebrals segons la paritat. El cervell matern en el model animal mostra haver desenvolupat, amb l'experiència de la maternitat, estratègies de resposta importants que inclouen:

1. Una predisposició preferent per les cries.
2. Recompensa i / o plaer associat a la interacció amb les cries.
3. Planificació eficient i desenvolupament de millors habilitats cognitives necessàries per atendre les demandes de la prole en creixement.

En el seu estudi, Lambert i col·laboradors (Lambert, Franssen, Hampton, Rzucidlo, Hyer, True, Kaufman, & Bardi, 2013b) avaluen l'eficàcia en tasques cognitives de rates, comparant nul·líparees amb primíparees i múltipares. Aquests autors troben com les múltipares disposen de millores en el funcionament cerebral respecte a les primíparees i les nul·líparees, en especial en una millor resposta a l'estrès, una millor capacitat per a defensar-se en condicions adverses i millores en la flexibilitat cognitiva. Algunes d'aquestes funcions també es troben modificades en els mascles segons la seva experiència de paternitat.

A nivell cerebral, les rates múltipares tenen una densitat dendrítica més gran a l'àrea CA1* de l'hipocamp durant la darrera fase d'embaràs i lactància (Kinsley & Lambert, 2006). Les cèl·lules glials també exhibeixen increment en mida (Kinsley & Lambert, 2006; Lambert, 2012). Tot i que els estudis en humans sobre aquest tema mostren encara resultats minsos, aquestes troballes suggereixen que l'experiència de maternitat millora les capacitats de cura de la prole (Byrnes, Bridges, & Byrnes, 2011; Lambert, 2012; Lambert, Franssen, Hampton, Rzucidlo, Hyer, True, Kaufman, & Bardi, 2013a; Macbeth & Luine, 2010; Rima et al., 2009).

3.2.2. Antecedents

3.2.2.1. Ordre de naixement i patologia

Atès que l'estudi del impacte del ordre de naixement sobre patir TDAH és el nostre objecte de tesi, hem revisat si en aquesta i en d'altres patologies apareix literatura científica sobre l'ordre de naixement com a factor de risc, si s'han fet hipòtesis explicatives sobre el tema, quines, i si aquestes hipòtesis s'han pogut contrastar.

3.2.2.1.1. Ordre de naixement i TDAH

A la literatura científica apareixen, segons el nostre coneixement, fins a la data, dos estudis que avaluen la hipòtesi sobre l'ordre de naixement i el risc de TDAH. Aquests autors (Berger & Felsenthal-Berger, 2009; Ghanizadeh, Abotorabi-Zarchi, Mohammadi, & Firoozabadi, 2012) no van trobar cap relació entre els dos factors.

En contrast apareixen, en dos estudis no directament centrats en l'ordre de naixement com a factor de risc per al TDAH, però que avaluen aquest entre altres factors de risc, resultats positius respecte al fet que el primogènit té un risc més alt de patir TDAH. L'estudi de Sunyer i col·laboradors, publicat l'any 2010, troba que ser primogènit està relacionat, de manera independent a altres variables ambientals, amb una pitjor funció executiva* (Sunyer et al., 2010). Sunyer no planteja una hipòtesi específica sobre com l'ordre de naixement afecta la cognició.

Durant la redacció d'aquesta tesi s'ha produït una nova publicació, que destaca que ser nascut en posicions intermèdies en l'ordre de germans és un factor protector per al TDAH (Carballo et al., 2013). Els autors fan la hipòtesi que el naixement d'un germà més petit, per efectes psicològics, produeix una alteració del desenvolupament en el primogènit que el posa en risc de TDAH i d'altres trastorns. Independentment de les hipòtesis generades, la mida de la mostra d'aquest estudi (16.823 individus) és un punt fort respecte als seus resultats.

3.2.2.1.2. Ordre de naixement i altres trastorns mentals

3.2.2.1.2.1. Autisme

Diferents estudis assenyalen una incidència més gran d'autisme (Glasson et al., 2004) en primogènits. No apareix una hipòtesi explicativa sobre això.

Altres autors, però, assenyalen un efecte en u invertida en risc d'autisme, amb un risc més per als nascuts en posició intermèdia (Turner, Pihur, &

Chakravarti, 2011), i suggerint la necessitat de tornar a avaluar aquest efecte amb un bon control de variables de confusió.

3.2.2.1.2.2. Esquizofrènia

S'ha descrit en alguns estudis un risc més alt d'esquizofrènia en primogènits (Haukka, Suvisaari, & Lonnqvist, 2004). Els autors suggereixen en el seu article que la pressió del rol social del primogènit, o la presència de més complicacions obstètriques en primogènits podria ser-ne una causa.

3.2.2.1.2.3. Trastorn bipolar

L'estudi que hem trobat publicat sobre aquest trastorn no troba influència de l'ordre de naixement en aquest trastorn (Mortensen, 2003).

3.2.2.1.2.4. Alteracions conductuals i cognitives

Es troba una alteració més gran en escales que mesuren alteracions comportamentals en primogènits (Tatsuta et al., 2012).

Es troba un pitjor rendiment cognitiu en primogènits (Sunyer et al., 2010).

Els prematurs primogènits tenen més risc de patir disfunció cerebral mínima que altres ordres de fratria (Skrablin, Maurac, Banovic, & Bosnjak-Nadj, 2008).

3.2.2.1.3. Ordre de naixement i patologia no psiquiàtrica

A diferència de l'interès limitat que ha despertat fins a la data l'estudi de l'ordre de naixement en la malaltia mental, en patologia no psiquiàtrica

trobem un incipient però creixent volum de literatura científica sobre aquest tema. En aquestes patologies, trobem estudis replicats amb resultats positius i diferents autors han elaborat hipòtesis explicatives i les han contrastat, amb resultats diversos.

3.2.2.1.3.1. Atòpia

L'atòpia es defineix com la predisposició d'un individu a produir immunoglobulina E en resposta a un al·lergen, i com la predisposició a patir malalties al·lèrgiques com asma, dermatitis atòpica, al·lèrgies alimentàries o febre del fenc. L'atòpia es diagnostica per un increment dels nivell sèrics de immunoglobulina E (Ig E), o la positivitat del test cutani davant al·lergens (Lowe, 2013).

La influència de l'ordre de fratria i de la mida de la prole sobre l'atòpia està sent objecte d'estudi. Diferents autors (Bernsen, de Jongste, & van der Wouden, 2003; Goldberg et al., 2007; Karmaus & Botezan, 2002) troben que el primer fill té un risc més alt que la resta de patir-la. Això ha generat diferents hipòtesis explicatives:

1. La hipòtesi de la higiene: aquesta hipòtesi suggereix que el primer fill, en no estar en contacte precoç amb germans, està menys exposat a infeccions i per tant això faria que el sistema immunitari fes un mal desenvolupament i hi hagués una predisposició a l'al·lèrgia.
2. La hipòtesi immunològica, que suggereix que hi ha una diferent programació immunitària en el primer fill per l'exposició primera del sistema immunitari matern amb un primer fetus.

Alguns autors hipotetitzen que el primer fill està més exposat a nivells alts d'Ig E materns, i que això provoca una reacció immunitària

més gran en el primer fill, mentre que en embarassos successius la mare, per un fenomen de tolerància immunitària al fetus, té nivells més baixos d'Ig E i també nivells més baixos en el fetus. Alguns autors però no troben un increment d'Ig E en cordó umbilical en primogènits, pel qual suggereixen que altres mecanismes, diferents al nivell més alt d'Ig E en les mares del primer fill han de ser els mediadors de la troballa d'un risc més elevat d'atòpia en primogènits (Wegienka et al., 2008).

L'any 2010 Ogbuaunu i col·laboradors van publicar un estudi prospectiu de seguiment de 1456 individus fins als divuit anys (Ogbuanu et al., 2010) en què trobaven que l'ordre de naixement modificava l'efecte del polimorfisme de la interleucina 3 en els nivells sèrics d'Ig E a l'edat de 10 anys. Els autors assenyalen que aquesta troballa dóna suport a la teoria del efecte "*in utero*" de la programació del sistema immunitari i treu suport a la teoria de la higiene, i és el primer treball que relaciona els efectes de l'ordre de fratria i polimorfismes genètics.

Sunyer i col·laboradors, l'any 2010, publiquen un estudi prospectiu que mesura exposicions "*in utero*" a diferents condicions ambientals, i polimorfismes genètics en gens que en estudis previs s'havien proposat com a implicats en l'atòpia. Als 4 i 6 anys d'edat mesuren la presència d'atòpia i el rendiment cognitiu (en concret la funció executiva). En els resultats, els autors troben que determinades exposicions ambientals, entre aquestes el fet de ser primogènit, s'associen a una pitjor funció executiva i a un risc més alt d'atòpia de manera independent. Els autors d'aquest article no fan hipòtesi sobre els factors psicosocials ni sobre el mecanisme pel qual el primogènit té més risc per als dos factors, però les seves hipòtesis sobre altres factors ambientals i la interacció amb polimorfismes genètics són rellevants.

L'explicació de la relació entre atòpia i funció executiva suggereixen aquests autors que pot ser explicada per un fenomen de pleiotropisme*

genètic (la mutació d'un gen genera efectes en variacions de fenotips no relacionats entre si) davant els mateixos estressors ambientals.

Els autors troben una associació en tots els casos (atòpia i funció executiva) amb la variant genètica NPSR1* (receptor 1 del neuropèptid S). Tot i que les variants funcionals d'aquest gen i l'asma i l'atòpia no han estat consistentment provats, hi ha estudis que l'han trobat repetidament associada a l'atòpia (Laitinen et al., 2004; Melen et al., 2005), però no d'altres (Wu et al., 2008). NPSR1 ha estat recentment reconegut com el pèptid més important per a l'activació del neuropèptid S* (NPS) (Xu, Gall, Jackson, Civelli, & Reinscheid, 2007), el qual està altament representat en el cervell, incloent regions que regulen la resposta a l'estrès com l'hipotàlem, talem, amígdala i còrtex límbic. L'activació de receptors NPS indueix l'excitació cortical i disminueix totes les fases de la son.

Suggerixen els autors que l'ansietat i l'estrès apareixen com una explicació plausible del pleiotropisme en la funció executiva i l'atòpia ja que la disfunció de l'eix HPA ha estat involucrada tant en diferents trastorns psiquiàtrics com en el desenvolupament erràtic del sistema immunitari amb respostes erràtiques de la Ig E i desenvolupament de trastorns al·lèrgics (Ball, 2006).

Per tant, l'observació de l'associació amb la variant genètica NPSR1 apunta cap a que l'estrès pot estar en l'origen dels dos fenotips (Sunyer et al., 2010).

3.2.2.1.3.2. Asma

Si bé en atòpia els estudis troben de manera consistent un risc més alt en el primer fill, en l'asma no s'ha pogut demostrar. Autors com Goldberg comproven que, en fratries extenses, l'ordre de fratria no influeix en el risc. Sí que troben que l'extensió de la fratria fa disminuir el risc de patir asma, i suggereixen que la mida de la prole és un factor a tenir en compte en estudis epidemiològics sobre asma (Goldberg et al., 2007). En aquest

sentit, també altres autors (Bernsen et al., 2003) troben que el primer fill té més risc de patir asma en fratries curtes que en fratries extenses, i assenyalen que l'efecte de la mida de la fratria sobre el risc d'asma s'hauria de tenir en compte en estudiar aquesta patologia. Els mateixos autors troben que el risc d'atòpia, més alt en el primogènit, és independent de la mida de la prole.

3.2.2.3.3. Neoplàsies infantils

S'ha trobat un risc augmentat en el primogènit de patir tumors cerebrals, proposant-se la hipòtesi higiènica sobre el tema (Amirian, Scheurer, & Bondy, 2010).

Un treball recent publica el risc segons el tipus de neoplàsia, i troba un risc decreixent amb l'increment d'ordre de naixement en càncers de sistema nerviós central, neuroblastomes, retinoblastoma bilateral, tumor de Wilms i rabdomiosarcoma.

També observa aquest estudi un lleu decrement de risc amb l'increment d'ordre de naixement per a la leucèmia aguda limfocítica i un increment de risc per increment de l'ordre de naixement en la leucèmia aguda mieloide. (Von Behren et al., 2011).

S'ha trobat un risc incrementat de patir limfoma en el primer fill per alguns autors (N. Becker et al., 2007), i altres (Grulich & Vajdic, 2005) descriuen una disminució del risc de patir limfoma no hodgkinià conforme augmenta l'ordre de naixement.

Els germans més grans tenen un risc més alt de patir leucèmia aguda limfoblàstica, leucèmia aguda monocítica i limfoma de Hodgkin segons

l'estudi d'Altieri i col.laboradors (Altieri, Castro, Bermejo, & Hemminki, 2006).

La programació del sistema immunitari segons la diferent exposició a bacteris en els fills amb germans més grans s'ha proposat com a hipòtesi en aquests estudis, recolzant la hipòtesi de la higiene, sense que haguem trobat estudis publicats sobre la comprovació d'aquesta hipòtesi.

3.2.2.1.3.4. Càncer de mama

Alguns autors han trobat un risc més alt de càncer de mama en primogènites (Hemminki & Mutanen, 2001), i una mortalitat més alta per càncer de mama en primogènites (Sanderson, Daling, Doody, & Malone, 2006), d'aquí que s'ha suggerit un pitjor sistema immunitari en primogènites.

3.2.2.1.3.5. Obesitat

S'ha trobat que hi ha un índex més gran d'obesitat infantil (Wilkinson, Parkin, Pearlson, Philips, & Sykes, 1977) i adolescent (Wang et al., 2007) en primogènits. Això s'ha relacionat amb un pes més baix en néixer dels primogènits i una capacitat d'acumulació de teixit gras més gran, especialment si hi ha un ràpid increment de pes després del naixement (Hyatt, Budge, Walker, Stephenson, & Symonds, 2007).

3.2.2.1.3.6. Síndrome metabòlica

La síndrome metabòlica és una combinació de trastorns mèdics que, quan apareixen junts, incrementen el risc de desenvolupament de malalties cardiovasculars i diabetis.

El consens internacional per a la definició de la síndrome segons la Federació Internacional de Diabetis (IDF) de l'any 2006 estableix com a criteris diagnòstics:

- 1- Elevació de triglicèrids: > 150mg/dL o tractament específic per a aquest trastorn lipídic.
- 2- Disminució de colesterol HDL:< 40 mg/dL en homes, < 50mg/dL en dones, o tractament específic per a aquest trastorn.
- 3- Hipertensió arterial: sistòlica > 130 o diastòlica > 85 mm Hg, o tractament per a la hipertensió arterial.
- 4- Elevació de glucosa plasmàtica: > 100 mg/dL o diagnòstic previ de diabetis de tipus 2.

S'ha trobat una presència més gran de síndrome metabòlica en primogènits (Siervo, Horta, Stephan, Victora, & Wells, 2010). En aquest treball els autors suggereixen que aquest risc més alt podria explicar l'epidèmia d'obesitat i malalties metabòliques en llocs amb baixa natalitat. Recentment, un nou article relaciona el fet de ser primogènit amb patir un risc metabòlic més alt (Ayyavoo, Savage, Derraik, Hofman, & Cutfield, 2013)

3.2.2.1.3.7. Diabetis de tipus 1

Diferents autors (Bingley, Douek, Rogers, & Gale, 2000; D'Angeli et al., 2010; Stene, Magnus, Lie, Sovik, & Joner, 2001; Sumnik et al., 2004), han trobat un risc decreixent de diabetis de tipus 1 amb l'increment d'ordre de naixement. S'ha proposat la hipòtesi higiènica per a aquesta troballa.

3.2.2.2. Estrès prenatal i patologia

Detectades aquelles patologies en què apareixen a la literatura resultats positius respecte a que ser primogènit pot constituir un factor de risc, hem

revisat si també hi ha estudis, en aquestes mateixes patologies, que trobin que l'estrès matern és un factor de risc. Malgrat l'ordre de naixement pot actuar per diferents vies com a factor de risc, la coincidència de les dues troballes recolzaria la hipòtesi que hi pot haver relació entre ser primogènit i estar sotmès a un estrès prenatal més gran, cosa que justifica la revisió de la literatura sobre el tema que presentem a continuació.

3.2.2.2.1. Estrès prenatal i TDAH

Els estudis sobre estrès prenatal i risc de TDAH ja han estat exposats en l'apartat d'antecedents sobre etiologia del TDAH.

3.2.2.2.2. Estrès prenatal i altres trastorns mentals

3.2.2.2.2.1. Autisme

Hi ha publicacions recents que relacionen l'estrès matern durant l'embaràs amb el risc de desenvolupament d'autisme (May-Benson, Koomar, & Teasdale, 2009; Ronald, Pennell, & Whitehouse, 2010).

3.2.2.2.2.2. Esquizofrènia

L'estrès prenatal s'ha descrit com a factor de risc en l'esquizofrènia (King, Laplante, & Joober, 2005; Koenig et al., 2005; Malaspina et al., 2008; Markham & Koenig, 2011).

3.2.2.2.2.3. Trastorn bipolar

S'ha descrit l'estrès matern durant l'embaràs com a factor de risc per al trastorn bipolar (Class et al., 2013; Kleinhaus et al., 2013).

3.2.2.2.2.4. Alteracions conductuals i cognitives

S'han publicat diferents estudis en què es troba que l'ansietat materna durant l'embaràs es relaciona amb pitjor rendiment cognitiu i retard en el desenvolupament psicomotor (Bergman, Sarkar, O'Connor, Modi, & Glover, 2007; Buitelaar, Huizink, Mulder, de Medina, & Visser, 2003; Huizink, Robles de Medina, Mulder, Visser, & Buitelaar, 2003).

3.2.2.2.3. Estrès prenatal i patologia no psiquiàtrica

3.2.2.2.3.1. Atòpia

S'ha relacionat l'estrès matern durant l'embaràs amb presència d'atòpia en el fill (L. C. von Hertzen, 2002; Wen et al., 2011; Wright & Enlow, 2008).

La disfunció de l'eix HPA que produiria l'estrès ha estat proposada com a involucrada en el desenvolupament erràtic del sistema immunitari amb respostes erràtiques de la Ig E i desenvolupament de trastorns al·lèrgics (Ball, 2006).

3.2.2.2.3.2. Asma

S'ha relacionat l'estrès matern durant l'embaràs amb la presència d'asma en el fill (Fang et al., 2011; Khashan et al., 2012; Wright, 2007).

3.2.2.2.3.3. Neoplàsies infantils

S'han publicat estudis que relacionen l'exposició a estrès matern "*in utero*" i un risc més alt de patir diferents càncers, entre aquests leucèmia aguda limfocítica i limfoma no hodgkinià (Bermejo, Sundquist, & Hemminki, 2007; Li et al., 2012).

3.2.2.2.3.4. Càncer de mama

S'ha relacionat l'estrès prenatal amb el càncer de mama (Hilakivi-Clarke, Clarke, & Lippman, 1994).

3.2.2.2.3.5. Obesitat

Nombrosos estudis troben relació entre l'estrès prenatal i el risc de desenvolupar obesitat (Entringer, Buss, & Wadhwa, 2010; Entringer & Wadhwa, 2013; Li et al., 2010; Paternain et al., 2013).

Els processos inflamatoris i l'eix HPA estan sent estudiats .

S'ha fet la hipòtesi que l'excés de teixit gras que acompanya l'obesitat està establerta de manera precoç i associat a un estat inflamatori crònic de baixa intensitat on les citocines pro inflamatòries com l'interleucina 6 estan elevades, mentre que marcadors antiinflamatoris com l'adiponectina estan disminuïts en proporció a la massa adiposa (Das, 2001).

Assenyalen els autors que un altre factor endocrí important susceptible de ser programat "*in utero*" i crític en determinar la funció del teixit adipós i la posterior adipositat inclou el receptor de glucocorticoides (NR3C1*) i que per tant l'afectació de l'eix HPA produït per l'estrès podria tenir un paper en el risc d'obesitat (Berthiaume, Laplante, Tchernof, & Deshaies, 2007; Bispham et al., 2005; De Sousa Peixoto et al., 2008; Gnanalingham, Mostyn, Symonds, & Stephenson, 2005; Whorwood, Firth, Budge, & Symonds, 2001).

3.2.2.2.3.6. Síndrome metabòlica

L'estrès i la seva influència sobre l'eix HPA es troba estudiat extensament en els estudis sobre la síndrome metabòlica (Chrousos, 2000), incloent l'efecte de l'estrès prenatal (Ayyavoo et al., 2013).

3.2.2.2.3.7. Diabetis de tipus 1

L'estrès prenatal s'ha relacionat amb un increment de risc de desenvolupar la malaltia (Virk et al., 2010).

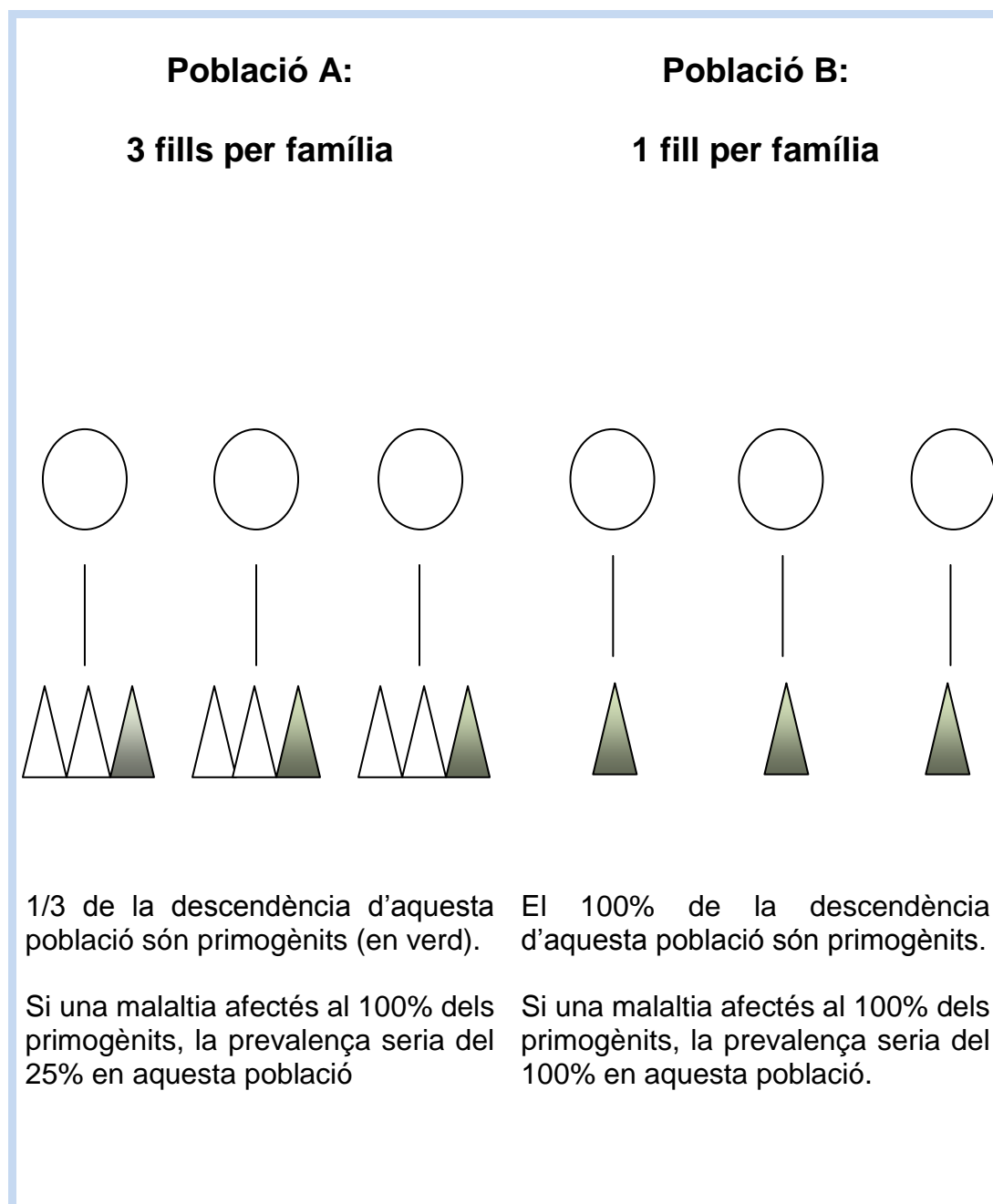
Aquestes troballes, entre d'altres, són les que justifiquen que l'Organització Mundial de la Salut (OMS) hagi establert l'avaluació de l'efecte i dels mecanismes pels quals l'estrès matern es relaciona amb el desenvolupament i gravetat de diferents malalties en el fill com una via preferent d'investigació a partir de l'any 2006 (Landrigan et al., 2006).

3.2.2.3. Patologies i canvis en la incidència poblacional

El tercer punt de revisió de la literatura en aquesta tesi té com a objectiu descriure si en les patologies en les que se suggereix un risc més alt en primogènits, apareix un increment d'incidència poblacional en els països on s'ha produït canvis sociodemogràfics amb reducció del nombre de fills. En poblacions amb proles més curtes, les patologies que fossin més prevalents en primogènits experimentarien un increment d'incidència respecte a poblacions amb proles més extenses. Com aquest és un punt important per a les nostres hipòtesis, es justifica una revisió dels antecedents sobre això.

En la figura 1 mostrem de manera gràfica la diferència de prevalença de primogènits entre dues poblacions amb extensions diferents de la prole.

Figura 1. Comparació de la prevalença de primogènits en dos poblacions segons els hàbits reproductius



3.2.2.3.1. Incidència poblacional i TDAH

A alguns països han aparegut algunes publicacions alertant d'un increment d'incidència del TDAH en els seus territoris en la darrera dècada (Montejano, Sasane, Hodgkins, Russo, & Huse, 2011), tot i que en estudis de prevalença mundial s'atribueixen les diferències de prevalença entre països a l'ús de criteris diagnòstics diferents i manca de reconeixement adequat del trastorn (Faraone, Sergeant, Gillberg, & Biederman, 2003).

3.2.2.3.2. Incidència poblacional i altres trastorns mentals

3.2.2.3.2.1. Autisme

Actualment hi ha constatació d'un increment d'incidència poblacional d'aquesta patologia (Barger, Campbell, & McDonough, 2013; Dawson, 2013; Simonoff, 2012; Zahorodny et al., 2012).

3.2.2.3.2.2. Esquizofrènia

Diversos estudis troben estabilitat en incidència de l'esquizofrènia en les darreres dècades (Kirkbride et al., 2012; Sutherland et al., 2013). Recentment, però, s'ha publicat un estudi que troba un increment d'incidència en esquizofrènia d'inici precoç respecte a la darrera dècada (Okkels, Vernal, Jensen, McGrath, & Nielsen, 2013).

3.2.2.3.2.1. Trastorn bipolar

L'estudi trobat sobre incidència descriu absència significativa de canvis en aquesta en la darrera dècada (Kroon et al., 2013).

3.2.2.3.3. Incidència poblacional i patologia no psiquiàtrica

3.2.2.3.3.1. Atòpia

S'ha constatat un increment en la incidència d'atòpia en les darreres dècades (Dinmezel, 2005; Linneberg, 2005; Matricardi, 2001; L. von Hertzen, 2006).

Canvis en els estils de vida i exposició a diferents factors ambientals es proposen com a hipòtesi explicativa d'aquest augment (Heinrich, Richter, Magnussen, & Wichmann, 1998; Sultesz, Katona, Hirschberg, & Galffy, 2010).

L'any 2010 Upchurch i col·laboradors publiquen un estudi on busquen el pes dels canvis en la mida de la prole en l'increment de prevalença en atòpia a Regne Unit, i troben que les diferències entre dècades expliquen un 3% de canvi en la prevalença en el seu territori (Upchurch, 2010).

3.2.2.3.3.2. Asma

S'ha descrit un augment d'incidència d'asma en societats desenvolupades (Maziak, 2005; Subbarao, Mandhane, & Sears, 2009). Novament els estils de vida de les societats desenvolupades estan en les hipòtesis explicatives, no contrastades.

3.2.2.3.3.3. Neoplàsies infantils

En societats desenvolupades hi ha hagut un increment de la incidència de càncer infantil, sense que es coneguin les causes (Terracini, 2009).

Coincideix amb la constatació d'un increment poblacional dels tumors cerebrals en societats desenvolupades (Bondy et al., 2008).

L'increment d'incidència en leucèmia aguda limfocítica a Europa i als EUA ha estat objecte d'estudi, amb la conclusió que és un augment de causa desconeguda però no atribuïble a artefactes (A. Shah & Coleman, 2007).

També es descriu un increment d'incidència de Síndromes mieloproliferatives, incloent la leucèmia aguda mieloide (Maynadie et al., 2011).

Igualment s'ha descrit augment d'incidència de limfoma no Hodgkinià (Grulich & Vajdic, 2005).

3.2.2.3.3.4. Càncer de mama

S'ha descrit un augment d'incidència del càncer de mama en les darreres dècades, i s'han suggerit diferents explicacions que inclouen augment del tractament hormonal substitutori, canvis en els patrons reproductius o fins i tot la possibilitat de sobre diagnòstic (Martinez-Alonso, Vilapriño, Marcos-Gragera, & Rue, 2010).

3.2.2.3.3.5. Obesitat

L'augment d'incidència i prevalença en les societats desenvolupades de l'obesitat durant les darreres dècades és un fet altament documentat i un problema important de salut pública (Haidar & Cosman, 2011; Mindru & Moraru, 2012; Rodriguez-Hernandez, Simental-Mendia, Rodriguez-Ramirez, & Reyes-Romero, 2013).

3.2.2.3.3.6. Síndrome metabòlica

S'ha descrit un increment d'incidència de la síndrome metabòlica (Barrio-Lopez et al., 2013).

3.2.2.3.3.7. Diabetis de tipus 1

S'assenyala un increment poblacional en les darreres dècades (Dahlquist & Mustonen, 2000; Pitkaniemi, Onkamo, Tuomilehto, & Arjas, 2004).

En la taula 0.2 recollim les patologies en què hem trobat publicacions sobre ordre de fratria, assenyalant aquelles en què a més a més s'ha documentat l'estrès precoç com a factor de risc i si s'ha assenyalat increment poblacional.

Taula 0.2.

Estrès, ordre de naixement i increment poblacional. Estudis trobats sobre el tema.

Patologia	Major Risc primogènit	Estrès matern	Increment de incidència poblacional
TDAH	?	sí	?
Autisme	sí	sí	sí
Esquizofrènia	sí	sí	?
T. Bipolar	no	sí	no
Alteracions comportamentals	sí	sí	?
Funció executiva	sí	sí	?
Rendiment cognitiu	sí	sí	?
Atòpia	sí	sí	sí
Disfunció cerebral mínima en prematurs	sí	?	?
Asma	?	sí	sí
Diabetis de tipus 1	sí	sí	sí
Tumors del sistema nerviós central	sí	?	sí
Leucèmia aguda limfocítica	sí	sí	sí
Limfoma no hodgkinià	sí	sí	sí
Càncer de mama	sí	sí	sí
Obesitat	sí	sí	sí
Risc metabòlic	sí	sí	sí

Sí= estudis majoritàriament amb resultats positius ;
No= estudis majoritàriament amb resultats negatius
?= estudis amb resultats contradictoris o manca d'estudis sobre el tema.
Nota: les referències es troben en el text de la tesi

4. ESTUDI DE L'ORDRE DE NAIXEMENT I TDAH

4.1. JUSTIFICACIÓ

L'ordre de naixement en el trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat (TDAH) no ha estat suficientment estudiat fins a la data.

El TDAH comparteix algunes característiques d'altres patologies en què s'ha trobat un risc més alt en primogènits.

És un trastorn del neurodesenvolupament i els factors ambientals, incloent els psicosocials en les etapes prenatales i post-natals precoces influeixen en la seva gènesi. Coincideix en això amb l'autisme i l'esquizofrènia.

S'ha trobat presència d'alta comorbiditat entre TDAH i patologies en què s'ha descrit un risc més alt en primogènits, com l'autisme (Rommelse, Franke, Geurts, Hartman, & Buitelaar, 2010), l'asma (Fasmer et al., 2011), l'atòpia (Roth, Beyreiss, Schlenzka, & Beyer, 1991) i la diabetis de tipus 1 (Gelfand et al., 2004) fet que podria suggerir vies d'interacció genètico-ambientals comunes en aquestes patologies (K. G. Becker, 2007; Brookes et al., 2006; Ficks & Waldman, 2009; Lasky-Su et al., 2008).

L'ordre de naixement com a factor de risc de patologia, i més si hi ha un risc més alt en el primogènit, es converteix en objecte interessant d'estudi en societats amb baixa natalitat. El pes del factor del ordre de naixement pot passar de ser irrellevant en poblacions amb proles extenses, a determinar en alguna mesura canvis en la incidència poblacional de diferents malalties quan canvien les tendències reproductives d'una societat.

Tots aquests factors justifiquen la recerca d'aquesta tesi doctoral.

4.2. HIPÒTESI DE LA RECERCA

Ser primogènit respecte a trobar-se en altres posicions en la fratria és un factor de risc per patir TDAH.

Hipòtesis de treball:

- 1.- En una mostra clínica ambulatoria amb diagnòstic de TDAH la prevalença de primogènits respecte a altres posicions en l'ordre de germans és més gran (inclòs quan s'exclouen els fills únics de la mostra).
- 2.- Ser primogènit constitueix un factor de risc per la presència de TDAH.

L'estudi es va desenvolupar en dues fases, una fase preliminar (primer estudi) per respondre a la primera hipòtesi, i una segona fase (segon estudi) per respondre a la segona.

4.3. PRIMER ESTUDI: FREQUÈNCIA DE PRIMOGÈNITS EN UNA MOSTRA AMBULATÒRIA DE PACIENTS AMB TDAH

4.3.1. Objectiu

1.- l'objectiu del nostre primer estudi (preliminar) va ser avaluar en una mostra clínica ambulatoria amb diagnòstic de TDAH la freqüència de primogènits respecte a altres posicions en l'ordre de germans.

4.3.2. material i mètodes

4.3.2.1. Disseny

Per a la comprovació de la nostra hipòtesi es va realitzar un disseny observacional analític.

4.3.2.2. Mostra

La mostra es va obtenir dels pacients en seguiment durant al menys dos anys als serveis de salut mental infantil i juvenil de Reus i Tarragona. Aquests pacients participaven en un estudi multicèntric sobre polimorfismes genètics i persistència de TDAH. Això va determinar els criteris d'inclusió i exclusió de la nostra mostra.

4.3.2.2.1. Criteris d'inclusió

- pacients amb diagnòstic actiu de TDAH segons criteris DSM-IV, caucàsics, i amb un seguiment clínic de mínim dos anys al nostre servei i que van donar consentiment informat per a participar en l'estudi.

4.3.2.2.2. Criteris d'exclusió

- Pacients amb retard mental (coeficient intel·lectual més baix de 70)
- Comorbiditat amb trastorn generalitzat del desenvolupament
- Pacients que eren fills adoptius.
- Dades de fratria incompletes

95 pacients complien criteris per a la inclusió a l'estudi.

4.3.2.3. **Procediment**

A través de la consulta de la història clínica del pacient, es van obtenir les dades següents:

a. Dades sociodemogràfiques:

Sexe, edat, nombre de germans, lloc a la fratria materna, lloc a la fratria paterna, família nuclear o reconstituïda, fill adoptiu o biològic.

b. Dades clíniques:

Temps d'evolució des del diagnòstic de TDAH, subtipus diagnòstic (combinat, desatent, hiperactiu - impulsiu). Presència / absència de comorbiditat.

4.3.2.4. **Aspectes ètics**

Aquest estudi va ser aprovat per la Comissió Clínica d'Investigació (CCI) de l'Hospital Universitari Institut Pere Mata (HUIPM) i pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus i va ser realitzat segons els estàndards ètics de la declaració de Hèlsinki de 1964 i les posteriors esmenes.

4.3.2.5. Anàlisi de les dades

Amb les variables obtingudes, es va elaborar una base de dades en el programa Microsoft Access i es va analitzar a través del programa estadístic informatitzat SPSS 17.0.

Es va fer primer una anàlisi descriptiva de la mostra a través de les freqüències de les variables qualitatives i la mitjana i desviació estàndard de les variables quantitatives.

En segon lloc, es van calcular les freqüències de cada posició de fratria, en global i per a cada grup de germans. Es va analitzar la probabilitat de ser primogènit en la cohort de pacients a través de la prova binomial en una anàlisi de la mostra global després d'excloure els fills únics, i després a través d'una anàlisi estratificada segons el nombre de fills de cada família, valorant d'aquesta manera la probabilitat de ser el primer fill respecte a altres ordres dins de cada fratria.

4.3.2.6. Resultats

L'evolució mitjana des del diagnòstic era de gairebé quatre anys (47,05 mesos, rang 12 -118, DE = 24,04).

Respecte a la distribució per sexes, hi havia 78 homes (82,1% de la mostra) i 17 dones (17,9%).

La mitjana d'edat era d'11,3 anys (rang 6-17).

Respecte al subtipus de TDAH, 88 pacients (92,6%), presentaven subtipus combinat; 5 (5,3%) desatent i 2 (2,1%) hiperactiu – impulsiu.

El 45,3% presentava comorbiditat amb algun altre trastorn.

92 pacients provenien de famílies nuclears. 3 de famílies reconstituïdes.

Per al càlcul de l'ordre de fratria, a les famílies reconstituïdes es va prendre l'ordre de fratria respecte de la mare biològica.

Dos pacients de la mostra eren membres de la mateixa fratria.

Dues famílies tenien un altre fill en tractament, amb diagnòstic diferent al de TDAH, i van ésser incloses en l'estudi. En la resta de famílies no constava cap altre fill en tractament en salut mental.

En la taula 3 mostrem la distribució de la freqüències del nombre de pacients segons l'ordre de fratria.

Taula 3.

Freqüència del nombre de pacients segons l'ordre de naixement. Estudi 1

Nre germans (inclou pacient)	Primogènit N (%)	Segon N (%)	Tercer N (%)	Quart N (%)	Total de pacients en cada grup de germans
1	16 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (100)
2	36 (58,1)	26 (41,9)	0 (0)	0 (0)	62 (100)
3	3 (23,1)	4 (30,8)	6 (46,2)	0 (0)	13 (100)
4	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Total (%)	55 (57,9)	30 (31,6)	7 (7,4)	3 (3,2)	95 (100)

S'objectivà un predomini de primogènits a la nostra mostra (57,9%), però quan es va calcular la probabilitat de ser primogènit respecte a altres ordres a la submostra sense les famílies amb un sol fill no van aparèixer

diferències estadísticament significatives, sent la probabilitat del 50%
(taula 4).

Taula 4.
Ordre de naixement en no fills únics. Estudi 1.

Prova binomial	N	Proporció observada	Prop. prova	De	Significació (bilateral)
Primogènit no	40	0,51	0,50		1,000*
Primogènit sí	39	0,49			
Total	79	1,00			

* basat en l'aproximació Z

Calculat de forma estratificada, de la mateixa manera no es van trobar diferències significatives en la probabilitat de ser primogènit respecte a altres ordres (taules 5 i 6). Es va calcular en fratries de dos i tres germans. No era calculable en fratries de 4 i 5 germans a la nostra mostra per manca de mida suficient.

Taula 5
Ordre de naixement en famílies de dos germans.
Estudi 1.

Prova binomial	N	Proporció observada	Proporció de prova	Significació (bilateral)
Primogènit no	26	0,42	0,50	0,253*
Primogènit si	36	0,58		
Total	62	1,00		

* basat en l'aproximació Z

Taula 6.
Ordre de naixement en famílies de tres germans.
Estudi 1.

Prova binomial	N	Proporció observada	Proporció de prova	Significació (bilateral)
Primogènit no	10	0,77	0,50	0,092*
Primogènit sí	3	0,23		
Total	13	1,00		

* basat en l'aproximació Z

4.4. SEGON ESTUDI: RISC DE TDAH EN EL FILL PRIMOGENÈIT

4.4.1. Objectiu

L'objectiu del segon estudi va ser avaluar si ser primogènit és un factor de risc per la presència de TDAH.

4.4.2. Mètode

4.4.2.1. Disseny:

Es va realitzar un estudi descriptiu analític per respondre l'objectiu del nostre segon estudi.

4.4.2.2. Mostra

A través de la base de dades centralitzada de registre de pacients dels Centres de Salut Mental Infanto Juvenil de Reus, Tarragona i Valls vam seleccionar tots els pacients en tractament actual i com a mínim des de 6 mesos abans de iniciar l'estudi amb diagnòstic TDAH (n=748). Ells i els seus germans van constituir la mostra inicial (748 famílies). D'aquestes famílies, es van seleccionar aquelles que no complissin cap criteri d'exclusió:

Criteris d'exclusió:

1. famílies amb algun fill adoptiu
2. famílies reconstituïdes
3. famílies amb un sol fill
4. famílies amb fills bessons
5. famílies amb algun dels seus fills (afectat de TDAH o no) amb edat en el moment de l'estudi fora del nostre interval d'actuació diagnòstica (més petits de 6 anys o més grans de 18).
6. manca de les dades necessàries per a l'estudi

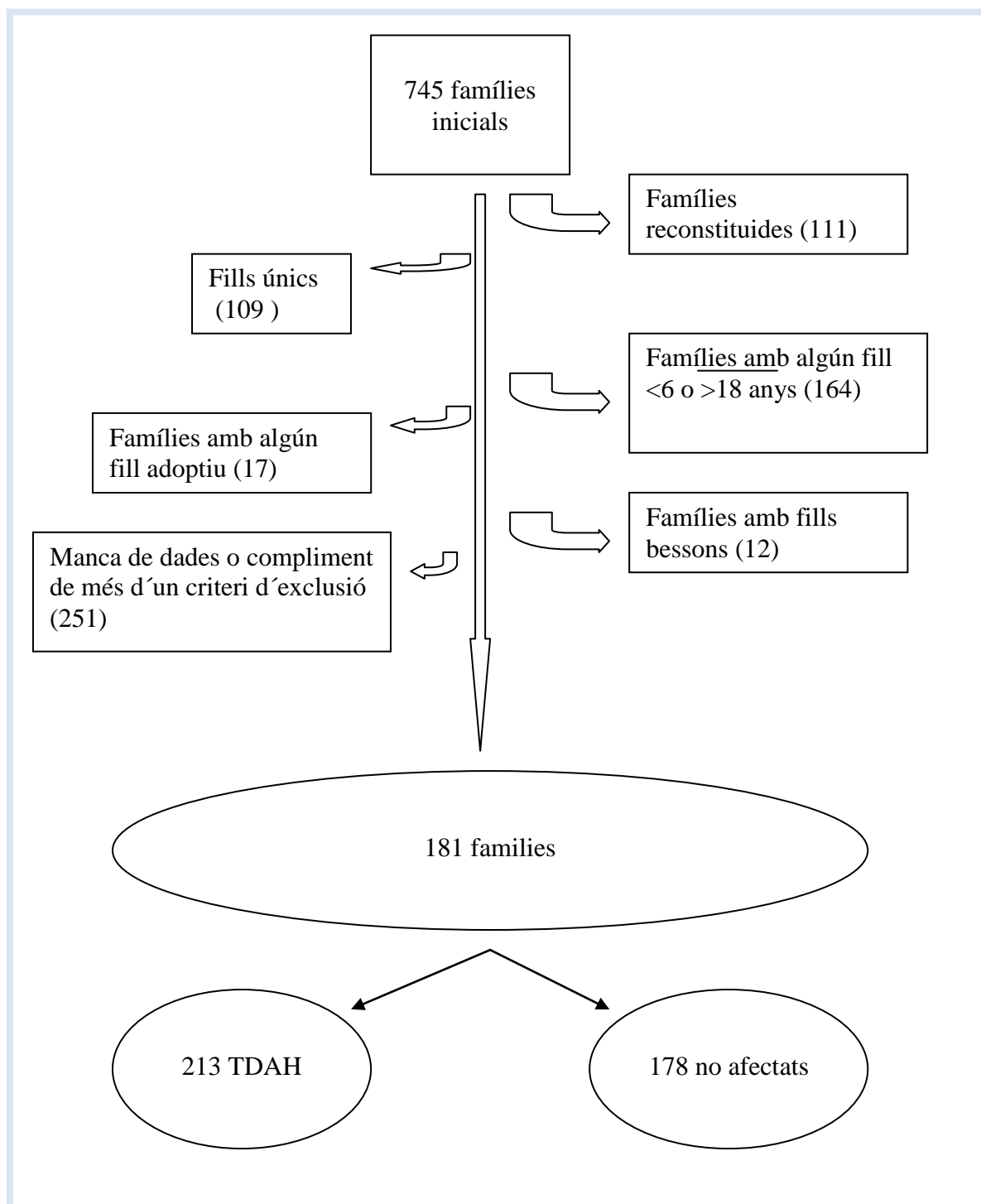
Un total de 181 famílies complien criteris d'inclusió. D'aquestes, es van seleccionar:

Casos: tots els germans amb diagnòstic TDAH en tractament actual o passat a les nostres consultes (n=213).

Controls: tots els germans sense diagnòstic de TDAH, ni altres diagnòstics psiquiàtrics que constessin a la història clínica presents ni passats (n=173).

A la figura 2 es pot veure el diagrama de selecció de la mostra.

Figura 2.
Procediment de selecció de la mostra de l'estudi 2



4.4.2.3. Procediment

A través de la consulta de la història clínica, es van obtenir les dades de: edat, diagnòstic TDAH (sí/no), edat materna i paterna en el moment del naixement, nombre de germans, ordre de naixement.

4.4.2.4. Aspectes ètics

Aquest estudi va ser aprovat per la Comissió Clínica d'Investigació (CCI) de l'Hospital Universitari Institut Pere Mata (HUIPM) i pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus i va ser realitzat segons els estàndards ètics de la declaració de Hèlsinki de 1964 i les posteriors esmenes.

4.4.2.5. Anàlisi de les dades

Es van introduir les dades en una base de dades dissenyada per a l'estudi en el programa Microsoft Access. Les anàlisis estadístiques es van fer amb l'ajut del programa estadístic informatitzat SPSS 15.0.

Es va descriure la mostra calculant les freqüències i la mitjana i desviació estàndard de les variables quantitatives per a cada grup (cas/control). Després d'analitzar el tipus de distribució de les variables, es va aplicar la prova no paramètrica U de Mann Whitney per comparar les mitjanes de les variables numèriques de cada grup (cas/control) i Khi quadrat per a la comparació de la distribució de sexes en els dos grups.

Posteriorment, es va fer servir un model de regressió logística binari per analitzar l'efecte independent de cada variable predictiva que resultés estadísticament significativa en l'anàlisi bivariada sobre tenir o no tenir TDAH.

Es va fer un model de regressió logística multivariat per passos per establir l'efecte modificador de les covariables edat materna i paterna al moment del naixement del fill, l'edat actual del fill i el sexe del fill. En el primer pas es va introduir l'ordre de fratria, i en el segon pas es van introduir les covariables.

Per l'anàlisi de la regressió logística es van presentar els paràmetres estimats en els dos blocs; es va utilitzar el mètode Introduir en tots els casos, tots els models van mostrar un bon ajust d'acord a la prova de Hosmer-Lemeshow. La força i la direcció de l'associació entre les variables independents i la presència de TDAH es van expressar com a oportunitat relativa (OR) amb els seus intervals de confiança del 95% (IC).

4.4.3. Resultats

La descripció de la mostra queda reflectida en la taula 7.

Taula 7.
Descripció de la mostra. Estudi 2.

Variables numèriques		Estadístics: U Mann-Whitney		
	M (DE)	M (DE)	Z	p
	No afectats (n = 173)	TDAH (n = 213)		
Edat	10.5 (3.5)	11.3 (2.4)	-2.9	.003
Edat materna	29.5 (4.5)	28.9 (4.3)	-1.2	.241
Edat paterna	32.8 (4.8)	31.8 (5.0)	-1.9	.052
Variables categòriques		Estadístics: Khi quadrat		
	%	%	p	
Homes	50.6	78.4	<.001	
Dones	49.4	21.6		

Els dos grups (TDAH / no afectats) van mostrar diferències estadísticament significatives en l'edat (més grans els pacients amb TDAH), i el sexe (més homes en el grup de TDAH). No es van trobar diferències estadísticament significatives en l'edat dels pares ni de les mares en els dos grups.

L'anàlisi bivariada va mostrar que el TDAH estava associat amb l'ordre de naixement (vegeu taula 8) de manera estadísticament significativa ($p = 0,013$).

Taula 8.
Presència de TDAH segons ordre de naixement.
Estudi 2.

	No afectats N=173	TDAH N=213		
	Freqüència (%)	(%)	gI^a	χ^{2b}
Primer	37.6	53.5		
Segon	52.0	41.3		
Tercer	9.2	4.2	4	12,72 ^c
Quart	1.2	0.5		
Cinquè	0	0.5		

Nota: ^a graus de llibertat; ^b Khi quadrat de Pearson; ^c P = 0.013

En segon lloc vam mesurar el grau d'associació a través de dos models de regressió logística: el primer model (model 1) sense ajustar per variables de confusió, i el segon model (model 2) ajustant per sexe.

El primer model va mostrar que el primer fill tenia 1,89 vegades més risc de patir TDAH que els fills en qualsevol altre ordre de fratria (taula 9).

Taula 9.
Regressió logística. Model 1. Estudi 2.

	OR ^a	IC ^b	P	R ²
Primogènit versus altres ordres	1,89	1.26-2.85	0.002	0,033
Primogènit versus segon	1,77	1.16-2.71	<0.001	0,026
Primogènit versus tercer	3,1	1.3-7.4	0.01	0,045

^a Oportunitat relativa; ^b Interval de confiança de 95; ^c R Quadrat de Nagelkerke

El risc de patir TDAH del primer fill va ser 1,77 vegades més alt que el risc per al segon fill.

El risc de patir TDAH del primer fill va ser 3,1 vegades més alt que el risc per al tercer fill.

Donada l'escassa mostra de fills en ordres de fratria quart i cinquè (més baix de dos) aquests ordres no es van incloure en l'anàlisi.

El segon model, que incloïa variables de confusió, va analitzar com a covariable només el sexe, ja que no vàrem trobar cap diferència estadísticament significativa en l'edat materna ni paterna entre el grup de pacients amb TDAH i els seus germans no afectats.

Malgrat l'edat dels casos era significativament més gran (mitjana 11.59, DE 2.49) que l'edat dels germans sans (mitjana 10.38, DE 3.68; $P=0.003$), aquesta variable no va ser introduïda en l'anàlisi de regressió perquè es va trobar una forta associació entre l'ordre de fratria i l'edat ($P<0.001$).

Pacients i controls diferien respecte al sexe, amb més dones en el grup de no afectats (49,4%) i mes homes en el grup amb TDAH (78,4%).

El poder estadístic per detectar diferències en la nostra mostra ($1-\beta$) va ser del 85,72%.

Al controlar per sexe, el risc de patir TDAH pel primer fill es va incrementar fins a 1.90 respecte a altres ordres (taula 10. Model 2).

Taula 10
Regressió logística. Model 2. Ajustat per sexe.
Estudi 2.

	OR ^a	IC ^b	P	R ^c
Primogènit versus altres ordres	1,90	1.24- 2.91	0,003	0,140
Primogènit versus segon	1,78	1.14- 2.77	0,01	0,031
Primogènit versus tercer	3,31	1.32- 8.29	0,01	0,138

^a Oportunitat relativa; ^b Interval de confiança de 95; ^c R quadrat de Nagelkerke

4.6. DISCUSSIÓ:

La primera fase del nostre estudi no ens va permetre observar predomini significatiu de primogènits en els pacients en seguiment per TDAH a les nostres consultes, malgrat haver un predomini de primogènits en la nostra mostra. Vam però, poder observar certes dades d'interès.

En primer lloc, un alt percentatge de famílies amb fills únics a la mostra.

En segon lloc, que el 74% de les nostres famílies es componien de fratries d'un o dos fills, una mida molt inferior a la trobada en l'estudi sobre ordre de fratria i TDAH de Berger i col·laboradors (Berger & Felsenthal-Berger, 2009), que es componia de fratries de fins a deu fills, i no trobava associació entre ordre de naixement i risc de TDAH. En la nostra mostra, malgrat no haver-hi resultats estadísticament significatius, s'observa una tendència de distribució de risc en U segons la mida de la fratria. Això ens va fer pensar que, potser com en altres trastorns en què s'assenyala la mida de la fratria com a variable a tenir en compte, un posterior estudi hauria de controlar aquesta variable. Podria ser que l'ordre de naixement tingués un impacte diferent com a factor de risc en proles curtes respecte a proles més extenses, com s'ha descrit en l'asma (Bernsen et al., 2003).

En fratries de dos germans, la proporció primogènit/ no primogènit era de 10 a 3, dada que ens va resultar rellevant malgrat no tenir significació estadística.

Quant a limitacions, la primera important de l'estudi fou la mida de la mostra, que pensem que pot estar relacionada amb la manca d'obtenció de significació estadística malgrat trobar-se xifres més grans de primogènits en pacients amb TDAH respecte a altres ordres.

La segona limitació important va ser la manca de confirmació diagnòstica a través d'entrevistes estructurades. Com que la informació va ser extreta de la història clínica del pacient, podia estar sotmesa a errors diagnòstics. Per minimitzar al màxim aquest risc, però, es va limitar la mostra a aquells pacients amb diagnòstic de TDAH i un mínim de seguiment de dos anys al servei.

Una altra limitació d'aquest estudi preliminar fou la composició de la mostra per únicament pacients. Un disseny més eficaç hauria d'incloure població afectada i no afectada.

En darrer lloc, coneixem que l'edat materna s'ha relacionat amb el risc de TDAH en els fills (Faraone et al., 2005), i el nombre de fills pot condicionar dispersió de les edats dels pares afegint factors de confusió als resultats.

Aquest estudi, com a punt fort, estava realitzat sobre pacients que estan en tractament per TDAH en les nostres consultes, sent representatius dels menors en tractament al nostre medi. Es tractava doncs de casos clínics, no de persones amb símptomes compatibles, i representaven una població amb comprovades necessitats assistencials en el sistema públic especialitzat de salut, a diferència d'estudis poblacionals en què s'inclouen persones amb símptomes compatibles, estiguin en tractament o no.

Hi havia, segons el nostre coneixement, només un estudi publicat sobre TDAH i ordre de naixement en el moment de fer aquest primer treball.

En el nostre estudi preliminar, no vam poder trobar predomini estadísticament significatiu de primogènits respecte a altres ordres de fratria, malgrat que vam trobar un predomini de primogènits respecte a altres ordres. La mida de la mostra i la manca de control sobre variables

com les edats materna i paterna podrien ser les raons de la manca dels resultats esperats.

Les famílies amb fills diagnosticats de TDAH en el nostre medi tenen en la seva majoria un fill o dos. Tanmateix, els resultats podrien no ser comparables als fets sobre poblacions amb fratries extenses.

Aquests resultats preliminars van ser publicats en forma de carta a la revista "Journal of Child Neurology" (Masana Marín, Lopez Seco, Martí Serrano, & Acosta Garcia, 2011) (vegeu la documentació annexa).

Per altra banda, l'anàlisi dels resultats va permetre realitzar el disseny del segon estudi, els resultats del qual suggereixen que l'ordre de naixement pot ser un factor de risc per a patir TDAH quan s'avaluen mostres clíniques. Aquests resultats es van publicar a la revista "Journal of Attention Disorders" (Marín et al., 2012) (vegeu la documentació annexa). En la nostra mostra, ser primogènit suposava tenir gairebé el doble de risc de patir TDAH que en altres ordres de naixement.

Aquests resultats van ser contraris als trobats per Berger i col·laboradors (Berger & Felsenthal-Berger, 2009) i Ghanizadeh (Ghanizadeh et al., 2012). En el seu estudi, Berger no va trobar associació entre l'ordre de naixement i el TDAH. Cal destacar novament, però, que la mostra del seu estudi es componia de famílies de llargues fratries (el 47,1% de les famílies estudiades tenien més de quatre fills), i és possible que la mida de la fratria sigui un factor modificador dels resultats (Bernsen et al., 2003).

En l'estudi recent de Ghanizadeh i col·laboradors, en què no van trobar l'ordre de naixement com a factor de risc, l'agrupació dels primers fills amb els segons i la comparació d'ambdós respecte a altres ordres fan els resultats no comparables amb el nostre i no permeten, al nostre parer,

descartar l'ordre de naixement com a factor de risc malgrat els seus resultats (Ghanizadeh et al., 2012).

Els resultats també diferien dels obtinguts en el nostre primer estudi, en el qual havíem trobat una freqüència més gran, però no significativa, de primogènits en pacients en seguiment clínic per TDAH. En aquest cas pensem que l'ampliació de la mostra i la selecció dels casos i els seus germans sans va contribuir a trobar diferències significatives.

L'escàs nombre de fills de les famílies del nostre medi i la selecció de famílies amb tots els fills entre els 6 i els 18 anys pensem que va fer la mostra suficientment homogènia per trobar resultats. Aquest pot ser el factor que va fer que no trobéssim diferències estadísticament significatives entre les edats dels pares i mares dels casos i dels controls, un aspecte que pensem que s'ha de tenir en compte en estudis sobre ordre de naixement. Pensem que és possible que alguns efectes que – desapareixen- en fratries extenses en alguns estudis (Bermejo et al., 2007; Goldberg et al., 2007) puguin tenir en part a veure amb la dispersió de les edats dels progenitors, afegint factors de confusió. La influència de l'edat de pares i mares està descrita en nombroses patologies. L'edat avançada dels pares és un factor de risc trobat a patologies com l'autisme (Gabis, Raz, & Kesner-Baruch, 2010; Parner et al., 2012), i altres patologies psiquiàtriques (Ekeus, Olausson, & Hjern, 2006), la diabetis de tipus 1 (Cardwell, Carson, & Patterson, 2005; Lammi et al., 2007), el càncer infantil (Dockerty, Draper, Vincent, Rowan, & Bunch, 2001; Larfors, Hallbook, & Simonsson, 2012) i altres (McMahon et al., 2011; Xue, Colditz, Willett, Rosner, & Michels, 2007). En el cas del TDAH, trobem que l'edat materna més jove es relaciona amb un risc més alt (Faraone & Doyle, 2001). En el cas de l'edat paterna, trobem publicat absència de relació (Gabis et al., 2010), però no hem trobat estudis que avaluïn hipòtesis explicatives respecte a l'edat materna, ni estudis que específicament avaluïn la influència de l'edat parental en el TDAH amb

control d'altres variables, pel que no sembla prou establerta la seva implicació i per tant pensem que hauria de ser una variable a controlar en estudis sobre factors de risc de TDAH. De manera suggestiva, trobem un estudi publicat en què es relaciona el desenvolupament cerebral amb les edats parentals. En aquest estudi s'assenyala una relació en U invertida, sent factors de risc per a un pitjor desenvolupament les edats extremes (més joves i més grans) dels pares (Shaw et al., 2012). Com la paritat i l'edat materna estan associades, els estudis haurien de controlar les dues variables per evitar factors de confusió. Per exemple, podria ser que la troballa clàssica d'associació entre edat materna més baixa i risc de TDAH (sobre la qual no hem trobat desenvolupades hipòtesis explicatives) es relacioni en realitat amb la primiparitat.

Atès que els canvis reproductius de les darreres dècades inclouen, en països desenvolupats, no només l'escurçament de les fratries sinó també un increment de les edats de la primera gestació, pensem que totes aquestes variables són importants en l'estudi de les patologies contemporànies, inclòs el TDAH.

Els nostres resultats, preliminars i en una mostra composta només per famílies amb TDAH, no ens permet extreure hipòtesis sobre el risc d'un increment en la incidència poblacional del TDAH en societats amb baixa natalitat, però sí permet assenyalar que calen estudis poblacionals que contemplin aquesta possibilitat. Pensem que els criteris diagnòstics dispars entre la CIE 10 i el DSM IV (i més encara els criteris DSM 5), les franges d'edat diferents a les quals s'avaluen les incidències i prevalències arreu, i la polèmica que aquesta patologia provoca arreu del món, està dificultant tenir uns criteris homogenis sobre la seva detecció i la pròpia anàlisi de les possibles variacions en les incidències poblacionals. Aquest pot ser el motiu, en la nostra opinió, que les xifres estadístiques no siguin comparables. La prevalença estimada del TDAH a nivell mundial és del 5,29%, variant entre el 2,5% i el 10% quan són avaluats només nens i entre el 2,5% i el 4% quan els adolescents són estudiats (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007). En els adults, la prevalença

estimada del TDAH és del 2,5% (Simon, Czobor, Balint, Meszaros, & Bitter, 2009). La prevalença estimada del TDAH en l'adult depèn de la definició de la persistència del TDAH (Aguiar, Eubig, & Schantz, 2010). Aquestes variacions, que depenen de criteris diagnòstics diferents, dificulten l'estudi de canvis en la incidència i prevalença del trastorn. En el nostre entorn, la prevalença de pacients TDAH a les consultes clíniques ha passat del 14 % l'any 2007 al 30% l'any 2012, però coincideix amb una protocol·lització del diagnòstic i és atribuïble a un increment en la detecció del trastorn, que amb aquest 30% representa el 0.07% de la població d'edat fins als 18 anys tractada per TDAH en els serveis públics de salut mental a Tarragona (lluny encara de les prevalences poblacionals del trastorn més conservadores en aquestes franges). Per a nosaltres és important que altres patologies, exemptes del risc de considerar-se constructes artificials (com la diabetis de tipus 1 o el càncer infantil) s'hagi trobat increment de risc en primogènits i increment d'incidència poblacional. A nosaltres ens alerta sobre la possibilitat que estiguem subestimant un possible increment d'incidència en una patologia que sabem causa disfunció individual i familiar important (Kupper et al., 2012), superior a altres patologies cròniques infantils com l'Asma (Escobar et al., 2005).

A diferència del trobat en l'estudi de Berger i col·laboradors, trobem famílies amb més d'un germà diagnosticat de TDAH. Aquesta troballa és congruent amb l'agregació familiar que descriu la literatura (Chang, Lichtenstein, Asherson, & Larsson, 2013).

Un dels punts que ens sembla important assenyalar en els estudis que avaluen l'ordre de naixement i el risc de diferents malalties, és que puguin generar hipòtesis explicatives que permetin dissenyar estudis per contrastar-les. En el nostre cas, l'estudi de l'ordre de fratria està contextualitzat dins de l'estudi de l'estrès precoç com a risc per al desenvolupament del TDAH i no és una simple troballa estadística. No sabem si l'estrès precoç pot estar relacionat amb un increment de risc per al TDAH en el primogènit, ja que primer es necessitaria un volum més

extens d'estudis respecte l'ordre de fratria i el TDAH, i estudis sobre estrès precoç i TDAH, i estudis sobre primer embaràs, estrès i TDAH. Però pensem que és important que en aquest i en altres trastorns psiquiàtrics (com l'autisme) les troballes, positives o no, sobre l'influència de l'ordre de naixement generin hipòtesis per avançar en el coneixement dels riscos associats, tal com estan fent els investigadors en altres trastorns no psiquiàtrics (com l'asma, l'atòpia, o el càncer infantil).

Sense oblidar que la mida de la mostra és moderada, la més important limitació del nostre estudi és l'absència d'avaluació amb instruments d'investigació dels individus previ a la selecció com a cas o control, el que implica que pot haver falsos negatius en els controls i falsos positius en els casos. Per minimitzar aquest efecte es van incloure només famílies amb tota la prole compresa entre els 6 i els 18 anys, ja que pensem que, en famílies amb un fill en tractament, és poc probable que no hagi estat detectat un germà afecte de TDAH si aquest ja ha complert els 6 anys. Per altra banda, excloure a les famílies amb fills més grans de 18 anys va minimitzar el risc de que fills amb possibles símptomes compatibles amb el diagnòstic fossin infradiagnosticats en períodes en què l'accessibilitat al diagnòstic i tractament als serveis públics de salut mental infanto juvenil era més difícil en el nostre entorn. Val a dir que la xarxa ambulatoria de salut mental infanto juvenil com a servei independent de la xarxa d'adults a Catalunya es desenvolupa a partir de l' any 2006. Tot i no poder excloure aquesta possibilitat d'individus mal classificats, el fet de trobar a la nostra mostra nombroses famílies amb més d'un fill afectat (213 casos en 181 famílies), en consonància amb el que coneixem d'alta heretabilitat del trastorn, ens fa pensar que el risc de biaix en aquest cas és baix. A més, la nostra base de dades inclou totes les famílies amb algun contacte amb algun dels serveis de salut mental públics de la regió sanitària de Tarragona, fent extensa la detecció de possible patologia. Els individus amb algun contacte amb els serveis i diagnòstic diferent de TDAH van ser exclosos com a controls. Malgrat tot, abans de poder treure conclusions

sobre el tema, es necessari replicar l'estudi amb mostres que yinguin en compte una valoració diagnòstica de casos i controls.

En aquest estudi no s'ha controlat la presència d'avortaments, fet que creiem que és important tenir en compte en futurs estudis, per l'impacte a nivell fisiològic i psicològic que pot comportar de forma diferencial en dones que han patit o no aquesta circumstància.

En darrer lloc, la limitació de l'extensió de la fratria de les nostres famílies no permet extrapolar els resultats a fratries més extenses, ni permet mesurar la possible influència de la mida de la prole en el risc de patir TDAH.

Com a punts forts de l'estudi, es tractava d'una mostra clínica, representativa dels pacients atesos a la xarxa sanitària pública en la nostra àrea d'influència geogràfica.

Els casos i controls compartien pare i mare biològics i el mateix entorn, en ser germans, fet que podia minimitzar alguns biaixos que depenen de factors ambientals en una patologia que coneixem molt sensible a aquests factors.

Es tractava del primer estudi, segons el nostre coneixement, que es feia sobre l'efecte de l'ordre de fratria en el TDAH que trobava una associació positiva entre els dos fets.

En el nostre estudi, vam trobar un increment de risc del 1,77 de patir TDAH en el primogènit comparat amb el segon fill en una mostra clínica, fet que suggereix que ser primogènit pot ser un factor de risc per al desenvolupament del TDAH en el nostre medi.

Cal fer èmfasi que en societats desenvolupades, els hàbits reproductius de les famílies han canviat en les darreres dècades, i que les famílies amb fills únics o amb dos fills són les més prevalents (com així hem trobat en la nostra mostra, ja que de les 745 famílies inicials, 109 (el 14.6% de la mostra) van ser excloses per tenir un sol fill). Aquest fet podria estar relacionat, al menys en part, amb l'increment d'incidència de diferents patologies en les societats desenvolupades actuals (Heinrich et al., 1998; Mauny et al., 2005; Maziak, 2005; Thomas, Birgit, Edith, & Austrian

Diabetes Incidence Study Group, 2008), cosa que converteix l'ordre de fratria en un factor d'estudi molt més important del que seria en altres poblacions.

Si es confirmés que l'ordre de naixement és un factor de risc per al TDAH es poden obrir noves portes d'estudi en aquesta i d'altres malalties, en especial en aquelles anomenades *-epidèmies modernes-*.

4.7. CONCLUSIONS:

Els nostres estudis suggereixen que l'ordre de naixement pot ser un factor de risc per desenvolupar TDAH, amb un risc d'1.77 incrementat en el primer fill respecte al segon.

Calen estudis de relació entre ordre de naixement i TDAH que incloguin control de variables com les edats materna i paterna, l'extensió de la prole, i una acurada selecció de casos i controls.

En societats desenvolupades amb predomini de fratries d'un o dos fills, l'estudi del risc del primogènit en determinats trastorns pot ser més rellevant del que en aquest moment s'està considerant.

5. CONTINUÏTAT DE LA RECERCA

Com hem assenyalat, els dos estudis de l'ordre de fratria i TDAH van sorgir durant el desenvolupament de l'estudi sobre estrès precoç i TDAH que l'autora, amb diferents investigadors, està portant a terme a l'actualitat.

En aquest estudi, -estrès precoç com a predictor de la persistència del TDAH-, s'avalua si la presència d'estrès precoç té influència en la persistència de símptomes TDAH en població clínica. En el moment de redacció d'aquesta tesi l'estudi es troba en fase de recollida de mostra, amb 124 pacients dels 200 necessaris per a l'estudi reclutats. Els resultats de l'estudi sobre ordre de fratria ens han ajudat a millorar-ne el disseny, recollint acuradament dades com l'ordre de fratria, tipus de família (nuclear, reconstituïda), avortaments previs, experiències de criança prèvies dels progenitors, i permetrà controlar variables com la paritat en avaluar l'estrès.

Com a annex, s'inclou el projecte d'aquest estudi.

6. REFERÈNCIES

Referències

- Adam, E. K., & Gunnar, M. R. (2001). Relationship functioning and home and work demands predict individual differences in diurnal cortisol patterns in women. *Psychoneuroendocrinology*, *26*(2), 189-208.
- Affonso, D. D., Mayberry, L. J., Lovett, S. M., & Paul, S. (1994). Cognitive adaptation to stressful events during pregnancy and postpartum: Development and testing of the CASE instrument. *Nursing Research*, *43*(6), 338-343.
- Aguiar, A., Eubig, P. A., & Schantz, S. L. (2010). Attention deficit/hyperactivity disorder: A focused overview for children's environmental health researchers. *Environmental Health Perspectives*, *118*(12), 1646-1653.
- Ainsworth, M. D. (1989). Attachments beyond infancy. *The American Psychologist*, *44*(4), 709-716.
- Altieri, A., Castro, F., Bermejo, J. L., & Hemminki, K. (2006). Number of siblings and the risk of lymphoma, leukemia, and myeloma by histopathology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *15*(7), 1281-1286.
- American Psychiatric Association, p., & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (Fifth ed.)

- Amirian, E., Scheurer, M. E., & Bondy, M. L. (2010).** The association between birth order, sibship size and glioma development in adulthood. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, *126*(11), 2752-2756.
- Anand, R., & Lindstrom, J. (1992).** Chromosomal localization of seven neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit genes in humans. *Genomics*, *13*(4), 962-967.
- Andersen, S. L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2008).** Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *20*(3), 292-301.
- Arizmendi, T. G., & Affonso, D. D. (1987).** Stressful events related to pregnancy and postpartum. *Journal of Psychosomatic Research*, *31*(6), 743-756.
- AXELROD, J. (1957).** Not available. [O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo] *Science (New York, N. Y.)*, *126*(3270), 400-401.
- Ayyavoo, A., Savage, T., Derraik, J. G., Hofman, P. L., & Cutfield, W. S. (2013).** First-born children have reduced insulin sensitivity and higher daytime blood pressure compared to later-born children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(3), 1248-1253.

- Bagner, D. M., Pettit, J. W., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (2010). Effect of maternal depression on child behavior: A sensitive period? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 49(7)*, 699-707.**
- Ball, T. M. (2006). Cortisol circadian rhythms and stress responses in infants at risk of allergic disease. *Neuroimmunomodulation, 13(5-6)*, 294-300.**
- Banerjee, T. D., Middleton, F., & Faraone, S. V. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992), 96(9)*, 1269-1274.**
- Barger, B. D., Campbell, J. M., & McDonough, J. D. (2013). Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: A meta-analytic review. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 43(4)*, 817-828.**
- Barr, H. M., & Streissguth, A. P. (1991). Caffeine use during pregnancy and child outcome: A 7-year prospective study. *Neurotoxicology and Teratology, 13(4)*, 441-448.**
- Barrio-Lopez, M. T., Martinez-Gonzalez, M. A., Fernandez-Montero, A., Beunza, J. J., Zazpe, I., & Bes-Rastrollo, M. (2013). Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic syndrome and its components: The SUN cohort. *The British Journal of Nutrition, , 1-10*.**

- BECK, L. H., BRANSOME, E. D., Jr, MIRSKY, A. F., ROSVOLD, H. E., & SARASON, I. (1956).** A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology, 20(5)*, 343-350.
- Becker, K. G. (2007).** Autism, asthma, inflammation, and the hygiene hypothesis. *Medical Hypotheses, 69(4)*, 731-740.
- Becker, N., de Sanjose, S., Nieters, A., Maynadie, M., Foretova, L., Cocco, P. L., et al. (2007).** Birth order, allergies and lymphoma risk: Results of the european collaborative research project epilymph. *Leukemia Research, 31(10)*, 1365-1372.
- Berger, I., & Felsenthal-Berger, N. (2009).** Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and birth order. *Journal of Child Neurology, 24(6)*, 692-696.
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V., & O'Connor, T. G. (2010).** Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: Moderation by infant-mother attachment. *Biological Psychiatry, 67(11)*, 1026-1032.
- Bergman, K., Sarkar, P., O'Connor, T. G., Modi, N., & Glover, V. (2007).** Maternal stress during pregnancy predicts cognitive ability and fearfulness in infancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 46(11)*, 1454-1463.
- Bermejo, J. L., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2007).** Risk of cancer among the offspring of women who experienced parental death during pregnancy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research,*

**Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology,
16(11), 2204-2206.**

- Bernsen, R. M., de Jongste, J. C., & van der Wouden, J. C. (2003). Birth order and sibship size as independent risk factors for asthma, allergy, and eczema. *Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 14(6), 464-469.**
- Berthiaume, M., Laplante, M., Tchernof, A., & Deshaies, Y. (2007). Metabolic action of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism in rats with exogenous hypercorticoesteronemia. *International Journal of Obesity (2005)*, 31(11), 1660-1670.**
- Biederman, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366(9481), 237-248.**
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., et al. (1995). Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of rutter's indicators of adversity. *Archives of General Psychiatry*, 52(6), 464-470.**
- Binder, D. K., & Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors (Chur, Switzerland)*, 22(3), 123-131.**
- Bingley, P. J., Douek, I. F., Rogers, C. A., & Gale, E. A. (2000). Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: Prospective population based family study. bart's-oxford family study group. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7258), 420-424.**

- Bispham, J., Gardner, D. S., Gnanalingham, M. G., Stephenson, T., Symonds, M. E., & Budge, H. (2005). Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: Differential effects on messenger ribonucleic acid abundance for uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activated and prolactin receptors. *Endocrinology*, 146(9), 3943-3949.**
- Bohlin, G., Eninger, L., Brocki, K. C., & Thorell, L. B. (2012). Disorganized attachment and inhibitory capacity: Predicting externalizing problem behaviors. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 40(3), 449-458.**
- Bondy, M. L., Scheurer, M. E., Malmer, B., Barnholtz-Sloan, J. S., Davis, F. G., Il'yasova, D., et al. (2008). Brain tumor epidemiology: Consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer*, 113(7 Suppl), 1953-1968.**
- Bowlby, J. (1978). Attachment theory and its therapeutic implications. *Adolescent Psychiatry*, 6, 5-33.**
- Briggs-Gowan, M. J., Ford, J. D., Fraleigh, L., McCarthy, K., & Carter, A. S. (2010). Prevalence of exposure to potentially traumatic events in a healthy birth cohort of very young children in the northeastern united states. *Journal of Traumatic Stress*, 23(6), 725-733.**
- Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., et al. (2006). The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: Association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Molecular Psychiatry*, 11(10), 934-953.**

- Buitelaar, J. K., Huizink, A. C., Mulder, E. J., de Medina, P. G., & Visser, G. H. (2003). Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiology of Aging, 24 Suppl 1*, S53-60; discussion S67-8.
- Byrnes, J. J., Bridges, R. S., & Byrnes, E. M. (2011). Amphetamine sensitization in reproductively experienced female rats. *Neuroscience Letters, 502(3)*, 168-172.
- Carballo, J. J., Garcia-Nieto, R., Alvarez-Garcia, R., Caro-Canizares, I., Lopez-Castroman, J., Munoz-Lorenzo, L., et al. (2013). Sibship size, birth order, family structure and childhood mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 48(8)*, 1327-1333.
- Cardo, E., Bustillo, M., & Servera, M. (2007). The predictive value of DSM-IV criteria in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder and its cultural differences. [Valor predictivo de los criterios del DSM-IV en el diagnostico del trastorno por deficit de atencion/hiperactividad y sus diferencias culturales] *Revista De Neurologia, 44 Suppl 2*, S19-22.
- Cardwell, C. R., Carson, D. J., & Patterson, C. C. (2005). Parental age at delivery, birth order, birth weight and gestational age are associated with the risk of childhood type 1 diabetes: A UK regional retrospective cohort study. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association, 22(2)*, 200-206.
- Carrion, V. G., & Wong, S. S. (2012). Can traumatic stress alter the brain? understanding the implications of early trauma on brain development

and learning. *The Journal of Adolescent Health : Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 51(2 Suppl), S23-8.

Chang, Z., Lichtenstein, P., Asherson, P. J., & Larsson, H. (2013).

Developmental twin study of attention problems: High heritabilities throughout development. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 70(3), 311-318.

Chen, J. R., Hsu, S. F., Hsu, C. D., Hwang, L. H., & Yang, S. C. (2004). Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in taiwan. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(8), 467-472.

Cheuk, D. K., & Wong, V. (2006). Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behavior Genetics*, 36(5), 651-659.

Chrousos, G. P. (2000). The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: Neuroendocrine and target tissue-related causes. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 24 Suppl 2, S50-5.

Class, Q. A., Abel, K. M., Khashan, A. S., Rickert, M. E., Dalman, C., Larsson, H., et al. (2013). Offspring psychopathology following preconception, prenatal and postnatal maternal bereavement stress. *Psychological Medicine*, , 1-14.

- Cogswell, M. E., & Yip, R. (1995).** The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Seminars in Perinatology*, *19*(3), 222-240.
- Condon, J. T., & Esuvaranathan, V. (1990).** The influence of parity on the experience of pregnancy: A comparison of first- and second-time expectant couples. *The British Journal of Medical Psychology*, *63* (Pt 4)(Pt 4), 369-377.
- Cook, E. H., Jr, Stein, M. A., Krasowski, M. D., Cox, N. J., Olkon, D. M., Kieffer, J. E., et al. (1995).** Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *American Journal of Human Genetics*, *56*(4), 993-998.
- Dahlquist, G., & Mustonen, L. (2000).** Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. swedish childhood diabetes study group. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, *89*(10), 1231-1237.
- D'Angeli, M. A., Merzon, E., Valbuena, L. F., Tirschwell, D., Paris, C. A., & Mueller, B. A. (2010).** Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: An exploration of the hygiene and overload hypotheses. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *164*(8), 732-738.
- Das, U. N. (2001).** Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *17*(11-12), 953-966.

- Dawson, G. (2013). Dramatic increase in autism prevalence parallels explosion of research into its biology and causes. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 70(1), 9-10.**
- de Jong, C. L., Gardosi, J., Baldwin, C., Francis, A., Dekker, G. A., & van Geijn, H. P. (1998). Fetal weight gain in a serially scanned high-risk population. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 11(1), 39-43.**
- De Sousa Peixoto, R. A., Turban, S., Battle, J. H., Chapman, K. E., Seckl, J. R., & Morton, N. M. (2008). Preadipocyte 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is a keto-reductase and contributes to diet-induced visceral obesity in vivo. *Endocrinology*, 149(4), 1861-1868.**
- Deault, L. C. (2010). A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry and Human Development*, 41(2), 168-192.**
- Dinmezel, S. (2005). The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in antalya, turkey. *Allergy and Asthma Proceedings*, 26(5), 403-409.**
- DiPietro, J. A., Costigan, K. A., & Gurewitsch, E. D. (2005). Maternal psychophysiological change during the second half of gestation. *Biological Psychology*, 69(1), 23-38.**
- Dockerty, J. D., Draper, G., Vincent, T., Rowan, S. D., & Bunch, K. J. (2001). Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in**

relation to childhood cancers. *International Journal of Epidemiology*,
30(6), 1428-1437.

Ekeus, C., Olausson, P. O., & Hjern, A. (2006). Psychiatric morbidity is
related to parental age: A national cohort study. *Psychological
Medicine*, 36(2), 269-276.

Entringer, S., Buss, C., & Wadhwa, P. D. (2010). Prenatal stress and
developmental programming of human health and disease risk:
Concepts and integration of empirical findings. *Current Opinion in
Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 17(6), 507-516.

Entringer, S., & Wadhwa, P. D. (2013). Developmental programming of
obesity and metabolic dysfunction: Role of prenatal stress and stress
biology. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*, 74, 107-120.

Escobar, R., Soutullo, C. A., Hervas, A., Gastaminza, X., Polavieja, P., &
Gilaberte, I. (2005). Worse quality of life for children with newly
diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with
asthmatic and healthy children. *Pediatrics*, 116(3), e364-9.

Eubig, P. A., Aguiar, A., & Schantz, S. L. (2010). Lead and PCBs as risk
factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental
Health Perspectives*, 118(12), 1654-1667.

Fang, F., Hoglund, C. O., Arck, P., Lundholm, C., Langstrom, N.,
Lichtenstein, P., et al. (2011). Maternal bereavement and childhood
asthma-analyses in two large samples of swedish children. *PloS One*,
6(11), e27202.

- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Mick, E., Murray, K., Petty, C., et al. (2006). Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: Are late onset and subthreshold diagnoses valid? *The American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1720-9; quiz 1859.
- Faraone, S. V., & Doyle, A. E. (2001). The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 10(2), 299-316, viii-ix.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: Is it an american condition? *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 2(2), 104-113.
- Fasmer, O. B., Riise, T., Eagan, T. M., Lund, A., Dilsaver, S. C., Hundal, O., et al. (2011). Comorbidity of asthma with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 15(7), 564-571.
- Fearon, R. M., & Belsky, J. (2004). Attachment and attention: Protection in relation to gender and cumulative social-contextual adversity. *Child Development*, 75(6), 1677-1693.

Feero, W. G., Guttmacher, A. E., & Collins, F. S. (2010). Genomic medicine-- an updated primer. *The New England Journal of Medicine*, 362(21), 2001-2011.

Fekete, T., Beacher, F. D., Cha, J., Rubin, D., & Mujica-Parodi, L. R. (2013). Small-world network properties in prefrontal cortex correlate with predictors of psychopathology risk in young children: A NIRS study. *NeuroImage*,

Ficks, C. A., & Waldman, I. D. (2009). Gene-environment interactions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, 11(5), 387-392.

Figueroa, R. (2010). Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics : JDBP*, 31(8), 641-648.

Fonagy, I. (1999). The process of remembering: Recovery and discovery. *The International Journal of Psycho-Analysis*, 80 (Pt 5)(Pt 5), 961-978.

Fonagy, P. (2010). Psychotherapy research: Do we know what works for whom? *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 197(2), 83-85.

Fonagy, P., Gergely, G., & Target, M. (2007). The parent-infant dyad and the construction of the subjective self. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 48(3-4), 288-328.

Fonagy, P., & Target, M. (2006). The mentalization-focused approach to self pathology. *Journal of Personality Disorders*, 20(6), 544-576.

- Froehlich, T. E., Anixt, J. S., Loe, I. M., Chirdkiatgumchai, V., Kuan, L., & Gilman, R. C. (2011). Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, 13(5), 333-344.
- Gabis, L., Raz, R., & Kesner-Baruch, Y. (2010). Paternal age in autism spectrum disorders and ADHD. *Pediatric Neurology*, 43(4), 300-302.
- Gelfand, K., Geffken, G., Lewin, A., Heidgerken, A., Grove, M. J., Malasanos, T., et al. (2004). An initial evaluation of the design of pediatric psychology consultation service with children with diabetes. *Journal of Child Health Care : For Professionals Working with Children in the Hospital and Community*, 8(2), 113-123.
- Gerra, G., Leonardi, C., Cortese, E., Zaimovic, A., Dell'agnello, G., Manfredini, M., et al. (2007). Homovanillic acid (HVA) plasma levels inversely correlate with attention deficit-hyperactivity and childhood neglect measures in addicted patients. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 114(12), 1637-1647.
- Ghanizadeh, A., Abotorabi-Zarchi, M., Mohammadi, M. R., & Firoozabadi, A. (2012). Birth order and sibling gender ratio of a clinical sample of children and adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Iranian Journal of Psychiatry*, 7(3), 109-113.
- Giovangrandi, Y., Sauvanet, E., Magnin, G., & Soutoul, J. H. (1983). Importance and significance of the determination of pH in the diagnosis of fetal distress during labor and delivery. [Interet et signification de la mesure du pH dans le diagnostic de la souffrance

foetale au cours du travail et a la naissance] *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction*, 12(7), 741-745.

Glaser, D. (2000). Child abuse and neglect and the brain--a review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 41(1), 97-116.

Glasson, E. J., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., & Hallmayer, J. F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Archives of General Psychiatry*, 61(6), 618-627.

Gnanalingham, M. G., Mostyn, A., Symonds, M. E., & Stephenson, T. (2005). Ontogeny and nutritional programming of adiposity in sheep: Potential role of glucocorticoid action and uncoupling protein-2. *American Journal of Physiology.Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(5), R1407-15.

Goldberg, S., Israeli, E., Schwartz, S., Shochat, T., Izbicki, G., Toker-Maimon, O., et al. (2007). Asthma prevalence, family size, and birth order. *Chest*, 131(6), 1747-1752.

GOLDSTEIN, M., ANAGOSTE, B., LAUBER, E., & MCKEREGHAM, M. R. (1964). Inhibition of dopamine-beta-hydroxylase by disulfiram. *Life Sciences*, 3, 763-767.

Gomez-Gomez, M., Danglot-Banck, C., Garcia-de la Torre, G. S., Antonio-Ocampo, A., Fajardo-Gutierrez, A., Sanchez-Garcia, M. L., et al. (2004). Mortality risk factors in the child of a toxemic mother. [Factores de

riesgo de mortalidad en el hijo de madre toxemica] *Gaceta Medica De Mexico*, 140(1), 33-45.

Griffiths, A. J. F. (2002). *Genética* (3ª ed.). Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España.

Grizenko, N., Fortier, M. E., Zadorozny, C., Thakur, G., Schmitz, N., Duval, R., et al. (2012a). Maternal stress during pregnancy, ADHD symptomatology in children and genotype: Gene-environment interaction. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal De l'Academie Canadienne De Psychiatrie De l'Enfant Et De l'Adolescent*, 21(1), 9-15.

Grizenko, N., Fortier, M. E., Zadorozny, C., Thakur, G., Schmitz, N., Duval, R., et al. (2012b). Maternal stress during pregnancy, ADHD symptomatology in children and genotype: Gene-environment interaction. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal De l'Academie Canadienne De Psychiatrie De l'Enfant Et De l'Adolescent*, 21(1), 9-15.

Grizenko, N., Shayan, Y. R., Polotskaia, A., Ter-Stepanian, M., & Joober, R. (2008). Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 33(1), 10-16.

Grulich, A. E., & Vajdic, C. M. (2005). The epidemiology of non-hodgkin lymphoma. *Pathology*, 37(6), 409-419.

- Haidar, Y. M., & Cosman, B. C. (2011). Obesity epidemiology. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 24(4), 205-210.
- Haukka, J. K., Suvisaari, J., & Lonnqvist, J. (2004). Family structure and risk factors for schizophrenia: Case-sibling study. *BMC Psychiatry*, 4, 41.
- Heinrich, J., Richter, K., Magnussen, H., & Wichmann, H. E. (1998). Is the prevalence of atopic diseases in east and west germany already converging? *European Journal of Epidemiology*, 14(3), 239-245.
- Hemminki, K., & Mutanen, P. (2001). Birth order, family size, and the risk of cancer in young and middle-aged adults. *British Journal of Cancer*, 84(11), 1466-1471.
- Hilakivi-Clarke, L., Clarke, R., & Lippman, M. E. (1994). Perinatal factors increase breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*, 31(2-3), 273-284.
- Hughes, P., Turton, P., McGauley, G. A., & Fonagy, P. (2006). Factors that predict infant disorganization in mothers classified as U in pregnancy. *Attachment & Human Development*, 8(2), 113-122.
- Huizink, A. C., Robles de Medina, P. G., Mulder, E. J., Visser, G. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 44(6), 810-818.
- Hyatt, M. A., Budge, H., Walker, D., Stephenson, T., & Symonds, M. E. (2007). Effects of maternal parity and late gestational nutrition on mRNA abundance for growth factors in the liver of postnatal sheep.

American Journal of Physiology.Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 292(5), R1934-42.

Jacobson, S. W., Carr, L. G., Croxford, J., Sokol, R. J., Li, T. K., & Jacobson, J. L. (2006). Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *The Journal of Pediatrics, 148(1), 30-37.*

Johnston, C., & Mash, E. J. (2001). Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Review and recommendations for future research. *Clinical Child and Family Psychology Review, 4(3), 183-207.*

Jones, N. M., Holzman, C. B., Zanella, A. J., Leece, C. M., & Rahbar, M. H. (2006). Assessing mid-trimester salivary cortisol levels across three consecutive days in pregnant women using an at-home collection protocol. *Paediatric and Perinatal Epidemiology, 20(5), 425-437.*

Kaffman, A., & Meaney, M. J. (2007). Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: Clinical and research implications of molecular insights. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 48(3-4), 224-244.*

Kahn, R. S., Khoury, J., Nichols, W. C., & Lanphear, B. P. (2003). Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *The Journal of Pediatrics, 143(1), 104-110.*

- Kalogiannidis, I., Margioulas-Siarkou, C., Petousis, S., Masoura, S., Goutzioulis, A., Traianos, A., et al. (2011).** Parity affects pregnancy outcomes in women 35 and older. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, *38(2)*, 146-149.
- Kaplan, L. A., Evans, L., & Monk, C. (2008).** Effects of mothers' prenatal psychiatric status and postnatal caregiving on infant biobehavioral regulation: Can prenatal programming be modified? *Early Human Development*, *84(4)*, 249-256.
- Karmaus, W., & Botezan, C. (2002).** Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *56(3)*, 209-217.
- Khashan, A. S., Wicks, S., Dalman, C., Henriksen, T. B., Li, J., Mortensen, P. B., et al. (2012).** Prenatal stress and risk of asthma hospitalization in the offspring: A swedish population-based study. *Psychosomatic Medicine*, *74(6)*, 635-641.
- Kim, H. W., Cho, S. C., Kim, B. N., Kim, J. W., Shin, M. S., & Kim, Y. (2009).** Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold attention-deficit hyperactivity disorder in a korean community sample. *Psychiatry Investigation*, *6(4)*, 278-285.
- King, S., Laplante, D., & Joober, R. (2005).** Understanding putative risk factors for schizophrenia: Retrospective and prospective studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *30(5)*, 342-348.

- Kinsley, C. H., & Lambert, K. G. (2006). The maternal brain. *Scientific American*, 294(1), 72-79.
- Kirkbride, J. B., Errazuriz, A., Croudace, T. J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., et al. (2012). Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: A systematic review and meta-analyses. *PloS One*, 7(3), e31660.
- Kivlighan, K. T., DiPietro, J. A., Costigan, K. A., & Laudenslager, M. L. (2008). Diurnal rhythm of cortisol during late pregnancy: Associations with maternal psychological well-being and fetal growth. *Psychoneuroendocrinology*, 33(9), 1225-1235.
- Kleinhaus, K., Harlap, S., Perrin, M., Manor, O., Margalit-Calderon, R., Opler, M., et al. (2013). Prenatal stress and affective disorders in a population birth cohort. *Bipolar Disorders*, 15(1), 92-99.
- Koenig, J. I., Elmer, G. I., Shepard, P. D., Lee, P. R., Mayo, C., Joy, B., et al. (2005). Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: Potential relevance to schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 156(2), 251-261.
- Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., & Mouren, M. C. (2004). Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 158(12), 1113-1115.
- Kooij, J. S., Boonstra, A. M., Vermeulen, S. H., Heister, A. G., Burger, H., Buitelaar, J. K., et al. (2008). Response to methylphenidate in adults

with ADHD is associated with a polymorphism in SLC6A3 (DAT1).
*American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric
Genetics : The Official Publication of the International Society of
Psychiatric Genetics, 147B(2), 201-208.*

Kramer, M. S. (1987). Intrauterine growth and gestational duration
determinants. *Pediatrics, 80(4), 502-511.*

Kreppner, J. M., O'Connor, T. G., Rutter, M., & English and Romanian
Adoptees Study Team. (2001). Can inattention/overactivity be an
institutional deprivation syndrome? *Journal of Abnormal Child
Psychology, 29(6), 513-528.*

Kroon, J. S., Wohlfarth, T. D., Dieleman, J., Sutterland, A. L., Storosum, J.
G., Denys, D., et al. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar
disorder in the general population: A population-based cohort study.
Bipolar Disorders, 15(3), 306-313.

Kupper, T., Haavik, J., Drexler, H., Ramos-Quiroga, J. A., Wermelskirchen,
D., Prutz, C., et al. (2012). The negative impact of attention-
deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and
adolescents. *International Archives of Occupational and
Environmental Health, 85(8), 837-847.*

LaHoste, G. J., Swanson, J. M., Wigal, S. B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., et
al. (1996). Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated
with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry,
1(2), 121-124.*

- Laitinen, T., Polvi, A., Rydman, P., Vendelin, J., Pulkkinen, V., Salmikangas, P., et al. (2004). Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science (New York, N.Y.)*, *304*(5668), 300-304.
- Lambert, K. G. (2012). The parental brain: Transformations and adaptations. *Physiology & Behavior*, *107*(5), 792-800.
- Lambert, K. G., Franssen, C. L., Hampton, J. E., Rzucidlo, A. M., Hyer, M. M., True, M., et al. (2013a). Modeling paternal attentiveness: Distressed pups evoke differential neurobiological and behavioral responses in paternal and nonpaternal mice. *Neuroscience*, *234*, 1-12.
- Lambert, K. G., Franssen, C. L., Hampton, J. E., Rzucidlo, A. M., Hyer, M. M., True, M., et al. (2013b). Modeling paternal attentiveness: Distressed pups evoke differential neurobiological and behavioral responses in paternal and nonpaternal mice. *Neuroscience*, *234*, 1-12.
- Lammi, N., Moltchanova, E., Blomstedt, P., Eriksson, J. G., Taskinen, O., Sarti, C., et al. (2007). The effect of birth order and parental age on the risk of type 1 and 2 diabetes among young adults. *Diabetologia*, *50*(12), 2433-2438.
- Landrigan, P. J., Trasande, L., Thorpe, L. E., Gwynn, C., Lioy, P. J., D'Alton, M. E., et al. (2006). The national children's study: A 21-year prospective study of 100,000 american children. *Pediatrics*, *118*(5), 2173-2186.
- Larfors, G., Hallbook, H., & Simonsson, B. (2012). Parental age, family size, and offspring's risk of childhood and adult acute leukemia. *Cancer*

Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 21(7), 1185-1190.

Lasky-Su, J., Neale, B. M., Franke, B., Anney, R. J., Zhou, K., Maller, J. B., et al. (2008). Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 147B(8), 1345-1354.*

Laucht, M., Skowronek, M. H., Becker, K., Schmidt, M. H., Esser, G., Schulze, T. G., et al. (2007). Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Archives of General Psychiatry, 64(5), 585-590.*

Levy, F., & Farrow, M. (2001). Working memory in ADHD: Prefrontal/parietal connections. *Current Drug Targets, 2(4), 347-352.*

Li, J., Olsen, J., Vestergaard, M., & Obel, C. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring following prenatal maternal bereavement: A nationwide follow-up study in denmark. *European Child & Adolescent Psychiatry, 19(10), 747-753.*

- Li, J., Olsen, J., Vestergaard, M., Obel, C., Baker, J. L., & Sorensen, T. I. (2010). Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. *PloS One*, 5(7), e11896.
- Li, J., Vestergaard, M., Obel, C., Cnattingus, S., Gissler, M., Ahrensberg, J., et al. (2012). Antenatal maternal bereavement and childhood cancer in the offspring: A population-based cohort study in 6 million children. *British Journal of Cancer*, 107(3), 544-548.
- Lindblad, F., & Hjern, A. (2010). ADHD after fetal exposure to maternal smoking. *Nicotine & Tobacco Research : Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 12(4), 408-415.
- Linneberg, A. (2005). Changes in atopy over 25 years: Allergy epidemic has spread to old age. *BMJ.British Medical Journal*, 331(7512), 352.
- Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., et al. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: Review of the current evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1028-1040.
- Linnet, K. M., Wisborg, K., Secher, N. J., Thomsen, P. H., Obel, C., Dalsgaard, S., et al. (2009). Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: A prospective cohort study. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 98(1), 173-179.
- Lowe, A. J. (2013). The hope in redefining atopy. *Clinical and Experimental Allergy*, 43(6), 583-585.

- Macbeth, A. H., & Luine, V. N. (2010).** Changes in anxiety and cognition due to reproductive experience: A review of data from rodent and human mothers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(3), 452-467.
- Makinodan, M., Rosen, K. M., Ito, S., & Corfas, G. (2012).** A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science (New York, N.Y.)*, *337*(6100), 1357-1360.
- Malaspina, D., Corcoran, C., Kleinhaus, K. R., Perrin, M. C., Fennig, S., Nahon, D., et al. (2008).** Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: A cohort prospective study. *BMC Psychiatry*, *8*, 71-244X-8-71.
- Maldonado, E. F., Trianes, M. V., Cortes, A., Moreno, E., & Escobar, M. (2009).** Salivary cortisol response to a psychosocial stressor on children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: Differences between diagnostic subtypes. *The Spanish Journal of Psychology*, *12*(2), 707-714.
- Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV(1995).***
. Barcelona etc.: Masson.
- Marín A.M., Seco F.L., Serrano S.M., Garcia S.A., Gaviria Gomez A.M., Ney I. (2012).** Do firstborn children have an increased risk of ADHD?. *Journal of attentions disorders*. DOI:10.1177/1087054712445066.
- Markham, J. A., & Koenig, J. I. (2011).** Prenatal stress: Role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology*, *214*(1), 89-106.

Martel, M. M., Nikolas, M., Jernigan, K., Friderici, K., Waldman, I., & Nigg, J.

T. (2011). The dopamine receptor D4 gene (DRD4) moderates family environmental effects on ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 39(1), 1-10.

Martinez-Alonso, M., Vilaprinyo, E., Marcos-Gragera, R., & Rue, M. (2010).

Breast cancer incidence and overdiagnosis in catalonia (spain). *Breast Cancer Research : BCR*, 12(4), R58.

Martini, J., Knappe, S., Beesdo-Baum, K., Lieb, R., & Wittchen, H. U. (2010).

Anxiety disorders before birth and self-perceived distress during pregnancy: Associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. *Early Human Development*, 86(5), 305-310.

Masana Marin, A., Lopez Seco, F., Marti Serrano, S., & Acosta Garcia, S.

(2011). Correspondence on "attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and birth order". *Journal of Child Neurology*, 26(3), 395; author reply 395-6.

Matricardi, P. M. (2001). Prevalence of atopy and asthma in eastern versus

western europe: Why the difference? *Annals of Allergy, Asthma, Immunology*, 87(6 Suppl 3), 24-27.

Mauny, F., Grandmottet, M., Lestrade, C., Guitard, J., Crenn, D., Floret, N.,

et al. (2005). Increasing trend of childhood type 1 diabetes in franche-comte (france): Analysis of age and period effects from 1980 to 1998. *European Journal of Epidemiology*, 20(4), 325-329.

- May-Benson, T. A., Koomar, J. A., & Teasdale, A. (2009). Incidence of pre-, peri-, and post-natal birth and developmental problems of children with sensory processing disorder and children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3, 31.
- Maynadie, M., Girodon, F., Manivet-Janoray, I., Mounier, M., Mugneret, F., Bailly, F., et al. (2011). Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: Data from the specialized registry of hematologic malignancies of cote d'or (burgundy, france). *Haematologica*, 96(1), 55-61.
- Maziak, W. (2005). The asthma epidemic and our artificial habitats. *BMC Pulmonary Medicine*, 5, 5.
- McLaughlin, K. A., Fox, N. A., Zeanah, C. H., Sheridan, M. A., Marshall, P., & Nelson, C. A. (2010). Delayed maturation in brain electrical activity partially explains the association between early environmental deprivation and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 68(4), 329-336.
- McMahon, C. A., Boivin, J., Gibson, F. L., Hammarberg, K., Wynter, K., Saunders, D., et al. (2011). Age at first birth, mode of conception and psychological wellbeing in pregnancy: Findings from the parental age and transition to parenthood australia (PATPA) study. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 26(6), 1389-1398.
- Melen, E., Bruce, S., Doekes, G., Kabesch, M., Laitinen, T., Lauener, R., et al. (2005). Haplotypes of G protein-coupled receptor 154 are associated

with childhood allergy and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(10), 1089-1095.

Merz, E. C., & McCall, R. B. (2010). Behavior problems in children adopted from psychosocially depriving institutions. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 38(4), 459-470.

Millichap, J. G., Yee, M. M., & Davidson, S. I. (2006). Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Neurology*, 34(3), 200-203.

Mindru, D. E., & Moraru, E. (2012). Risk factors and their implications in the epidemiology of pediatric obesity. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi*, 116(3), 739-745.

Montejano, L., Sasane, R., Hodgkins, P., Russo, L., & Huse, D. (2011). Adult ADHD: Prevalence of diagnosis in a US population with employer health insurance. *Current Medical Research and Opinion*, 27 Suppl 2, 5-11.

Mortensen, P. B. (2003). Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in denmark. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1209-1215.

Neigh, G. N., Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2009). The neurobiological toll of child abuse and neglect. *Trauma, Violence & Abuse*, 10(4), 389-410.

Nicolescu, R., Petcu, C., Cordeanu, A., Fabritius, K., Schlumpf, M., Krebs, R., et al. (2010). Environmental exposure to lead, but not other

neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in romanian children: Performance and questionnaire data. *Environmental Research*, 110(5), 476-483.

Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(9), 863-873.

Nomura, Y., Marks, D. J., & Halperin, J. M. (2010). Prenatal exposure to maternal and paternal smoking on attention deficit hyperactivity disorders symptoms and diagnosis in offspring. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(9), 672-678.

Norbeck, J. S., & Anderson, N. J. (1989). Life stress, social support, and anxiety in mid- and late-pregnancy among low income women. *Research in Nursing & Health*, 12(5), 281-287.

Nulman, I., Rovet, J., Stewart, D. E., Wolpin, J., Pace-Asciak, P., Shuhaiber, S., et al. (2002). Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: A prospective, controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1889-1895.

Oberlander, T. F., Reebye, P., Misri, S., Papsdorf, M., Kim, J., & Grunau, R. E. (2007). Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(1), 22-29.

- O'Connor, E., Bureau, J. F., McCartney, K., & Lyons-Ruth, K. (2011). Risks and outcomes associated with Disorganized/Controlling patterns of attachment at age three in the NICHD study of early child care and youth development. *Infant Mental Health Journal*, 32(4), 450-472.
- Ogbuanu, I. U., Karmaus, W. J., Zhang, H., Sabo-Attwood, T., Ewart, S., Roberts, G., et al. (2010). Birth order modifies the effect of IL13 gene polymorphisms on serum IgE at age 10 and skin prick test at ages 4, 10 and 18: A prospective birth cohort study. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 6(1), 6.
- Okkels, N., Vernal, D. L., Jensen, S. O., McGrath, J. J., & Nielsen, R. E. (2013). Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(1), 62-68.
- Olivé, J. M., & Masana Marín, L. (1988). *Neurología*. Barcelona: Salvat.
- Organització Mundial de la Salut, López Ibor, J. J., & Organització Mundial de la Salut. (1994). *CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento* (Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades ed.). Madrid: Meditor.
- Otero, G. A., Pliego-Rivero, F. B., Contreras, G., Ricardo, J., & Fernandez, T. (2004). Iron supplementation brings up a lacking P300 in iron deficient children. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2259-2266.

- Parner, E. T., Baron-Cohen, S., Lauritsen, M. B., Jorgensen, M., Schieve, L. A., Yeargin-Allsopp, M., et al. (2012).** Parental age and autism spectrum disorders. *Annals of Epidemiology*, 22(3), 143-150.
- Pasco Fearon, R. M., & Belsky, J. (2011).** Infant-mother attachment and the growth of externalizing problems across the primary-school years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 52(7), 782-791.
- Pasker-de Jong, P. C., Zielhuis, G. A., van Gelder, M. M., Pellegrino, A., Gabreels, F. J., & Eskes, T. K. (2010).** Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(9), 1080-1086.
- Paternain, L., de la Garza, A. L., Batlle, M. A., Milagro, F. I., Martinez, J. A., & Campion, J. (2013).** Prenatal stress increases the obesogenic effects of a high-fat-sucrose diet in adult rats in a sex-specific manner. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 16(2), 220-232.
- Pedros Rosello, A., Tomas Perez, A., Leal Cercos, C., & Aguilar Garcia-Iturraspe, C. (2002).** Influence of behaviour, attitudes and childrearing on the development of the child in mothers with postpartum depression. [Influencia de la conducta, las actitudes y el estilo de crianza sobre el desarrollo del niño en madres con depresión postparto] *Actas Espanolas De Psiquiatria*, 30(5), 292-300.

- Pinto, C., Turton, P., Hughes, P., White, S., & Gillberg, C. (2006). ADHD and infant disorganized attachment: A prospective study of children next-born after stillbirth. *Journal of Attention Disorders, 10*(1), 83-91.
- Pitkaniemi, J., Onkamo, P., Tuomilehto, J., & Arjas, E. (2004). Increasing incidence of type 1 diabetes--role for genes? *BMC Genetics, 5*, 5.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *The American Journal of Psychiatry, 164*(6), 942-948.
- Pramauro, E. (1990). *Los pesticidas y el medio ambiente*. Valencia: Universitat. Servei de Publicacions.
- Ptacek, R., Kuzelova, H., & Stefano, G. B. (2011). Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 17*(9), RA215-20.
- Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Mouren, M. C., Verpillat, P., Ades, J., & Gorwood, P. (2005). Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics, 15*(1), 53-59.
- Qian, Q., Wang, Y., Li, J., Yang, L., Wang, B., Zhou, R., et al. (2007). Evaluation of potential gene-gene interactions for attention deficit hyperactivity disorder in the han chinese population. *American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric Genetics : The*

***Official Publication of the International Society of Psychiatric
Genetics, 144B(2), 200-206.***

Ramos-Quiroga, J. A., Chalita, P. J., Vidal, R., Bosch, R., Palomar, G., Prats, L., et al. (2012). Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. [Diagnostico y tratamiento del trastorno por deficit de atencion/hiperactividad en adultos] *Revista De Neurologia, 54 Suppl 1, S105-15.*

Rasheed, F. N. (1993). Parity, birthweight, and cortisol. *Lancet, 341(8848), 828.*

Rauh, V. A., Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., et al. (2006). Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics, 118(6), e1845-59.*

Ray, G. T., Croen, L. A., & Habel, L. A. (2009). Mothers of children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: Health conditions and medical care utilization in periods before and after birth of the child. *Medical Care, 47(1), 105-114.*

Ren, A., Zhang, H., Xie, Z., Ma, X., Ji, W., He, D. Z., et al. (2012). Regulation of hippocampus-dependent memory by the zinc finger protein Zbtb20 in mature CA1 neurons. *The Journal of Physiology, 590(Pt 19), 4917-4932.*

Reynolds, S., Lane, S. J., & Gennings, C. (2010). The moderating role of sensory overresponsivity in HPA activity: A pilot study with children diagnosed with ADHD. *Journal of Attention Disorders, 13*(5), 468-478.

Richards, L. M. (2012). It is time for a more integrated bio-psycho-social approach to ADHD. *Clinical Child Psychology and Psychiatry,*

Rima, B. N., Bardi, M., Friedenber, J. M., Christon, L. M., Karelina, K. E., Lambert, K. G., et al. (2009). Reproductive experience and the response of female sprague-dawley rats to fear and stress. *Comparative Medicine, 59*(5), 437-443.

Rodriguez-Hernandez, H., Simental-Mendia, L. E., Rodriguez-Ramirez, G., & Reyes-Romero, M. A. (2013). Obesity and inflammation: Epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *International Journal of Endocrinology, 2013,* 678159.

Roizen, N. J., Blondis, T. A., Irwin, M., Rubinoff, A., Kieffer, J., & Stein, M. A. (1996). Psychiatric and developmental disorders in families of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 150*(2), 203-208.

Rommelse, N. N., Franke, B., Geurts, H. M., Hartman, C. A., & Buitelaar, J. K. (2010). Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry, 19*(3), 281-295.

- Ronald, A., Pennell, C. E., & Whitehouse, A. J. (2010). Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Frontiers in Psychology, 1*, 223.
- Roskam, I., Stievenart, M., Tessier, R., Muntean, A., Escobar, M. J., Santelices, M. P., et al. (2013). Another way of thinking about ADHD: The predictive role of early attachment deprivation in adolescents' level of symptoms. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*,
- Roth, N., Beyreiss, J., Schlenzka, K., & Beyer, H. (1991). Coincidence of attention deficit disorder and atopic disorders in children: Empirical findings and hypothetical background. *Journal of Abnormal Child Psychology, 19*(1), 1-13.
- Rucklidge, J. J., Brown, D. L., Crawford, S., & Kaplan, B. J. (2006). Retrospective reports of childhood trauma in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders, 9*(4), 631-641.
- Rutter, M., & Sonuga-Barke, E. J. (2010). X. conclusions: Overview of findings from the era study, inferences, and research implications. *Monographs of the Society for Research in Child Development, 75*(1), 212-229.
- Rutter, M. L., Kreppner, J. M., O'Connor, T. G., & English and Romanian Adoptees (ERA) study team. (2001). Specificity and heterogeneity in children's responses to profound institutional privation. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 179*, 97-103.

- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Tolbert, P. E., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2010). Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *American Journal of Epidemiology*, 171(5), 593-601.
- Sanderson, M., Daling, J. R., Doody, D. R., & Malone, K. E. (2006). Perinatal factors and mortality from breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15(10), 1984-1987.
- Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Gennarelli, M. (2012). Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(10), 1003-1019.e20.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27.
- Schwaiger, F. W., & Epplen, J. T. (1994). On the nomenclature and evolutionary persistence of dinucleotide repeats. *American Journal of Human Genetics*, 54(5), 918-920.
- Shah, A., & Coleman, M. P. (2007). Increasing incidence of childhood leukaemia: A controversy re-examined. *British Journal of Cancer*, 97(7), 1009-1012.

- Shah, P. E., Fonagy, P., & Strathearn, L. (2010). Is attachment transmitted across generations? the plot thickens. *Clinical Child Psychology and Psychiatry, 15*(3), 329-345.
- Sharma, M., Celver, J., Octeau, J. C., & Kovoov, A. (2013). Plasma membrane compartmentalization of D2 dopamine receptors. *The Journal of Biological Chemistry, 288*(18), 12554-12568.
- Sharp, C., Pane, H., Ha, C., Venta, A., Patel, A. B., Sturek, J., et al. (2011). Theory of mind and emotion regulation difficulties in adolescents with borderline traits. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 50*(6), 563-573.e1.
- Shaw, P., Gilliam, M., Malek, M., Rodriguez, N., Greenstein, D., Clasen, L., et al. (2012). Parental age effects on cortical morphology in offspring. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991), 22*(6), 1256-1262.
- Siervo, M., Horta, B. L., Stephan, B. C., Victora, C. G., & Wells, J. C. (2010). First-borns carry a higher metabolic risk in early adulthood: Evidence from a prospective cohort study. *PloS One, 5*(11), e13907.
- Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 194*(3), 204-211.
- Simonoff, E. (2012). Autism spectrum disorder: Prevalence and cause may be bound together. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 201*, 88-89.

- Skrablin, S., Maurac, I., Banovic, V., & Bosnjak-Nadj, K. (2008). Perinatal factors associated with the neurologic impairment of children born preterm. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 102(1), 12-18.**
- Slade, A., Sadler, L., De Dios-Kenn, C., Webb, D., Currier-Ezepchick, J., & Mayes, L. (2005). Minding the baby a reflective parenting program. *The Psychoanalytic Study of the Child*, 60, 74-100.**
- Smith, M. (1986). Genetics of human alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Advances in Human Genetics*, 15, 249-290.**
- Sonuga-Barke, E. J., & Rubia, K. (2008). Inattentive/overactive children with histories of profound institutional deprivation compared with standard ADHD cases: A brief report. *Child: Care, Health and Development*, 34(5), 596-602.**
- Steinau, S. (2013). Diagnostic criteria in attention deficit hyperactivity disorder - changes in DSM 5. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 49.**
- Stene, L. C., Magnus, P., Lie, R. T., Sovik, O., & Joner, G. (2001). Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: Population based cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 323(7309), 369.**
- Stevens, S. E., Sonuga-Barke, E. J., Kreppner, J. M., Beckett, C., Castle, J., Colvert, E., et al. (2008). Inattention/overactivity following early severe**

institutional deprivation: Presentation and associations in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(3), 385-398.

Stevenson, J., Sonuga-Barke, E., McCann, D., Grimshaw, K., Parker, K. M., Rose-Zerilli, M. J., et al. (2010). The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 167(9), 1108-1115.

Subbarao, P., Mandhane, P. J., & Sears, M. R. (2009). Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne*, 181(9), E181-90.

Sultesz, M., Katona, G., Hirschberg, A., & Galffy, G. (2010). Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in budapest. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74(5), 503-509.

Sumnik, Z., Drevinek, P., Lanska, V., Malcova, H., Vavrinec, J., & Cinek, O. (2004). Higher maternal age at delivery, and lower birth orders are associated with increased risk of childhood type 1 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 112(6), 294-297.

Sunyer, J., Basagana, X., Gonzalez, J. R., Julvez, J., Guerra, S., Bustamante, M., et al. (2010). Early life environment, neurodevelopment and the interrelation with atopy. *Environmental Research*, 110(7), 733-738.

- Sutterland, A. L., Dieleman, J., Storosum, J. G., Voordouw, B. A., Kroon, J., Veldhuis, J., et al. (2013). Annual incidence rate of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in a longitudinal population-based cohort study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*,
- Talge, N. M., Neal, C., Glover, V., & Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: How and why? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 48(3-4), 245-261.
- Tatsuta, N., Nakai, K., Murata, K., Suzuki, K., Iwai-Shimada, M., Yaginuma-Sakurai, K., et al. (2012). Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for child behavior problems. *Environmental Research*, 114, 47-52.
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., & Navalta, C. P. (2002). Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *The Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 397-426, vii-viii.
- Terracini, B. (2009). Current statistics and public health action: The case of incident rates of childhood cancer. [Statistiche correnti e azione di salute pubblica: il caso dei tumori infantili] *Epidemiologia e Prevenzione*, 33(4-5), 131-133.
- Thapar, A., Langley, K., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2007). Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*, 37(12), 1681-1692.

- Thapar, A., Rice, F., Hay, D., Boivin, J., Langley, K., van den Bree, M., et al. (2009). Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a novel design. *Biological Psychiatry*, *66*(8), 722-727.
- Thomas, W., Birgit, R., Edith, S., & Austrian Diabetes Incidence Study Group. (2008). Changing geographical distribution of diabetes mellitus type 1 incidence in austrian children 1989--2005. *European Journal of Epidemiology*, *23*(3), 213-218.
- Thorell, L. B., Rydell, A. M., & Bohlin, G. (2012). Parent-child attachment and executive functioning in relation to ADHD symptoms in middle childhood. *Attachment & Human Development*, *14*(5), 517-532.
- Tilyard, M. W., Williams, S., Seddon, R. J., Oakley, M. E., & Murdoch, J. C. (1989). Is outcome for low risk obstetric patients influenced by parity and intervention? *The New Zealand Medical Journal*, *102*(877), 523-526.
- Tu, M. T., Lupien, S. J., & Walker, C. D. (2006). Diurnal salivary cortisol levels in postpartum mothers as a function of infant feeding choice and parity. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(7), 812-824.
- Tully, E. C., Iacono, W. G., & McGue, M. (2008). An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(9), 1148-1154.

- Turner, T., Pihur, V., & Chakravarti, A. (2011). Quantifying and modeling birth order effects in autism. *PloS One*, 6(10), e26418.
- Ulijaszek, S. J. (1998). Immunology and growth faltering of anga children, papua new guinea: Preliminary work. *American Journal of Physical Anthropology*, 106(4), 515-520.
- Upchurch, S. (2010). Temporal changes in UK birth order and the prevalence of atopy. *Allergy*, 65(8), 1039-1041.
- Virk, J., Li, J., Vestergaard, M., Obel, C., Lu, M., & Olsen, J. (2010). Early life disease programming during the preconception and prenatal period: Making the link between stressful life events and type-1 diabetes. *PloS One*, 5(7), e11523.
- Vleugels, M. P., Eling, W. M., Rolland, R., & de Graaf, R. (1986). Cortisol levels in human pregnancy in relation to parity and age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155(1), 118-121.
- Von Behren, J., Spector, L. G., Mueller, B. A., Carozza, S. E., Chow, E. J., Fox, E. E., et al. (2011). Birth order and risk of childhood cancer: A pooled analysis from five US states. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 128(11), 2709-2716.
- von Hertzen, L. (2006). Growing disparities in atopy between the finns and the russians: A comparison of 2 generations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(1), 151-157.
- von Hertzen, L. C. (2002). Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: Possible implications for the

- development of asthma and atopy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(6), 923-928.
- Wan, M. W., & Green, J. (2009). The impact of maternal psychopathology on child-mother attachment. *Archives of Women's Mental Health*, 12(3), 123-134.
- Wang, H., Sekine, M., Chen, X., Kanayama, H., Yamagami, T., & Kagamimori, S. (2007). Sib-size, birth order and risk of overweight in junior high school students in japan: Results of the toyama birth cohort study. *Preventive Medicine*, 44(1), 45-51.
- Wangel, A. M., Molin, J., Ostman, M., & Jernstrom, H. (2011). Emergency cesarean sections can be predicted by markers for stress, worry and sleep disturbances in first-time mothers. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*, 90(3), 238-244.
- Weber, D. A., & Reynolds, C. R. (2004). Clinical perspectives on neurobiological effects of psychological trauma. *Neuropsychology Review*, 14(2), 115-129.
- Wegienka, G., Havstad, S., Shue, L., Zoratti, E., Ownby, D. R., & Johnson, C. C. (2008). Birth order and cord immunoglobulin E: Results using a high-sensitivity immunoglobulin E protocol. *International Archives of Allergy and Immunology*, 145(4), 305-312.
- Wen, H. J., Wang, Y. J., Lin, Y. C., Chang, C. C., Shieh, C. C., Lung, F. W., et al. (2011). Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal

mentality during pregnancy. *Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 22(7), 695-703.

Whorwood, C. B., Firth, K. M., Budge, H., & Symonds, M. E. (2001). Maternal undernutrition during early to midgestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin ii receptor in neonatal sheep. *Endocrinology*, 142(7), 2854-2864.

Wilkinson, P. W., Parkin, J. M., Pearlson, J., Philips, P. R., & Sykes, P. (1977). Obesity in childhood: A community study in newcastle upon tyne. *Lancet*, 1(8007), 350-352.

Wright, R. J. (2007). Prenatal maternal stress and early caregiving experiences: Implications for childhood asthma risk. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21 Suppl 3, 8-14.

Wright, R. J., & Enlow, M. B. (2008). Maternal stress and perinatal programming in the expression of atopy. *Expert Review of Clinical Immunology*, 4(5), 535-538.

Wu, H., Romieu, I., Sienra-Monge, J. J., del Rio-Navarro, B. E., Burdett, L., Yuenger, J., et al. (2008). Lack of association between genetic variation in G-protein-coupled receptor for asthma susceptibility and childhood asthma and atopy. *Genes and Immunity*, 9(3), 224-230.

Xu, Y. L., Gall, C. M., Jackson, V. R., Civelli, O., & Reinscheid, R. K. (2007). Distribution of neuropeptide S receptor mRNA and neurochemical

characteristics of neuropeptide S-expressing neurons in the rat brain.

The Journal of Comparative Neurology, 500(1), 84-102.

Xue, F., Colditz, G. A., Willett, W. C., Rosner, B. A., & Michels, K. B. (2007).

**Parental age at delivery and incidence of breast cancer: A
prospective cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment,*
*104(3), 331-340.***

Yali, A. M., & Lobel, M. (1999). Coping and distress in pregnancy: An

**investigation of medically high risk women. *Journal of*
*Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology, 20(1), 39-52.***

Zahorodny, W., Shenouda, J., Howell, S., Scotto Rosato, N., Peng, B., &

**Mehta, U. (2012). Increasing autism prevalence in metropolitan new
jersey. *Autism : The International Journal of Research and Practice,***

7. ANNEXOS

7.1 Article 1

Correspondence

Correspondence on "Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Birth Order"

Journal of Child Neurology
000(00) 1
© The Author(s) 2011
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
http://jcn.sagepub.com



DOI: 10.1177/0883073810397546

Berger and Felsenthal-Berger¹ found no influence of birth order in a sample of 598 children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). We analyzed 98 families with one or more children who participated in ADHD treatment in our program. First, we studied 100 ADHD cases using the same methods as used in the study by Berger and Felsenthal-Berger,¹ and we obtained the same negative result. Secondly, to exclude other moderator variables, we selected individuals with and without ADHD who were identified in nuclear families with more than one son. In addition, the individuals were members of equal fraternal sex, between the ages of 6 and 18 years (to exclude possible nonidentified ADHD prior or posterior to our pertinence service) and both parents were between the ages of 19 and 35 years at the time of their son's birth. A total of 32 individuals met these criteria, and we used a binomial test to analyze the association between the first-born child and ADHD risk. We did not find any relationship between the first-born child and ADHD. Despite the small sample size, our result was congruent with the study by Berger and Felsenthal-Berger.¹ It would be prudent, however, to examine this phenomenon in

different populations with different risk factor profiles prior to reaching a final conclusion.

Adela Masana Marín
Pere Mata Hospital, Reus, Spain
Fernado López Seco
Pere Mata Hospital, Reus, Spain
Susana Martí Serrano
Pere Mata Hospital, Reus, Spain
Silvia Acosta García
Pere Mata Hospital, Reus, Spain

Acknowledgments

This work was completed at the Child and Adolescent Mental Health Center in Tarragona, Spain, and at the Pere Mata Group, IISPV, in Reus, Spain


Reference

1. Berger I, Felsenthal-Berger N. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and birth order. *J Child Neurol.* 2009;24:692-696.

7.2. Article 2

Articles

Do Firstborn Children Have an Increased Risk of ADHD?

Journal of Attention Disorders
XX(X) 1-4
© 2012 SAGE Publications
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1087054712445066
http://jad.sagepub.com


Adela Masana Marín¹, Fernando Lopez Seco¹, Susana Martí Serrano¹,
Silvia Acosta García¹, Ana Milena Gaviria Gómez¹, and Inti Ney¹

Abstract

Objective: Although previous reports have found no birth-order influence on ADHD risk, the authors hypothesize that being the firstborn is a risk factor for developing ADHD. **Method:** They selected all of the currently treated ADHD outpatients ($n = 748$) from our database. Families with adopted sons, nonnuclear families, and families with only one child and with sons (affected or unaffected) younger than 6 or older than 18 years were excluded. A total of 181 families with 213 ADHD sons met the inclusion criteria. We used all siblings without a clinical diagnosis of ADHD and who had no contact with our service as our unaffected controls ($n = 173$). **Results:** The bivariate analysis showed that ADHD was associated with birth order and that firstborn children had nearly twice the ADHD risk of children with other birth orders. **Conclusion:** birth order can be an ADHD risk factor in clinical samples. (*J. of Att. Dis.* 2012; XX(X) 1-XX)

Keywords

Attention deficit disorder, ADHD, epidemiology, family risk factors, firstborn children

In recent years, there has been growing interest in explaining why some authors have found increased risk for certain recognized immune-mediated diseases, including asthma (Bernsen, de Jongste, & van der Wouden, 2003; Zekveld et al., 2006), type 1 diabetes mellitus (Cardwell, Carson, & Patterson, 2005), atopy (Bernsen et al., 2003; Karmaus & Botezan, 2002), and some cancers (Hemminki & Mutanen, 2001; Sanderson, Daling, Doody, & Malone, 2006) in firstborn children. The following common features of these diseases are important: They are immune mediated, they have been hypothesized to have a basis in early developmental damage, and (most importantly) their increasing worldwide prevalence over the past decade has not been explained to date (Becker, 2007; Mauny et al., 2005; Nystad, Magnus, & Gulsvik, 1998; Sultesz, Katona, Hirschberg, & Gaffy, 2010). Immune programming hypotheses (Ogbuanu et al., 2010) and hygienic hypotheses have been proposed to explain the increase in these diseases, but the results have differed (Becker, 2007). An increased risk in the firstborn has also been described for some psychiatric disorders, such as autism (Gardener, Spiegelman, & Buka, 2009; Glasson et al., 2004) and schizophrenia (Haukka, Suvisaari, & Lonnqvist, 2004). Currently, however, no hypotheses to explain these findings have been proposed. Recently, Berger published a study showing that birth order does not affect ADHD risk (Berger & Felsenthal-Berger, 2009), and our group replicated this finding in a preliminary study that found an increased, but

not statistically significant, prevalence of ADHD in the firstborn child (Masana Marín, Lopez Seco, Martí Serrano, & Acosta Garcia, 2011).

ADHD is the most frequently diagnosed infantile neurodevelopmental disorder. Despite increasing ADHD diagnoses, the prevalence is attributed to different diagnostic criteria in some countries (Montejano, Sasane, Hodgkins, Russo, & Huse, 2011). In some cases, ADHD is comorbid with autism (Rommelse, Franke, Geurts, Hartman, & Buitelaar, 2010), and comorbidity with asthma (Fasmer et al., 2011), type 1 diabetes mellitus (Gelfand et al., 2004), and atopy (Roth, Beyreiss, Schlenzka, & Beyer, 1991) has also been described. These findings suggest common pathways and/or common risk factors for these diseases (Becker, 2007; Brookes et al., 2006; Ficks & Waldman, 2009; Lasky-Su et al., 2008). Although previous reports have found no birth-order influence on ADHD risk, we hypothesize that being the firstborn is a risk factor for developing ADHD. Our objective was to compare the prevalence of ADHD diagnoses in firstborns

¹Child and Adolescent Mental Health Centers, Pere Mata Group, IISP, Universitat Rovira i Virgili, Spain

Corresponding Author:

Adela Masana Marín, Carretera de l'Institut Pere Mata s. n. 43206, Reus, Tarragona, Spain
Email: masanaa@peremata.com

Table 1. Demographic Variables of ADHD Cases and Unaffected Children

Numeric variables	Unaffected (n = 173)	ADHD (n = 213)	Mann-Whitney U	
	M (SD)	M (SD)	Z	p
Age	10.5 (3.5)	11.3 (2.4)	-2.9	.003
Maternal age ^a	29.5 (4.5)	28.9 (4.3)	-1.2	.241
Paternal age ^a	32.8 (4.8)	31.8 (5.0)	-1.9	.052
			χ^2 ^b	
Categorical variables	%	%	p	
Men	50.6	78.4	<.001	
Women	49.4	21.6	<.001	

^aAt the time of childbirth.
^bPearson chi-square.

with that of other birth-order positions while controlling for confounding factors, such as sex and parental age.

We selected all of the currently treated ADHD outpatients with a stable diagnosis for a minimum of 6 months ($n = 748$) from our database. Proband information, such as ADHD diagnosis, birth date, sex, birth order, maternal and paternal birth date, nuclear or stepfamily, biological or adopted, and number of siblings, were collected from the clinical records. Sibling data, such as psychiatric diagnoses, birth date, sex and birth order, were also collected from the clinical records. In addition, we included information on family features, such as maternal and paternal birth date, nuclear or stepfamilies, biological or adopted children, and number of siblings. Families with adopted sons, nonnuclear families, and families with only one child were excluded. To minimize the influence of individuals outside of our diagnostic range, families with sons (affected or unaffected) younger than 6 or older than 18 years old were also excluded. A total of 181 families met the inclusion criteria. We used all siblings without a clinical diagnosis of ADHD and who had no contact with our service as our unaffected controls. In total, 213 cases and 173 controls were identified. The present study was approved by the local ethics committee and was performed in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The demographic variables of ADHD and unaffected children are described in Table 1.

The bivariate analysis showed that ADHD was associated with birth order (Table 2; $p = .013$). We then measured the degree of association by two binary logistic regression models: Model I did not adjust for confounding variables, and Model II adjusted for sex. The first model showed that the firstborn son had a 0.89 major risk of ADHD compared with children of other birth orders (Table 3, Model I). The firstborn child's risk for ADHD was 0.77 and 2.1 times greater than the risks for the second and third born, respectively. Birth orders with frequencies less than 2 were not included in the analysis. The second model, which included confounding

Table 2. ADHD Frequencies According to Birth Order

	Unaffected (n = 173)	ADHD (n = 213)	df ^a	χ^2 ^b
	Frequency (%)	%		
First	37.6	53.5	4	12.72
Second	52.0	41.3		
Third	9.2	4.2		
Fourth	1.2	0.5		
Fifth	0	0.5		

^aDegrees of freedom.
^bPearson chi-square.
^c $p = .013$.

Table 3. Logistic Regression Models Used To Assess the Association Between ADHD Diagnoses and Birth Order While Adjusting for Sex

	Model I			Model II ^a			R^2 ^b
	OR	CI	p	OR	CI	p	
Firstborn vs. other	1.89	[1.26, 2.85]	.002	1.90	[1.24, 2.91]	.003	.140
Firstborn vs. second	1.77	[1.16, 2.71]	<.001	1.78	[1.14, 2.77]	.01	.031
Firstborn vs. third	3.1	[1.3, 7.4]	.01	3.31	[1.32, 8.29]	.01	.138

Note: OR = odds ratio; CI = 95% confidence interval.
^aBinary logistic regression adjusted for sex.
^bNagelkerke R^2 .

variables, analyzed sex as the only covariate, as we did not find any significant differences in maternal or paternal age between the ADHD patients and the unaffected controls. Although sibling age was significantly different between the ADHD patients ($M = 11.59$, $SD = 2.49$) and the unaffected participants ($M = 10.38$, $SD = 3.68$; $p = .003$), age was not included as a covariate, as we found a strong positive correlation between age and birth order ($p < .001$). The patient and control groups differed by sex, as there were more women (49.4%) than men in the control group and more men (78.4%) than women in the patient group ($p < .001$). The statistical power ($1 - \beta$) of our sample to detect differences was 85.72%. When controlling for sex, the ADHD risk of the firstborn compared with other birth orders increased to 0.90 (Table 2, Model II).

Our results suggest that birth order can be an ADHD risk factor in clinical samples and that firstborn children have nearly twice the ADHD risk of children with other birth orders. These results are in contrast to findings by Berger and Felsenthal-Berger (2009) that there is no relationship between birth order and ADHD, and they are in

contrast to our prior preliminary study (Masana Marín et al., 2011). In that study, we found a nonsignificant increase in ADHD among firstborn children; those findings, along with the current findings, suggest the importance of replicating results in a selected sample with a case-control comparison. The small number of sons and age selection made our sample homogeneous enough to obtain reliable results. We also think that not assuming people above the age of 18 are unaffected by a disorder that was underdiagnosed in Spain until recent decades and not assuming that children less than 6 years old are unaffected can minimize the risk of excluding unknown cases. There were some families in our sample with more than one child with ADHD. As we used an extensive public mental health database (all of the cases involving some contact with a provincial area mental health service were included), it is unlikely that nondiagnosed cases and cases currently involving the treatment of a sibling were excluded. In addition, considering cases and controls inside the same nuclear family can minimize some of the biases from environmental risk. In contrast to the Berger et al. (Berger & Felsenthal-Berger, 2009) sample, the present study had few sons. Some authors have found that sibship size can contribute to or moderate the birth order risk in some disorders (Bernsen et al., 2003; Karmaus & Botezan, 2002), which can explain divergent results. Our study also has a few limitations, including the sample size and the sibship size. Therefore, we could not analyze the risks associated with fourth-born or higher birth orders, and our third-born results may not be representative, despite our statistically significant results. Finally, the ADHD cases and controls were obtained by clinical reports and were not compared with interviews. Future studies should control for these aspects. In conclusion, we found a 1.77-fold increased risk for ADHD in firstborn compared with second born children in a clinical sample. We emphasize that natality is decreasing in developed countries, and families with one or two children are the most prevalent. If being born first is an ADHD risk factor, then populations with a higher proportion of firstborn children will have an increased prevalence of this disorder. The increased risks for the firstborn child can partially explain the increasing incidences and changing geographical distributions of these modern "epidemic" diseases, confirming that birth order as a risk factor can open new and epidemiologically relevant fields, particularly in disorders with unexplained increases in worldwide prevalence (Heinrich, Richter, Magnussen, & Wichmann, 1998; Thomas, Birgit, Edith, & Austrian Diabetes Incidence Study Group, 2008).

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- Becker, K. G. (2007). Autism, asthma, inflammation, and the hygiene hypothesis. *Medical Hypotheses*, *69*, 731-740. doi:10.1016/j.mehy.2007.02.019
- Berger, I., & Felsenthal-Berger, N. (2009). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and birth order. *Journal of Child Neurology*, *24*, 692-696. doi:10.1177/0883073808330763
- Bernsen, R. M., de Jongste, J. C., & van der Wouden, J. C. (2003). Birth order and sibship size as independent risk factors for asthma, allergy, and eczema. *Pediatric Allergy and Immunology*, *14*, 464-469.
- Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., . . . Asherson, P. (2006). The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: Association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Molecular Psychiatry*, *11*, 934-953. doi:10.1038/sj.mp.4001869
- Cardwell, C. R., Carson, D. J., & Patterson, C. C. (2005). Parental age at delivery, birth order, birth weight and gestational age are associated with the risk of childhood Type 1 diabetes: A UK regional retrospective cohort study. *Diabetic Medicine*, *22*, 200-206. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01369.x
- Fasmer, O. B., Riise, T., Eagan, T. M., Lund, A., Dilsaver, S. C., Hundal, O., & Oedegaard, K. J. (2011). Comorbidity of asthma with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *15*, 564-571. doi:10.1177/1087054710372493
- Ficks, C. A., & Waldman, I. D. (2009). Gene-environment interactions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, *11*, 387-392.
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2009). Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *195*, 7-14. doi:10.1192/bjp.bp.108.051672
- Gelfand, K., Geffken, G., Lewin, A., Heidgerken, A., Grove, M. J., Malasanos, T., & Silverstein, J. (2004). An initial evaluation of the design of pediatric psychology consultation service with children with diabetes. *Journal of Child Health Care*, *8*, 113-123. doi:10.1177/1367493504041870
- Glasson, E. J., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., & Hallmayer, J. F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 618-627. doi:10.1001/archpsyc.61.6.618
- Haukka, J. K., Suvisaari, J., & Lonnqvist, J. (2004). Family structure and risk factors for schizophrenia: Case-sibling study. *BMC Psychiatry*, *4*, 41. doi:10.1186/1471-244X-4-41
- Heinrich, J., Richter, K., Magnussen, H., & Wichmann, H. E. (1998). Is the prevalence of atopic diseases in East and West Germany already converging? *European Journal of Epidemiology*, *14*, 239-245.
- Hemminki, K., & Mutanen, P. (2001). Birth order, family size, and the risk of cancer in young and middle-aged adults.

- British Journal of Cancer*, 84, 1466-1471. doi:10.1054/bjoc.2001.1811
- Karmaus, W., & Botezan, C. (2002). Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 56, 209-217.
- Lasky-Su, J., Neale, B. M., Franke, B., Anney, R. J., Zhou, K., Maller, J. B., . . . Faraone, S. V. (2008). Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1345-1354. doi:10.1002/ajmg.b.30867
- Masana Marín, A., Lopez Seco, F., Martí Serrano, S., & Acosta García, S. (2011). Correspondence on "attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and birth order." *Journal of Child Neurology*, 26, 395; author reply 395-396. doi:10.1177/0883073810397546
- Mauny, F., Grandmottet, M., Lestrade, C., Guitard, J., Crenn, D., Floret, N., . . . Health Consequences of Chernobyl Fallout in Franche-Comte Study Group. (2005). Increasing trend of childhood type 1 diabetes in Franche-Comté (France): Analysis of age and period effects from 1980 to 1998. *European Journal of Epidemiology*, 20, 325-329.
- Montejano, L., Sasane, R., Hodgkins, P., Russo, L., & Huse, D. (2011). Adult ADHD: Prevalence of diagnosis in a US population with employer health insurance. *Current Medical Research & Opinion*, 27(Suppl. 2), 5-11. doi:10.1185/03007995.2011.603302
- Nystad, W., Magnus, P., & Gulsvik, A. (1998). Increasing risk of asthma without other atopic diseases in school children: A repeated cross-sectional study after 13 years. *European Journal of Epidemiology*, 14, 247-252.
- Ogbuanu, I. U., Karmaus, W. J., Zhang, H., Sabo-Attwood, T., Ewart, S., Roberts, G., & Arshad, S. H. (2010). Birth order modifies the effect of IL13 gene polymorphisms on serum IgE at age 10 and skin prick test at ages 4, 10 and 18: A prospective birth cohort study. *Allergy, Asthma, & Clinical Immunology*, 6, 6. doi:10.1186/1710-1492-6-6
- Rommelse, N. N., Franke, B., Geurts, H. M., Hartman, C. A., & Buitelaar, J. K. (2010). Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, 281-295. doi:10.1007/s00787-010-0092-x
- Roth, N., Beyreiss, J., Schlenzka, K., & Beyer, H. (1991). Coincidence of attention deficit disorder and atopic disorders in children: Empirical findings and hypothetical background. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 1-13.
- Sanderson, M., Daling, J. R., Doody, D. R., & Malone, K. E. (2006). Perinatal factors and mortality from breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15, 1984-1987. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0350
- Sultesz, M., Katona, G., Hirschberg, A., & Galffy, G. (2010). Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74, 503-509. doi:10.1016/j.ijporl.2010.02.008
- Thomas, W., Birgit, R., Edith, S., & Austrian Diabetes Incidence Study Group. (2008). Changing geographical distribution of diabetes mellitus type 1 incidence in Austrian children 1989-2005. *European Journal of Epidemiology*, 23, 213-218. doi:10.1007/s10654-008-9223-9
- Zekveld, C., Bibakis, I., Bibaki-Liakou, V., Pediti, A., Dimitroulis, I., Harris, J., . . . Cullinan, P. (2006). The effects of farming and birth order on asthma and allergies. *European Respiratory Journal*, 28, 82-88. doi:10.1183/09031936.06.00021305

Bios

Adela Masana Marín is Psychiatrist and Clinical Chief of Child and Adolescent Mental Health Center of Tarragona. She is teacher of Child Psychiatry in the School of Medicine of the Rovira i Virgili University (Tarragona, Spain). Member of Attachment Pathology Research Group, IISPV.

Fernando López Seco is Clinical Psychologist of Child and Adolescent Mental Health Center of Reus (Tarragona, Spain) Member of Attachment Pathology Research Group, IISPV.

Susana Martí Serrano is Clinical Psychologist of Child and Adolescent Mental Health Center of Amposta (Tarragona, Spain) Member of Attachment Pathology Research Group, IISPV.

Silvia Acosta García is Clinical Psychologist in the Child and Adolescent Mental Health Center of Tarragona (Spain) Member of Attachment Pathology Research Group, IISPV.

Ana Milena Gaviria Gómez is psychologist and Epidemiologist of the Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata (Tarragona, Spain). Member of Attachment Pathology Research Group, IISPV.

Inty Ney is Internal Medical resident of Psychiatry in the Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata (Tarragona, Spain). Member of Attachment Pathology Research Group, IISPV.

7.3. Projecte

Estrés precoz como predictor de persistencia de síntomas del trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en población clínica

Investigadora principal: Adela Masana Marín. Psiquiatra. Coordinadora CSMIJ Tarragona.

RESUMEN:

Valorar si la presencia y gravedad de estrés durante los seis primeros meses de vida se relaciona con la intensidad y persistencia de síntomas TDAH en población clínica tras un año de tratamiento. Determinar si este factor actúa de forma independiente de otros factores de riesgo asociados como las complicaciones obstétricas, el tabaco en el embarazo, la prematuridad, el estrés de 7 a 18 meses de edad, el estrés psicosocial actual y las actitudes parentales inadecuadas actuales. Comprobar si este efecto también actúa de forma independiente de la comorbilidad con trastorno negativista-desafiante y trastorno disocial.

participantes: 190 pacientes en seguimiento clínico durante al menos un año en los centros de salud mental infantojuvenil de Tarragona, Reus y Valls con diagnóstico clínico revisado de TDAH y sin retraso mental, de cualquier edad, sexo y etnia, reclutados por muestreo incidental y tras consentimiento informado. Se evalúa el diagnóstico del paciente mediante entrevista semiestructurada (MINI Kid). Se evalúa el estrés de los seis primeros meses de vida del paciente a través de la valoración de los acontecimientos vitales del cuidador principal con el cuestionario de valoración de sucesos vitales (CVSV), el estrés psicosocial a través de la escala de estrés de la APA, la presencia de psicopatología del cuidador principal a través de SCL-90 y SCID I y II y la presencia/ausencia de vínculo seguro en el cuidador principal a través del cuestionario de apego adulto de Melero y Cantero, y constatación de señales de maltrato por informe médico o social si las hubiera durante este periodo. Se evalúa el periodo de 7 meses al año y medio en las mismas variables. Se evalúa el estrés psicosocial actual del paciente, las actitudes parentales actuales y la psicopatología parental actual. Las medidas de estrés en los diferentes periodos son tomadas por un evaluador entrenado ciego a la hipótesis del estudio. A través de un análisis factorial, se valoran las variables que conforman el factor "presencia de estrés precoz". A través de un modelo de regresión logística jerárquico se determina el riesgo asociado de persistencia de sintomatología que es atribuible a este factor, y se mide su efecto en presencia de variables modificadoras y confusoras.

INTRODUCCIÓN:

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es una patología de alta prevalencia, entre un 8 y un 12%, y constituye un problema asistencial en salud mental infantojuvenil de primer orden. Respecto a la etiología del trastorno, se considera que un 80% es atribuible a causas genéticas, correspondiendo el 20% restante a factores ambientales. Los genes candidatos implican el sistema dopaminérgico (por ejemplo DAT, DRD4, DAT5, COMT) y el sistema serotoninérgico (por ejemplo 5-HTT, HTR1B, SLC6A3). Los factores ambientales que se consideran probadamente asociados hasta la fecha son la prematuridad, las complicaciones médicas en el embarazo como eclampsia, toxemia, pobre salud materna, edad materna, post-madurez del feto, parto prolongado, distres fetal o hemorragia preparto. El consumo de alcohol y en especial el consumo de tabaco también han sido ampliamente documentadas. Tóxicos como el plomo se han asociado. En otro sentido, los aditivos alimentarios, a pesar de haber sido ampliamente estudiados, no han conseguido mostrar relación de forma consistente (1). Como en otros trastornos psiquiátricos, sin embargo, ninguno de los factores descritos tienen capacidad, aisladamente, de dar explicación a la alta prevalencia del trastorno.

Respecto a los factores psicosociales como riesgo, se admite que el índice de adversidad psicosocial de Rutter, compuesto por: desacuerdo marital severo; clase

social baja; familia numerosa, criminalidad paterna; madre con trastorno mental; estar en acogida; se relaciona con la presencia y gravedad de TDAH, así como con la presencia de trastornos asociados (2). Es la asociación de varios factores y su gravedad lo que discrimina la presencia/ausencia y gravedad de TDAH, más que un factor solo. Esto ha hecho complicado el estudio del impacto real de cada uno de ellos. La exposición a psicopatología de los padres, en especial a psicopatología materna ha sido ampliamente encontrada en familias de niños con TDAH (3) de forma diferencial a las familias de controles, con independencia de factores genéticos (4) y previo a la interacción con la conducta disfuncionante del hijo (5). Dos grandes revisiones acerca de la literatura reciente al respecto (6,7) señalan que aparecen suficientes evidencias de que estos factores influyen en el desarrollo longitudinal de una mala evolución del trastorno y en la aparición y gravedad de comorbilidad, aunque señalan que todavía hay muchas inconsistencias respecto al papel que juega cada una de las variables estudiadas. Los autores proponen que se estudie, desde un perspectiva del neurodesarrollo, la influencia de cada variable sobre cada etapa del desarrollo, pues puede ser relevante para la comprensión de la patogénesis y para planificar intervenciones específicas desde esta perspectiva.

Si bien se considera establecido que los factores psicosociales juegan un papel clave en el pronóstico del TDAH, hasta la fecha ha suscitado menos interés su posible implicación en la génesis del trastorno. Sin embargo, algunas evidencias, como el hallazgo de que la presencia de ciertos polimorfismos genéticos junto con presencia de ambiente familiar adverso discriminan la presencia y gravedad de síntomas TDAH (8) han precipitado un nuevo interés sobre la naturaleza de esta interacción.

Vulnerabilidad al estrés del cerebro en desarrollo:

En el cerebro humano en desarrollo, el lóbulo prefrontal es especialmente sensible al estrés debido a que no termina su periodo de mielinización hasta los 30 años de edad (9), desconociéndose en gran medida sus periodos de máxima vulnerabilidad y plasticidad. Esta zona controla las funciones ejecutivas, responsables del control de la atención, la memoria de trabajo y la elección de estímulos relevantes, y ha sido ampliamente demostrada como disfuncionante en los pacientes con TDAH. El incremento que el estrés produce de cortisol plasmático ha sido relacionado con una alteración persistente del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, y esta alteración con cambios estructurales en el hipocampo, el cortex frontal, amígdala y núcleo accumbens (10) cuando se produce en etapas precoces. Así, el estrés podría tener un papel en la génesis del TDAH a través de su influencia sobre estas estructuras.

Estrés y TDAH:

No hemos encontrado literatura que evalúe globalmente la hipótesis del efecto del estrés en pacientes TDAH en diferentes periodos críticos del desarrollo. Sin embargo, hay hallazgos sugerentes:

En estudios recientes sobre estrés materno pre y perinatal y presencia de síntomas TDAH a largo plazo, se ha encontrado una asociación consistente, independiente de otras variables, entre el estrés materno pre y perinatal y la persistencia de síntomas posteriores TDAH en el hijo (11,12). Los autores señalan que la alteración del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y su efecto en estructuras cerebrales puede ser una vía por la cual el estrés materno pre y perinatal puede modular la patogénesis del TDAH.

Apoyando esta hipótesis, se encuentra alteración en el eje hipotálamico-pituitario-adrenal en algunos pacientes con TDAH (13,14). Esta alteración discrimina a pacientes TDAH con síntomas más persistentes, sugiriéndose como un marcador de una forma del trastorno más ligada a un problema persistente del neurodesarrollo (15).

Asumiendo que es una hipótesis posible que el estrés en periodos críticos del desarrollo de áreas implicadas en el control de impulsos e inatención pueda relacionarse con la

aparición y persistencia de síntomas TDAH en algunos pacientes, quedarían además por delimitar dos cuestiones :

La primera, qué circunstancias la literatura considera probadas como estresantes para un cerebro en desarrollo, en concreto de forma precoz y si se han encontrado en TDAH

La segunda, definir a qué llamamos periodo crítico y si hay alguna evidencia que sugiera alguno respecto al desarrollo del TDAH.

Respecto al primero, encontramos probadamente descritos como estresantes:

a.- el estrés materno durante el embarazo: el estrés materno produce un incremento de cortisol en el feto, que se ha relacionado con la presencia y persistencia de síntomas TDAH a largo plazo (12). En su revisión, Talge atribuye el 15% de la varianza en síntomas TDAH al estrés prenatal.

b.- el estrés materno postnatal: después del nacimiento, el estrés materno produce estrés en el recién nacido pues, en ausencia de mecanismos propios de autorregulación, el hijo se provee de la regulación materna para ello a través del sistema de apego , encontrándose relacionado el estrés materno postnatal con el TDAH (12)

c.- la privación precoz de cuidado materno es un estresor de primer orden, ampliamente documentado en estudios humanos (16,17) y en experimentación animal (18). La baja estimulación táctil de las crías por sus madres se relaciona con efectos perdurables en una mala regulación del estrés en roedores. En humanos, la depresión postparto, documentada como factor de riesgo de psicopatología y asociada a presencia de TDAH posterior en el hijo , produce estrés por hipoestimulación.

d.- la mala regulación emocional de la madre: Otros trastornos psiquiátricos de la madre inciden en su disponibilidad o en la imprevisibilidad de su regulación emocional (madres con Trastorno de Estrés Postraumático , madres con trastorno límite de personalidad) , causando de nuevo estrés en el recién nacido

e.- la calidad del vínculo, al margen de la presencia o no de psicopatología clínica reconocible, y de forma congruente con los hallazgos en experimentación animal, permite la regulación del bebé, modula el efecto que ejerce la psicopatología materna u otros estresores en el recién nacido (17,18) y está a su vez relacionada con los propios procesos vinculares maternos (19). La presencia de un vínculo desorganizado se ha relacionado con la presencia de TDAH a los 7 años (20).

f.- el cambio de figuras de apego, por la amenaza al sistema que garantiza la supervivencia, sería una nueva fuente de estrés, y ha sido descrita en TDAH (2) .

g.- por último, el maltrato activo hacia el niño, estresor por definición y descrito en TDAH (21).

Así pues, parece importante que si se pretende evaluar el nivel de estrés de un recién nacido tanto el estrés de la figura principal de apego, como la psicopatología presente en el momento de la interacción, como el estilo vincular, como la estabilidad de cuidador, como el maltrato son variables relevantes. No hemos encontrado, en las revisiones realizadas, ningún estudio que tenga en cuenta todas estas variables al mismo tiempo y respecto a periodos críticos de desarrollo en muestras clínicas de TDAH.

Respecto al segundo concepto a tener en cuenta: definir a qué llamamos periodo crítico y si hay alguna evidencia que sugiera alguno respecto al desarrollo de TDAH. El concepto de ventanas de desarrollo ha sido definido desde la etología y se conoce poco respecto a la cronología de este desarrollo en el ser humano. Se desconoce si hay un periodo crítico de vulnerabilidad-plasticidad para el desarrollo de daños persistentes en

estructuras que controlan funciones implicadas en el TDAH. Sin embargo, un estudio longitudinal reciente (22) ha arrojado hallazgos muy sugerentes. El estudio encuentra presencia y persistencia de síntomas de inatención/hiperactividad en niños adoptados en orfanatos muy deprivantes respecto a adoptados de orfanatos no tan deprivantes. De forma llamativa, los niños que fueron adoptados a los 6 meses de edad o antes no muestran diferencias en presencia y persistencia de síntomas respecto a los no adoptados o adoptados en ambientes menos deprivantes, y sí los que fueron adoptados a partir de los siete meses de edad o más, sin diferencias significativas entre la adopción a los siete, nueve meses o dos años de edad. En el caso de los varones, además, estos síntomas persistían tras la adolescencia. Estos datos podrían sugerir un periodo de alta vulnerabilidad cerebral y de plasticidad con posibilidad reparatoria (el caso de los adoptados antes de los seis meses) en funciones relevantes en el TDAH, a pesar de circunstancias graves adversas previas. Si se confirmara, el periodo de plasticidad de seis meses permitiría concentrar esfuerzos preventivos que podrían ser de alta potencia a largo plazo. Al mismo tiempo, el relativo corto periodo de alta plasticidad en ciertas funciones aconsejaría establecer vías ágiles de detección y reparación de riesgos.

En otros ámbitos se ha demostrado la eficacia de intervenciones precoces sobre psicopatología a largo plazo: el estudio prospectivo de Olds et al (23) en que se hace un seguimiento a través de visitas domiciliarias semanales a madres tras el parto y durante los dos primeros años de vida, encuentran un descenso muy importante de conductas antisociales y adictivas en los adolescentes que fueron visitados durante los dos primeros años de vida, señalándose que los efectos beneficiosos se observan 13 años después de terminada la intervención. ¿fueron además los primeros seis meses de intervención los que en realidad tuvieron potencia ya suficiente para determinar una buena evolución?. Son dudas que sugieren la importancia de introducir el estudio de periodos críticos cuando se evalúan estas hipótesis.

En los hallazgos sobre adversidad psicosocial y TDAH de Rutter, las medidas se tomaron en los primeros meses de vida. ¿hubieran sido tan predictores los resultados si las medidas se hubieran tomado en otro momento? En el estudio de interacción genética y adversidad psicosocial de Laught se midió la adversidad a los 4 meses y medio de edad. ¿hubiera habido iguales resultados medida años después? Creemos que estas cuestiones merecen atención.

En estudios animales, el tiempo necesario para que la baja estimulación táctil de las crías por sus madres se relacione con efectos perdurables en una mala regulación del estrés es de una semana en roedores, determinándose como periodo crítico. Algunos autores hacen énfasis en la coincidencia de que una semana de vida en roedores podría corresponder a los seis meses de edad en humanos (16). Esta coincidencia se suma al periodo de seis meses encontrado en el estudio de Stevens, y se corresponde también al periodo de establecimiento perdurable del sistema de vínculo en humanos, ya completado a los siete meses.

Los autores sugieren como mecanismo causal en roedores el que la disponibilidad materna activa la desmetilación del ADN en la región del hipocampo, provocando una mayor expresión de receptores de corticoesteroides, lo que a su vez permite una mejor regulación posterior del eje adreno-hipofisario. Sería un mecanismo epigenético por el cual se produciría un cambio persistente, no reversible. ¿podría ocurrir algo similar en humanos?.

Por todos estos hallazgos, pensamos que investigar desde la hipótesis de que el estrés durante el periodo de los seis primeros meses de vida puede ejercer un papel en la patogénesis del TDAH es importante y puede ofrecer nuevas oportunidades para mejorar la comprensión del trastorno y favorecer una mejor definición de riesgos y factores de resiliencia. Además, el estudio en población clínica, es decir sobre pacientes usuarios activos de los servicios de salud mental tiene la ventaja de valorar riesgos en personas que en efecto están requiriendo intervención especializada prolongada en nuestro medio.

Algunos diseños se hacen en población general siendo menos específicos en este sentido.

Por último, el estudio sobre la influencia del estrés precoz en población clínica TDAH puede ser relevante desde un punto de vista preventivo, de intervención clínica sobre el estrés, y para estudiar el papel de su interacción con otros factores potentes, como la vulnerabilidad genética o la sensibilidad al tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFIA:

1. Biederman J and Faraone S. Attention-deficit hyperactivity disorder. the Lancet. 2005 jul 16-22:366(9481) 237-48
2. Biederman J et al. Family- environment risk factors for attention deficit hiperactivity disorder: a test of Rutter's indicators of adversity. Arch Gen Psych 1995; 52: 464-70.
3. Roizen NJ et al. Psychiatric and developmental disorders in families of children with attention-deficit hiperactivity disorder. Arch Pediatr Adolesc Med 1996 Feb; 150(2):203-8
4. Tully E. "An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders". Am J psychiatry 2008 september; 165(9):1148-1154
5. Ray T. Mothers of children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. Health conditions and medical care utilization in periods before and after birth of the child. Medical care. Vol 47, number 1, January 2009
6. Johnston C, Mash E 2001. Families of children with ADHD. Clinical child and family Psychology review 4 (3).183-207.
7. Deault L . A Systematic Review of Parenting in Relation to the Development of Comorbidities and Functional Impairments in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Child Psychiatry Hum Dev (2010) 41:168–192
8. Laucht M et al. Interacting effects of the dopamine transporter Gene and psychosocial adversity on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms among 15 years-Old from a High risk Community sample. Arch Gen Psychiatry. 2007; 64:585-590
9. Weber D et al. Clinical perspectives on neurobiological effects of Psychological trauma. Neuropsychology Review, vol 14, No 2, June 2004
10. Kim Hyo-Won et al. 2009. Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold Attention Deficit Hyperactivity disorder in a Korean Community sample. Psychiatr Invest 2009; 6: 278-285
11. Grizenko N. Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. J Psychiatry Neurosc 2008; 33 (1) 10-6.
12. Talge N, Antenatal maternal stress and long term effects on child neurodevelopment: who and why?. journal of child psychology and Psychiatry 48: 3/4 (2007) 245-261
13. Reynolds s et al. The moderating role of sensory overresponsivity in HPA activity: a pilot study with children diagnosed with ADHD. J Atten Disord 2010 mar, 13(5): 468-78
14. Maldonado EF, Trianes MV et al. Salivary cortisol response to a psychosocial stressor on children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: differences between diagnostic subtypes. Span J Psychol 2009 Nov;12(2):707-14.
15. King JA. Attention-deficit hyperactivity disorder and the stress response. Biol Psychiatry, 1998 jul 1; 44 (1):72-4
16. Glaser, D. Child abuse and neglect and the Brain: a review. J Child Psychol. Psychiatry. Vol 41 No 1 pp 97 – 116, 2000.
17. Kaplan A et al. Effects of mothers' Prenatal Psychiatric status and postnatal caregiving on infant biobehavioral regulation: Can prenatal programming be modified?. Early Human Development 2008. 84 (4) 249-256
18. Kaffman A. and Meaney M. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. Journal of child Psychology and Psychiatry. 2007. 48: 3-4 :224-244.)
19. Hughes P, Turton P, McGauley GA, Fonagy P. Factors that predict infant disorganization in mothers classified as U in pregnancy. Attach Hum Dev. 2006 Jun; 8 (2): 113- 22
20. Pinto C et al: ADHD and infant disorganized attachment.: a prospective study of children next-born after stillbirth. J attent disorder 2006; 10 (1): 83-91

21. Rucklidge J et al. Retrospective reports of childhood trauma in Adults with ADHD. *J Atten Disor* 2006;9(4) 631-641
22. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/ overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *J. Abnorm Child Psychol* 2008 Apr; 36(3): 385-98. E pub2007, Oct 2007
23. Olds et al. Long term effects of nurse home visitation on children's criminal and antisocial behavior: 15 year follow-up of a randomised-controlled trial. *Journal of the American medical Association*, 280, 1238-1244 (1998)

HIPÓTESIS:

La presencia y gravedad de estrés durante los seis primeros meses de vida se relaciona con la intensidad y persistencia de síntomas TDAH en población clínica tras un año de tratamiento.

Este factor actúa de forma independiente en presencia de otros factores de riesgo asociados como las complicaciones obstétricas, el tabaco en el embarazo, el bajo peso al nacer, el estrés de 7 a 18 meses de edad, la psicopatología materna de 7 a 18 meses de edad y actual, y el estrés psicosocial actual o actitudes parentales inadecuadas actuales.

Este efecto también actúa de forma independiente de la comorbilidad con trastorno negativista-desafiante y disocial.

OBJETIVOS:

Objetivo general:

Estimar el riesgo asociado a la presencia y gravedad del estrés durante los seis primeros meses de vida y la intensidad y persistencia de síntomas de TDAH en población clínica en tratamiento.

Objetivo secundario:

Explorar y determinar los factores que definen la presencia de estrés durante los seis primeros meses de vida ("estrés precoz").

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño:

Estudio retrospectivo de casos y controles sobre población clínica en tratamiento activo ambulatorio.

Sujetos a estudio:

De acuerdo a los registros del año 2009, en la red de Centros de Salud Mental Infante Juvenil de Reus, Tarragona y Valls, del Institut Pere Mata, se atendieron un total de 508 menores con diagnóstico de TDAH. Considerando este tamaño de la población, esperamos tener una muestra superior a 190 pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión del estudio; buscando aumentar este número en un 10% para solventar posibles pérdidas. El tamaño muestral está justificado si tenemos en cuenta que el método que se planea usar en los modelos de regresión logística es el de máxima verosimilitud. Conservamos la regla de 10 individuos por cada variable introducida en el modelo.

Criterios de inclusión:

1. Diagnòstic TDAH según criterios DSM IVTR, de cualquier subtipo (combinado; inatento; impulsivo/hiperactivo)
2. Uno o más años de tratamiento en CSMIJ
3. Contar con información relativa al embarazo, parto y primera infancia.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes de CI inferior a 70
2. Diagnòstic de Trastorno Generalizado del Desarrollo o psicosis esquizofrénica.
3. Epilepsia.
4. Daño cerebral orgánico (parálisis cerebral; Traumatismo craneoencefálico, encefalitis).
5. Cromosomopatía (X frágil, Sdr. Down, otras) conocida.
6. Sdr alcohólico-fetal o alcoholismo activo materno previo al embarazo (aún si se declaró abstinentemente en el embarazo)
7. toxicomanía materna activa (abuso o dependencia) previa al embarazo (aún si se declaró abstinentemente durante el embarazo) excepto tabaquismo.

Variables predictoras

- Acontecimientos vitales del cuidador principal el año previo a los seis meses de vida del paciente
- Estrés psicosocial del cuidador principal del nacimiento a los seis meses de vida del paciente
- Psicopatología materna activa a los seis meses de vida del paciente
- Presencia de un vínculo inseguro en el cuidador principal
- Presencia de cambios de cuidador en los seis primeros meses
- Lesiones físicas constatadas y diagnosticadas de maltrato los seis primeros meses o informe de riesgo

Variables de control:

- Acontecimientos vitales del cuidador principal de 7 a 19 meses de vida del paciente
- Estrés psicosocial del cuidador principal en el periodo de 7 a 19 meses.
- Psicopatología del cuidador principal activa de 7 a 19 meses
- Cambios de cuidador de 7 a 19 meses
- Lesiones físicas constatadas y diagnosticadas de maltrato de 7 a 19 meses o informe de riesgo
- Presencia de complicaciones obstétricas
- Semanas de gestación
- Tabaco durante el embarazo
- Estado pre/postpuberal actual

- Estrés psicosocial actual del paciente
- Presencia actual de actitudes parentales anómalas o informe de riesgo actual.
- Presencia de comorbilidad con Tr. negativista- desafiante o tr. disocial del paciente
- Psicopatología activa actual en el cuidador principal

Variables dependientes:

persistencia de síntomas TDAH medida como puntuación mayor a 18 en TDAH rating scale.

Resultado en ICG (Impresión clínica global) igual o mayor a 3.

Recogida de los datos:

Todos los pacientes con criterios atendidos en los dispositivos ambulatorios de Tarragona, Reus y Valls, de forma sucesiva, serán reclutados y se les propondrá el estudio. Tras consentimiento informado se evaluará en visitas sucesivas el diagnòstico y comorbilidad del paciente y el Coeficiente Intelectual si no consta. Se excluirán los que

no se confirme el diagnòstic. Se evaluarà psicopatologia en eje I y II del cuidador principal a través de cuestionario de cribaje y se citará para entrevista a los que se detecte psicopatología. Todos los cuidadores principales en que conste historia clínica de trastorno psiquiátrico se citarán para entrevista. Las valoraciones de estrés psicosocial en los diferentes periodos se harán en entrevista específicamente diseñada, acudiendo dos informantes y siendo valorado por un evaluador ciego a la hipótesis del estudio, al diagnòstico y al resultado de la gravedad sintomática actual. Se requerirán entre dos y 5 citas de una hora por cada caso reclutado.

Control de sesgos y errores:

El estrés psicosocial y acontecimientos vitales del cuidador principal en el periodo pre, peri y postnatal serán evaluados por un evaluador entrenado y ciego a la hipótesis del estudio, buscando el control de los sesgos del evaluador.

Análisis de los datos:

Para la descripción de las variables cualitativas se usarán estadísticos de frecuencia. Las variables cuantitativas se describirán con medidas de centralización y dispersión. El análisis bivalente se realizará con pruebas chi-2, T de Student o U- Mann Whitney según su naturaleza y tipo de distribución. De ser necesario, se utilizará el análisis de varianza para la comparación de varias medias.

Para determinar las dimensiones que definen el "estrés precoz" se hará un análisis factorial de las variables que se agrupan definiendo la existencia y gravedad de estrés en los primeros seis meses de vida.

Después de la estimación de las puntuaciones factoriales, a través de una regresión logística jerárquica, se calculará el peso del factor "estrés precoz" estudiado en su capacidad predictora de gravedad y persistencia sintomática de TDAH, en presencia de las demás covariables (incluyéndose sexo y subtipo de TDAH).

Limitaciones:

Los datos sobre las circunstancias psicosociales en el embarazo y primer año de vida son retrospectivos, lo que resta fiabilidad a los hallazgos, y sólo permitirá generar hipótesis acerca de la coincidencia de los factores. La escasez de estudios publicados y que es una metodología que hemos visto empleada en publicaciones recientes con resultados significativos nos hacen pensar en su validez.

Debido al estigma social que en nuestro medio supone el consumo de alcohol y tóxicos (excepto tabaco) conocemos el sesgo del informador sobre estos hábitos en embarazo. Excluimos del estudio los casos de madres con enolismo (abuso o dependencia) y toxicomanía (abuso o dependencia) previos al embarazo. Se señalarán el número de casos excluidos por este criterio analizando si hay diferencias significativas en su perfil respecto al grupo estudiado debido a su relevancia.

Homogeneización de criterios diagnòsticos y entrenamiento del evaluador de estrés: 3 meses

3.- Reclutamiento de muestra y elaboración de base de datos: 3 meses

4.- Pase de pruebas: 21 meses

5.- Explotación de datos: 3 meses

6.- Presentación de resultados y discusión: 3 meses

7.- Elaboración de los artículos y traducción: 3 meses

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN:

Adela Masana:

- Idea y diseño del estudio.

- Coordinación del estudio (concretar reuniones, supervisar plazos, gestión de imprevistos, coordinación con los asesores del estudio y la comisión de investigación,

coordinación con la directora de servicio y servicios implicados, obtención de recursos, recopilación de material para las pruebas, asegurar el entrenamiento de los tres investigadores en pasación de pruebas, supervisar tareas)

- Actualización bibliográfica.
- Participar en reclutamiento de la muestra
- Participar en la elaboración de base de datos
- Realizar valoraciones clínicas.
- Corrección de tests psicológicos
- Escribir el artículo final.

Fernando López:

- Participación en el diseño del estudio
- Actualización bibliográfica.
- Participar en el reclutamiento de la muestra.
- Valoraciones Clínicas
- Elaboración de la base de datos, asignación de tareas concretas al resto de investigadores (responsable de la base).
- Corrección de los test psicológicos.
- Participar en la redacción del artículo.

Susana Martí y Silvia Acosta:

- Reclutamiento de la muestra (selección de pacientes del listado, contacto con el servicio, obtención de consentimiento informado y citación)
- Valoraciones clínicas
- Corrección de tests psicológicos
- Participar en la elaboración de la base de datos.
- Participar en la redacción del artículo.

Colaboradores:

Ana Gaviria:

- asesoramiento y diseño metodológico del estudio
- asesoramiento en interpretación estadística de los datos

Elisabet Vilella:

- asesoramiento sobre pertinencia del estudio y limitaciones y posibilidades

Lugar de realización: Centro de Salud Mental Infantojuvenil de Tarragona, Reus y Valls. Grupo Pere Mata.

El grupo de investigación "Grup de Recerca en Patologia Vincular" coordinado por Adela Masana es de reciente creación. Ha surgido como un grupo de inicio dentro de la institución Grup Pere Mata. Recientemente ha sido aceptado como Grupo de Inicio en el Insitut d'Investigació Sanitaria Pere Virgili. El grupo es directamente asesorado por el grupo de investigación consolidado "Grupo de Investigación en Psiquiatría", del que es responsable el Dr. Antonio Labad Alquézar, Jefe del servicio de Formación e Investigación del Grup Pere Mata y Catedrático de Psiquiatría de la Universidad Rovira Virgili (Reus- Tarragona). La Dra Elisabet Vilella es coordinadora de los investigadores básicos del "Grupo de Investigación en Psiquiatría" y actúa como asesora en aspectos metodológicos de la investigación y más específicamente en genética del grupo de Adela Masana. Este grupo asesor tiene una trayectoria de 20 años.

El grupo dispone de asesoramiento en epidemiología y estadística de Ana Gaviria, epidemióloga perteneciente al departamento de Formación e Investigación del grup Pere Mata.

Los investigadores están participando actualmente en el "Estudio Clínico Multicéntrico de investigación para el desarrollo de un sistema no invasivo in vitro (DNA- CHIP de

genotipado) para el pronóstico y predicción de respuesta al tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)" cuyo promotor es la empresa Progenika y en el que colaboran diferentes centros estatales de asistencia psiquiátrica públicos y privados. En este momento, en fase de recolección y envío de muestras, se ha completado la evaluación de 50 pacientes y se está en fase de explotación de datos. Es la única experiencia investigadora respecto al tema de que dispone el grupo.

Los componentes del grupo se han entrenado y tienen criterios homogéneos de diagnóstico a través en entrevistas semiestructuradas SCID I y II por haber realizado conjuntamente otro proyecto previo ("acontecimientos vitales infantiles en las diferentes dimensiones del Trastorno Obsesivo Compulsivo del adulto"). Los componentes del grupo trabajan como equipo en pequeños proyectos internos desde octubre de 2007.

El pasado año se presentó el proyecto "variables predictivas del mantenimiento de síntomas en el paciente TDAH" (PS09/01643) a estas ayudas, siendo denegado. El proyecto actual surge de la revisión íntegra del anterior incorporando los señalamientos de los evaluadores.

experiencia clínica:

Los Centros de Salud Mental Infantojuvenil de Reus, Tarragona y Valls atienden como servicio público a la población menor de 18 años con patología psiquiátrica de un área de influencia de 40.999, 49114 y 12.447 habitantes menores de 18 años respectivamente. Los diferentes tratados en 2009 en los tres servicios fueron 3220 pacientes. De ellos 508 pacientes (el 15, 77 %) con diagnóstico TDAH .

Adela Masana Marín: Psiquiatra. Coordinadora del centro de salud mental Infantojuvenil (CSMIJ) de Tarragona y del CSMIJ de Valls con actividad clínica de dedicación completa (40 h/semana) desde 1998, tras finalizar los 4 años de especialidad, en población psiquiátrica menor de 18 años. La coordinación de los dos equipos implica la gestión de la actividad de 12 profesionales clínicos y tres administrativos y se gestionan cuatro programas específicos de atención además de la atención general. Uno de estos programas específicos es concretamente el Programa de Diagnóstico Rápido e intervención en TDAH. Profesora asociada de Psiquiatría Infantil en la facultad de medicina de la Universidad Rovira i Virgili. Suficiencia Investigadora obtenida en 1997.

Fernando López: Psicólogo Clínico. Adjunto del Centro de salud mental infantojuvenil de Reus con actividad clínica de dedicación completa (40h/semana) desde 1999, tras terminar los 3 años de especialidad, en población psiquiátrica menor de 18 años. Responsable de la valoración psicológica y diagnóstico dentro del Programa de Diagnóstico Rápido e intervención en TDAH del CSMIJ de Reus.

Susana Martí: Psicóloga Clínica en formación de tercer año. Ha participado como investigadora previamente en el proyecto "Epidemiología de los trastornos depresivos y ansiosos en población escolar. Perspectiva actual después de dos décadas de estudio". FIS PI070839. Contratada como Técnica de investigación Grupo II. Suficiencia investigadora obtenida en 2008.

Silvia Acosta: Psicóloga Clínica. Adjunta del CSMIJ de Tarragona con dedicación completa desde 2007 tras finalizar los tres años de especialidad. Con Suficiencia Investigadora obtenida en 2007. Responsable de la valoración psicológica y diagnóstico dentro del Programa de Diagnóstico Rápido y atención al TDAH del CSMIJ de Tarragona.

RELEVANCIA DEL PROYECTO:

Conocer la relación entre el estrés precoz, los síntomas TDAH y las características familiares ayudará al clínico a orientar su intervención y mejorar resultados. Se procederá a realizar un protocolo diagnóstico y de intervención terapéutica que contemple estos aspectos, de influencia en toda la provincia de Tarragona. Vincular la investigación al equipo asistencial que interviene en TDAH agilizará la incorporación de mejoras asistenciales muy necesarias en nuestro medio.

La revisió de la freqüència de presentació de cada factor de risc en nostra població permetrà difondre aquests resultats al Servei Català de la Salut (Pere Mata és assessor) per promoure estratègies preventives i d'intervenció sobre ells. A través de la coordinació amb agents sanitaris, socials i associacions de pares, se difundiran estratègies preventives.

Si s'obté relació entre la presència d'estrès precoz i gravetat simptomàtica, se podrà suggerir que desenvolupar estratègies de prevenció en embarazades de risc és important per amortiguar l'impacte sobre símptomes TDAH en el nen. Se elaborarà un programa d'intervenció en embarazades de risc (pacients de salut mental, adolescents, mitjans deprimits) justificat en els resultats.

Se proposarà l'estrès precoz com a variable rellevant a tenir en compte en estudis genètics.

Se proposarà l'estudi de la influència d'aquesta variable en la resposta al tractament farmacològic.

Aquest estudi preveu la realització de dues tesis doctorals: una tesi sobre l'impacte de factors d'estrès precoz en el pronòstic del TDAH i una altra sobre variables familiars i TDAH, amb publicació de almenys 4 articles científics: "estrès vincular com a factor predictiu de persistència de símptomes TDAH"; "estil parental i la seva influència en el manteniment dels símptomes en el pacient TDAH" "variables predictives de la persistència de símptomes en el TDAH" "estil vincular i TDAH". Se preveu la presentació de resultats parcials en Congrés i Jornades durant el segon any. L'equip prepara ja un article de revisió sobre estrès precoz i TDAH i un altre sobre el recorregut assistencial dels pacients TDAH.

MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:

Espacio físico correspondiente a las consultas ambulatorias del servicio.

Los investigadores son a la vez personal clínico del servicio, habiéndose liberado tiempos asistenciales (8 horas semanales) a los investigadores para la realización del proyecto hasta la finalización del mismo.

Apoyo del Departamento de Formación e investigación del Institut Pere Mata y soporte de especialista en Estadística y Epidemiología (Ana Gaviria).

Apoyo y Gestión del Proyecto por el Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili.

JUSTIFICACIÓN DETALLADA DE LA AYUDA SOLICITADA:

El riesgo de abandono por requerir diferentes sesiones de valoración (entre 2 y 5) es una gran preocupación del equipo. Por este motivo se va a incentivar la participación ayudando a que los desplazamientos y estancia en el centro no supongan un sobrecoste a las familias. Se pagará el tiquet de parking y una pequeña consumición- desayuno a los participantes en cada sesión. Se hará un pequeño obsequio a los niños participantes para estimular la colaboración.

Una de las valoraciones del estudio, la que tiene que ver con la medida del estrés del cuidador principal en diferentes etapas y los acontecimientos vitales precoces debe ser efectuada por un evaluador capaz, entrenado y ciego a la hipótesis del estudio. Por este motivo se requiere que preste este servicio un licenciado (psicólogo) vinculado asistencialmente pero ajeno al equipo de investigación que será retribuido por la prestación del servicio a razón de horas dedicadas a la pasación de la prueba (190 horas).

Se precisan dos cámaras de grabación y trípodes para filmar diez entrevistas y homogeneizar criterios de valoración de los evaluadores respecto a MINI Kid.

Se precisan cuatro grabadoras para la grabación y puntuación de gravedad y estrés psicosocial actual.

Se precisa pagar dietas y disponer de posibilidad de acceso a inscripción de congresos y desplazamientos y alojamiento a los investigadores como parte del proceso de difusión de resultados del estudio

Se precisa la compra de 4 ordenadores portátiles para realización de tareas del equipo y corrección de pruebas.

Se precisa la compra de 4 tests K-BIT para valoración de CI y 190 cuadernos de respuesta

Se precisa la compra de 4 ejemplares de Connors versión informatizada y 380 cuadernos de respuesta.

PRESUPUESTO GLOBAL DEL PROYECTO:

Personal: Lo aporta el hospital.	0
SUBTOTAL	0
2. Gastos de ejecución	
Edición impresa de cuaderno de recogida de datos (190 x 6)	1140 euros
Cuatro ordenadores personales portátiles (4 x 1200)	4800 euros
Dos cámaras de vídeo con trípode (2 x 400 eu)	800 euros
4 juegos de SCL-90 (4 x 44,50)	178 euros
8 paquetes de 25 cuadernos de respuesta de SCL-90 (8 x 29)	232 euros
4 juegos K- BIT (4 x 100)	400 euros
8 paquetes de 25 cuadernos K- BIT (8 x 26)	208 euros
Connors versión informatizada 4 juegos (4 x 1212)	4848 euros
16 paquetes de 25 cuadernos de respuesta Connors padres (16 x 78)	1248 euros
edición de 5 manuscritos (corrección inglés) (5 x 400)	2000 euros
SUBTOTAL	15854

Pago de parking y desayuno a 190 familias en 5 sesiones (((6 euros por familia de parking + 6 euros de desayuno) x 5) + 10 euros de obsequio)) x 190)	13300 euros
Asistencia a congresos	6000 euros
Pago a licenciado de 190 entrevistas de 1 hora sobre estresantes y complicaciones obstétricas: 190 x 30	5700 euros
SUBTOTAL	25000
SUBTOTAL GASTOS EJECUCIÓN	40854
TOTAL AYUDA SOLICITADA	40854