

Complicaciones obstétricas y médicas en el Trastorno de Déficit Atencional/Hiperactividad (TDAH): ¿hay diferencias entre los subtipos?

Connie Capdevila-Brophy¹ (*Universitat Autònoma de Barcelona, España*),
José Blas Navarro-Pastor (*Universitat Autònoma de Barcelona, España*),
Josep Artigas-Pallarés (*Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, España*) y
Jordi Obiols-Llandrich (*Universitat Autònoma de Barcelona, España*)

(Recibido 1 de junio 2006 / Received June 1, 2006)

(Aceptado 5 de octubre 2006 / Accepted October 5, 2006)

RESUMEN. El debate actual sobre los subtipos de Trastorno de Déficit Atencional/Hiperactividad (TDAH) se centra en determinar si las similitudes y diferencias halladas en la sintomatología asociada aportan evidencia para conceptualizar los subtipos como manifestaciones de distinto trastorno. El objetivo de este estudio retrospectivo *ex post facto* es investigar las diferencias entre los subtipos de TDAH con predominio de inatención (TDAH-I) ($n = 20$) y TDAH combinado (TDAH-C) ($n = 39$) en su historia prenatal, perinatal, del primer año y los problemas médicos posteriores. Los resultados indican que ambos subtipos presentan índices elevados de complicaciones obstétricas y problemas médicos. El subtipo TDAH-I se asocia con hemorragias prenatales, infecciones de oído y alergias, y el TDAH-C con cólicos del lactante y lesiones con sutura. La principal conclusión sugiere que las noxas de curso más continuo o dilatadas en el tiempo estarían más presentes en el grupo TDAH-I mientras que algunas características en el primer año y las lesiones que requieren suturas estarían más asociadas al subtipo TDAH-C.

PALABRAS CLAVE. Subtipos TDAH. Complicaciones prenatales. Problemas médicos. Factores de riesgo. Estudio retrospectivo *ex post facto*.

¹ Correspondencia: Via Augusta 20, 1er. 08006 Barcelona (España). Email: conniecb@copc.es

ABSTRACT. The current debate on the Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) subtypes focuses on determining whether the similarities and differences found between them support the evidence to conceptualize both subtypes as manifestations of different disorders. The objective of this *ex post facto* retrospective study is to investigate the differences between ADHD-predominantly inattentive type (ADHD-I) ($n = 20$) and ADHD-combined type (ADHD-C) ($n = 39$) in prenatal, perinatal and medical history. Results indicate that both subtypes present high number of obstetrical complications and medical problems. The ADHD-I has higher correlation with prenatal haemorrhages, ear infections and allergies, while lactate's colic and wounds that require stitches are associated with the ADHD-C. The main conclusion suggests that problems with an effect which would be more continuous in time have higher incidence in the ADHD-I, while several characteristics presented during the first year as well as wounds that require stitches are more likely to be observed in the ADHD-C.

KEY WORDS. ADHD subtypes. Prenatal complications. Medical problems. Risk factors. *Ex post facto* retrospective study.

RESUMO. O debate actual sobre os subtipos de Perturbação de Défice da Atenção / Hiperactividade (PDAH) centra-se em determinar se as semelhanças e diferenças encontradas na sintomatologia associada contribuem com evidência para conceptualizar os subtipos como manifestações de perturbação distinta. O objectivo deste estudo retrospectivo *ex post facto* é investigar as diferenças entre os subtipos de PDAH tipo predominantemente desatento (PDAH-I) ($n = 20$) e PDAH combinado (TDAH-C) ($n = 39$) na sua história pré-natal, perinatal, do primeiro ano e os problemas médicos posteriores. Os resultados indicam que ambos os subtipos apresentam índices elevados de complicações obstétricas e problemas médicos. O subtipo PDAH-I associa-se com hemorragias pré-natais, infecções do ouvido e alergias, e o PDAH-C com cólicas do lactante e lesões com sutura. A principal conclusão sugere que os problemas com um efeito mais contínuo estariam mais presentes no grupo PDAH-I enquanto que algumas características no primeiro ano e as lesões que requerem suturas estariam mais associadas ao subtipo PDAH-C.

PALAVRAS CHAVE. Subtipos de PDAH. Complicações pré-natais. Problemas médicos. Factores de risco. Estudo retrospectivo *ex post facto*.

Introducción

El Trastorno de Déficit Atencional/Hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más estudiado y diagnosticado de la infancia. Se trata de un síndrome complejo y heterogéneo que afecta entre el 3-5% de los niños en edad escolar (American Psychiatric Association, 1994). Se ha definido en base a los comportamientos problemáticos que reflejan desatención, impulsividad e hiperactividad que no se explican por otro trastorno del desarrollo. La historia del TDAH se ha caracterizado por sus numerosas controversias. Una de ellas giraba alrededor de la existencia o no del subtipo "desatento" o "sin hiperactividad". El subtipo de TDAH con predominio de síntomas de desatención ha sido polémico desde que fue posible definir el TDA con y sin

hiperactividad, hace más de 20 años (American Psychiatric Association, 1980), como lo prueba su desaparición en la siguiente revisión del *DSM* (American Psychiatric Association, 1987) y su reaparición en el *DSM-IV* (American Psychiatric Association, 1994), ya como uno de los tres subtipos de TDAH. En la última edición, el *DSM-IV-TR* (American Psychiatric Association, 2000), se han mantenido los tres subtipos: con predominio de inatención (TDAH-I), con predominio de hiperactividad/impulsividad (TDAH-HI) y combinado (TDAH-C), con síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad. Se acepta que el subtipo TDAH-HI puede evolucionar a TDAH-C y viceversa.

Estudios recientes, buscando homogeneizar estos subtipos, han aportado evidencia sobre las diferencias entre el TDAH-C y el TDAH-I en su epidemiología, su sintomatología central y los síntomas asociados como el déficit cognitivo (Barkley, 1997a; Capdevila-Brophy *et al.*, 2005; Carlson y Mann, 2002; Lockwood, Marcotte y Stern, 2001; Nigg, 2001). También se han descrito diferencias respecto a su comorbilidad con otros trastornos (Carlson y Mann, 2000; Eiraldi, Power y Nezu, 1997; Lahey, Carlson y Frick, 1997), a sus dificultades sociales, sus estilos motivacionales (Booth, Carlson, Shin y Canu, 2003) y a su respuesta al tratamiento con medicación estimulante (Barkley, DuPaul y Connor, 1999). No se ha llegado a un consenso sobre si las diferencias entre los subtipos implican una disfunción neurocognitiva diferente o bien si se trata de un *continuum* donde cada subtipo correspondería a una gravedad diferente, con el TDAH-C en el punto más extremo. Algunos autores han propuesto que los subtipos TDAH-I y TDAH-C estarían mejor conceptualizados como trastornos diferentes (Barkley, DuPaul y McMurray, 1990; Barkley, Grodzinsky y DuPaul, 1992; Goodyear y Hyndt, 1992; Milich, Valentine y Lynam, 2001). El TDAH-C se aproxima más al trastorno de conducta y al trastorno oposicionista que al TDAH-I, mientras que éste es más parecido a los trastornos de ansiedad o de aprendizaje. Además, parecen pertenecer a extremos de un *continuum* desinhibido *versus* inhibido, hiperactivo *versus* hipoactivo, externalizado *versus* internalizado, energético *versus* lento (Milich *et al.*, 2001).

Los niños y adolescentes con TDAH usan más los servicios de salud y salud mental que otros niños de su edad. La media de los costes de servicios de salud mental ambulatorios en niños con TDAH es el doble que la de niños sin TDAH (Guevara, Lozano, Wickizer, Mell y Gephart, 2001), triple si atendemos a los gastos médicos anuales y más del doble en sus familiares (Swensen *et al.*, 2003) y su riesgo a padecer lesiones graves se duplica (DiScala, Lescohier, Barthel y Guohua, 1998). Un estudio longitudinal realizado por Leibson, Katusic, Barbaresi, Ransom y O'Brien (2001) siguió a un grupo de 4.119 de niños y adolescentes, 309 de los cuales cumplían criterios de TDAH, durante un periodo de 9 años. El grupo con TDAH tenía más tendencia a padecer lesiones graves y asma, y usaba más los servicios ambulatorios, hospitalarios o de urgencias que el grupo sin TDAH. El coste medio era más del doble en el grupo con TDAH que en el control. Estas diferencias eran similares en ambos sexos y en todos los grupos de edad. Estudios retrospectivos muestran que niños diagnosticados con TDAH tienen fuerte tendencia a haber padecido problemas durante el primer año de vida, así como un mayor riesgo a padecer una variedad de problemas de salud crónicos, tales como condiciones alérgicas, asma y alergia a alimentos. No hemos

hallado estudios comparativos de los subtipos y su asociación a problemas médicos. Además, los accidentes son la primera causa de muerte en la infancia y adolescencia, siendo los niños con TDAH más proclives a padecerlos (Leibson *et al.*, 2001) [véase Barkley (2001) para una revisión]. Un estudio llevado a cabo por Rowe, Maughan y Goodman (2004) examinó la relación existente entre heridas accidentales y trastornos psiquiátricos comunes en la infancia. Los resultados demostraron una relación entre TDAH y fracturas, y entre depresión y ansiedad y algunos tipos de lesiones. El trastorno oposicionista desafiante y el TDAH, pero no el trastorno de conducta, parecen ser los trastornos externalizantes asociados con lesiones accidentales. El TDAH también se ha asociado a problemas del sueño (30-60% según los estudios). Según sus padres, los niños con TDAH tienen más dificultad para conciliar el sueño, duermen menos horas, y padecen más problemas de insomnio y sonambulismo. Los problemas del sueño pueden aparecer en la primera infancia.

Al igual que para cualquier trastorno mental, no se han podido establecer con precisión los factores causales y las vías de acción que darían lugar a la sintomatología central. Se acepta una compleja interrelación entre varios factores biológicos y ambientales en la etiología del TDAH. Por una parte, la evidencia de una base biológica del trastorno ha sido avalada por numerosos estudios de neuroimagen, genéticos y familiares. Por otra parte, algunos factores psicosociales relacionados con el TDAH podrían ser consecuencia del trastorno o de la comorbilidad con otros trastornos. Finalmente, otros factores podrían tener un rol más importante en la severidad y el pronóstico que en su etiología.

Los estudios con familiares, gemelos monocigóticos y dicigóticos, y niños adoptados, han evidenciado una base hereditaria en el TDAH Biederman *et al.*, 1992; (Biederman, Faraone, Keenan, Knee y Tsuang, 1990; Biederman *et al.*, 1995; Faraone *et al.*, 1993; Gilger, Pennington y DeFries, 1992; Goodman y Stevenson, 1989; Waldman y Rhee, 2002). La revisión de Rhee, Waldman, Hay y Levy (1999) de los estudios con gemelos sitúa la heredabilidad de los síntomas de TDAH como mínimo entre 0,80 y 0,90. Más recientemente, los estudios de genética molecular han involucrado varios genes polimórficos en la transmisión del TDAH. Se han identificado algunos candidatos, entre ellos, el alelo del receptor DRD4 que es el más fiable y el gen del transportador de la dopamina (DAT1). Estudios recientes se inclinan hacia la posibilidad de incluir a otros polimorfismos asociados a TDAH, como los genes de los receptores de la dopamina DRD5, DRD6 y el alelo DBH Taq I (Barkley, 2006; Faraone, Doyle, Mick y Biederman, 2001; Swanson, 2001).

Las complicaciones prenatales, perinatales y de la infancia podrían causar lesiones cerebrales en momentos críticos del desarrollo pudiendo contribuir a las manifestaciones psicopatológicas posteriores. Las madres de niños con TDAH presentan mayor número de complicaciones en el embarazo y parto que otras madres (Rowland, Lesesne y Abramowitz, 2002). Investigaciones retrospectivas han confirmado la asociación positiva entre el riesgo a padecer TDAH y las complicaciones en el embarazo, parto e infancia, destacando el hábito de fumar o consumo de alcohol durante el embarazo, bajo peso al nacer (< 2500 gr.), anoxia o hipoxia prolongada (Mick, Biederman, Prince, Fisher y Faraone, 2002; Milberger, Biederman, Faraone, Guite y Tsuang, 1997). Padecer la

gripe, hemorragias o amenaza de parto prematuro durante el embarazo también se han relacionado con el TDAH (Pineda *et al.*, 2003). Además, la diabetes pregestacional se ha asociado a un aumento de complicaciones congénitas en los hijos. Estas complicaciones obstétricas no son predictores específicos de TDAH sino que predisponen a algún tipo de psicopatología posterior, como anorexia nerviosa, autismo, esquizofrenia o TDAH (Buka, Goldstein y Tsuang, 1989). La interacción de estas complicaciones obstétricas con otros factores de riesgo -como la vulnerabilidad genética a un trastorno o la exposición a factores ambientales- podría dar lugar a la manifestación de los diferentes trastornos. Los niños que nacen prematuramente y, en especial, los de peso inferior a 1.500 gramos, sufren una variedad de trastornos neurológicos y del desarrollo, además de las ya conocidas complicaciones médicas de la premadurez. Estudios de seguimiento de niños nacidos con bajo peso aportan evidencia como factor de riesgo para el TDAH (Breslaw, 1995; Mick, *et al.*, 2002). Estos últimos hallaron que los niños con TDAH tenían tres veces más probabilidad de haber nacido con bajo peso al nacer que los del grupo control, habiendo controlado variables tales como la exposición prenatal al tabaco y al alcohol, el estatus socioeconómico, el TDAH en los padres y la comorbilidad con trastornos conductuales en padres e hijos. Concluyeron que si esta relación fuera causal, el 13,80% de los casos de TDAH de su muestra de 252 niños podía atribuirse a bajo peso al nacer. Los hábitos tóxicos durante el embarazo han sido muy estudiados por sus consecuencias a corto y largo plazo en el feto y el bebé. Fumar durante el embarazo puede aumentar el riesgo a que el bebé padezca TDAH, según varios estudios retrospectivos basados en el recuerdo materno (Linnet *et al.*, 2003; Milberger, Biederman, Faraone, Chen y Jones, 1996; Milberger, Biederman, Faraone y Jones, 1998; Thapar *et al.*, 2003). También estudios longitudinales, analizando muestras de orina materna, han hallado positiva la relación entre el tabaco, bajo peso al nacer y problemas atencionales y conductuales en la infancia (Wakschlag y Hans, 2002). Por el contrario, otros autores no encontraron significativa la asociación entre el consumo de tabaco o alcohol durante el embarazo y el TDAH u otros trastornos (Hill, Lovers, Locke y Shen, 2000). Milberger *et al.* (1997) hallaron una asociación con el TDAH sobre todo en las noxas crónicas durante la gestación, tales como las hemorragias maternas, el consumo de tabaco y/o alcohol y los problemas familiares. Sin embargo, no hallaron interacción entre factores genéticos y complicaciones del embarazo, parto e infancia. Otros estudios destacan la combinación de varias sustancias, como tabaco y alcohol (embriaguez) en el embarazo (Pineda *et al.*, 2003). Los niños con TDAH tienen más probabilidad de haber estado expuestos en útero al tabaco y al alcohol, 2,10 y 2,50 veces más respectivamente (Mick *et al.*, 2002), no por patología familiar, adversidad social o comorbilidad con trastornos de conducta. Una reciente revisión de la literatura sobre posibles factores de riesgo en el TDAH no halló relación positiva con la exposición prenatal a la cocaína, alcohol, cafeína a diferencia del efecto de la nicotina que era positivo (Linnet *et al.*, 2003).

El estrés psicosocial se ha asociado al TDAH (Linnet *et al.*, 2003). La adversidad psicosocial en general y la pertenencia a la clase social baja, la psicopatología materna y el conflicto familiar, en particular, incrementan el riesgo para TDAH y morbilidad asociada, independientemente del género y otros factores de riesgo (Biederman, Faraone y Monuteaux, 2002).

Nuestro estudio forma parte de una investigación más amplia orientada a buscar similitudes y diferencias entre los subtipos TDAH-I y TDAH-C en la sintomatología central, perfil neuropsicológico, historia médica, manifestaciones conductuales y comorbilidad. El objetivo de este estudio retrospectivo *ex post facto* (Montero y León, 2005) es evaluar la asociación entre los subtipos de TDAH y las complicaciones prenatales, perinatales, el temperamento del niño durante su primer año y los problemas médicos en la infancia/adolescencia. En nuestra revisión de la literatura, hemos hallado solamente dos estudios que aportan evidencia de diferencias entre subtipos en estos factores. Niños con TDAH-C tienen una incidencia más alta de lesiones accidentales que requieren cuidados médicos (Lahey *et al.*, 1998). Usando criterios del DSM-III, Frank y Ben-Nun (1998) hallaron que aproximadamente el 50% de los niños con TDA con hiperactividad *versus* 12% de niños con TDA sin hiperactividad presentaron anomalías perinatales o neonatales, pero no hallaron diferencias en la historia médica. Para la redacción de este artículo se han seguido en la medida de lo posible las recomendaciones de Ramos-Alvarez, Valdés-Conroy y Catena (2006).

Método

Participantes

Se estudiaron 59 niños y adolescentes, entre 6 y 14 años, con TDAH, cuyos padres consultaron al Servicio de Neuropediatría del Hospital Parc Taulí de Sabadell (Barcelona). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: tener entre 6 y 14 años en el momento del estudio, ser paciente de la Unidad de Neuropediatría del Hospital Parc Taulí de Sabadell, cumplir los criterios diagnósticos del *DSM-IV-TR* (American Psychiatric Association, 2000) para TDAH-I ($n = 20$) o TDAH-C ($n = 39$), no sufrir ningún trastorno neurológico o físico grave y no ser adoptado. No se incluyeron niños con el subtipo TDAH-HI porque se acepta que éste es un precursor del TDAH-C (American Psychiatric Association, 2000).

Procedimiento

Los neuropediatras diagnosticaron a los niños en entrevistas clínicas siguiendo criterios del *DSM-IV-TR* y con la ayuda de los cuestionarios cumplimentados por padres y maestros. Tras el consentimiento informado, los padres completaron varios cuestionarios sobre la historia médica, del embarazo y parto, así como del desarrollo del niño durante su primer año de vida.

Instrumentos

Para diagnosticar el TDAH y los subtipos, se siguieron los criterios diagnósticos del *DSM-IV-TR* a través de una entrevista clínica y la utilización de cuestionarios y escalas cumplimentados por padres y maestros, que detallamos a continuación.

- Escala de Conductas para Padres y Maestros (Barkley, 1987). Es un cuestionario de 18 ítems basado en los criterios diagnósticos del *DSM-IV* para el TDAH.

- Escala para la Evaluación del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) (Farré y Narbona, 2001). Es un cuestionario de 20 ítems que después de ser analizados se desglosan en una escala global y cuatro subescalas tipificadas (Hiperactividad/impulsividad, Déficit atencional, Hiperactividad/impulsividad y Déficit atencional, trastorno del comportamiento). Todas las subescalas tienen coeficientes de fiabilidad iguales o superiores a 0,90. La validez convergente de las subescalas con los criterios del DSM-IV presenta valores superiores a 0,75.
- Cuestionario de Complicaciones durante la Gestación y Parto (Barkley, 1997b). Es un cuestionario retrospectivo sobre las características de la gestación y el parto.
- Cuestionario de Problemas Médicos (Barkley, 1997b). Se pide a los padres que marquen si el niño padece en el presente o ha padecido en el pasado alguno de los problemas médicos de un listado de 20 ítems acerca de problemas como alergias, asma, problemas de sueño, de apetito, visuales, etc.
- Cuestionario sobre el Desarrollo y Temperamento en el Primer Año (Barkley, 1997b). Explora retrospectivamente diferentes aspectos del desarrollo y temperamento durante el primer año de vida del niño.

Resultados

El análisis estadístico para comparar los problemas en los dos subtipos se realizó mediante *t* de Student y pruebas de homogeneidad χ^2 , aplicando la corrección de Yates o la prueba de significación exacta de Fisher cuando así se requería, para las medidas categóricas. También se calculó la razón de riesgos (*odds ratio*) y su intervalo de confianza del 95% que indica por qué valor se multiplica el riesgo de sufrir el problema en el subtipo TDAH-C respecto al TDAH-I. El nivel de significación fue corregido para evitar el incremento del error Tipo I debido a la realización de múltiples comparaciones con los datos de una misma muestra.

La Tabla 1 presenta los resultados de la comparación entre subtipos de algunas características del embarazo/parto. No se aprecian diferencias relevantes entre los subtipos en las variables semanas de gestación, peso del niño al nacer, ni edad de la madre en el momento del parto.

TABLA 1. Comparación entre subtipos de TDAH: características de la gestación/parto.

<i>Características gestación / parto</i>	<i>Media total</i>	<i>Media TDAH-I</i>	<i>Media TDAH-C</i>	<i>Sig.</i>	<i>Dif. Medias (IC95%)</i>
Peso al nacer (gr.)	3166,90	3174	3164	0,957	9,95 (-372 a 392)
Semanas gestación	38,93	38,69	39,03	0,586	-0,34 (-1,59 a 0,91)
Peso al nacer (gr.) / Semanas gestación	81,26	83,21	80,48	0,470	2,73 (-4,82 a 10,27)
Edad de la madre	29,26	30,07	28,95	0,460	1,12 (-1,90 a 4,14)

La Tabla 2 muestra el porcentaje de problemas gestacionales que presentan los sujetos de cada subtipo. A modo de ejemplo, el 21,40% de las madres de los sujetos del TDAH-I sufrieron hemorragias durante la gestación o el parto, reduciéndose este porcentaje hasta el 2,80% en los sujetos del subtipo TDAH-C. La diferencia entre ambos porcentajes roza la significación estadística ($p = 0,061$). La razón de riesgos indica que en el TDAH-C, el riesgo de sufrir hemorragia se multiplica por 0,11 respecto al TDAH-I, con un intervalo de confianza del 95% entre 0,01 y 1,11. Aunque no se aprecia significación estadística en ninguna prueba -posiblemente debido al reducido tamaño muestral disponible- sí resulta destacable que las madres de los niños del subtipo TDAH-I informaron haber tenido casi un 19% más de hemorragias que los del TDAH-C.

TABLA 2. Comparación entre subtipos: problemas de la madre durante la gestación o el parto.

<i>Problemas durante la gestación o el parto</i>	<i>% total</i>	<i>% TDAH-I</i>	<i>% TDAH-C</i>	<i>Sig.</i>	<i>Razón riesgos (IC 95%)</i>
Hemorragia	8	21,40	2,80	0,061	0,11 (0,01 a 1,11)
Aumento peso durante gestación >12 kg.	20,80	7,70	25,70	0,248	4,15 (0,47 a 36,61)
Incompatibilidad Rh	6,30	14,30	2,90	0,200	0,18 (0,02 a 2,19)
Nauseas o vómitos frecuentes	30	35,70	27,80	0,837	0,69 (0,19 a 2,58)
Enfermedad importante o accidente	9,80	13,30	8,30	0,624	0,59 (0,09 a 3,95)
Tomaba medicación	15,70	6,70	19,40	0,409	3,38 (0,38 a 30,20)
Consumía bebidas alcohólicas	3,90	6,70	2,80	0,506	0,40 (0,02 a 6,85)
Fumaba cigarrillos	30,80	20	35,10	0,459	2,17 (0,52 a 9,09)
El parto fue inducido	44,20	36,40	46,90	0,800	1,54 (0,38 a 6,33)
Fórceps / Cesárea / Nalgas	45,70	50	44,40	0,782	0,80 (0,17 a 3,88)

Las Tabla 3, 4 y 5 presentan los resultados referentes a los problemas de la madre durante el embarazo o el parto, al estado de salud y temperamento del niño durante su primer año de vida, y a su historia médica. Como resultados más relevantes, y estadísticamente significativos, se encuentra un mayor porcentaje de niños del subtipo TDAH-C con problemas de cólicos o considerados por sus padres espabilados o muy activos, y siempre en movimiento. Los niños del subtipo TDAH-C superan de forma significativa a los TDAH-I en sufrir lesiones que requerían suturas. Otras diferencias entre subtipos con tendencia a la significación se dan en la existencia de hemorragia durante la gestación o el parto, de infecciones de oído, de alergias y de problemas de apetito, más habituales entre niños con TDAH-I.

TABLA 3. Comparación entre subtipos de TDAH: problemas del niño durante el parto o el post-parto.

<i>Problemas durante el parto o el post-parto</i>	<i>% total</i>	<i>% TDAH-I</i>	<i>% TDAH-C</i>	<i>Sig.</i>	<i>Razón riesgos (IC95%)</i>
Lesionado durante parto	2	0	2,80	1,000	No calculable
Dificultad para respirar en el post-parto	2	0	2,80	1,000	No calculable
Nació morado	6	6,70	5,70	1,000	0,85 (0,07 a 10,14)
Se puso amarillo	18,40	6,70	23,50	0,242	4,31 (0,49 a 38,03)
Tuvo infección neonatal	2,10	6,70	0	0,313	No calculable
Nació con malformación	2,00	6,70	0	0,294	No calculable
Estuvo ingresado > 4 días	16,30	21,40	14,30	0,855	0,61 (0,13 a 3,00)

TABLA 4. Comparación entre subtipos de TDAH: estado de salud y temperamento del niño durante los 12 primeros meses.

<i>Problemas durante los 12 primeros meses</i>	<i>% total</i>	<i>% TDAH-I</i>	<i>% TDAH-C</i>	<i>Sig.</i>	<i>Razón riesgos (IC95%)</i>
Dificultades para ser alimentado	18	28,60	13,90	0,245	0,40 (0,09 a 1,80)
Dificultades para dormir	28	21,40	30,60	0,768	1,61 (0,38 a 6,95)
Cólicos	36	14,30	44,40	0,046	4,80 (0,94 a 24,62)
Dificultades para regular horarios	20	21,40	19,40	1,000	0,88 (0,19 a 4,05)
Espabilado	89,80	71,40	97,10	0,019	13,60 (1,36 a 135,90)
Alegre	94	85,70	97,20	0,186	5,83 (0,48 a 70,24)
Cariñoso	95,90	92,90	97,10	0,494	2,62 (0,15 a 44,97)
Sociable	95,90	92,90	97,10	0,494	2,62 (0,15 a 44,97)
Fácil de consolar	81,60	92,30	77,80	0,412	0,29 (0,03 a 2,60)
Muy activo, siempre en movimiento	76	42,90	88,90	0,002	10,67 (2,42 a 47,02)
Muy tozudo	42,90	28,60	48,60	0,201	2,36 (0,62 a 8,98)

TABLA 5. Comparación entre subtipos de TDAH: historia médica del niño.

<i>Historia médica del niño</i>	<i>% total</i>	<i>% TDAH-I</i>	<i>% TDAH-C</i>	<i>Sig.</i>	<i>Razón riesgos (IC95%)</i>
Asma	10	7,10	11,10	1,000	1,63 (0,17 a 15,95)
Alergia	26	42,90	19,40	0,182	0,32 (0,08 a 1,23)
Diabetes, artritis, enfermedad crónica	4,10	7,10	2,90	0,494	0,38 (0,02 a 6,57)
Epilepsia o convulsiones	4	0,00	5,60	1,000	No calculable
Convulsiones febriles	16	21,40	13,90	0,670	0,59 (0,12 a 2,89)
Problemas de corazón	8	0	11,10	0,566	No calculable
Fracturas	20	21,40	19,40	1,000	0,88 (0,19 a 4,05)
Lesiones que requieran suturas	44	21,40	52,80	0,045	4,10 (0,98 a 17,20)
Trauma con pérdida de consciencia	6,10	0	8,30	0,555	No calculable
Intervención quirúrgica	34	28,60	36,10	0,613	1,41 (0,37 a 5,42)
Ingreso hospitalario prolongado	24,50	28,60	22,90	0,721	0,74 (0,18 a 3,01)
Problemas de lenguaje o articulación	42,90	42,90	42,90	1,000	1,00 (0,29 a 3,50)
Infecciones de oído	60	78,60	52,80	0,095	0,31 (0,07 a 1,28)
Dificultades de audición	6,10	14,30	2,90	0,193	0,18 (0,02 a 2,13)
Problemas de visión	21,60	20	22,20	1,000	1,14 (0,26 a 5,07)
Problemas motricidad fina o escritura	46,70	50	45,20	0,763	0,82 (0,23 a 2,92)
Torpeza motora	25	21,40	26,70	0,709	1,33 (0,29 a 6,04)
Problemas de apetito	32,70	46,70	26,50	0,165	0,41 (0,12 a 1,46)
Problemas de sueño	32	33,30	31,40	0,895	0,92 (0,25 a 3,33)
Problemas de control de las deposiciones	6	6,70	5,70	1,000	0,85 (0,07 a 10,14)
Problemas de control urinario	20	26,70	17,10	0,462	0,57 (0,13 a 2,41)

Finalmente, la Tabla 6 compara los dos subtipos en el número total de problemas, agrupados según los criterios de las tablas anteriores. Sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la cantidad total de problemas durante el primer año

de vida, teniendo los niños del subtipo TDAH-C hasta 1,65 más problemas que los del subtipo TDAH-I.

TABLA 6. Comparación entre subtipos: número total de problemas.

<i>Nº total problemas</i>	<i>Media total</i>	<i>Media TDAH-I</i>	<i>Media TDAH-C</i>	<i>Sig.</i>	<i>Dif. medias (IC95%)</i>
Durante gestación o parto	2,25	2,60	2,17	0,524	0,43 (-0,93 a 1,78)
Durante parto o post-parto	0,38	0,50	0,32	0,403	0,18 (-0,25 a 0,60)
Durante 12 primeros meses	6,82	6,23	7,06	0,048	-0,83 (-1,65 a -0,01)
Historia médica	6,45	7	6,22	0,548	0,78 (-1,80 a 3,36)

Discusión

El hallazgo de diferencias entre subtipos de TDAH apoyaría la idea de que estos estarían mejor conceptualizados como entidades clínicas independientes. Nuestro estudio investiga similitudes y diferencias en la historia de complicaciones obstétricas (pre y perinatales), estado postnatal e historia médica posterior entre los subtipos de TDAH-I y TDAH-C en una muestra de niños entre los 6 y los 14 años. La literatura que compara los subtipos en estas variables es escasa. En primer lugar, queremos destacar algunas observaciones del conjunto de la muestra en cuanto a complicaciones obstétricas, como una presencia de partos inducidos o distócicos (uso de fórceps, cesárea o parto de nalgas) en casi la mitad de la muestra y la alta exposición prenatal al tabaco en los dos subtipos (Chabrol, Peresson, Milberger, Biederman y Faraone, 1997; Linnet *et al.*, 2003; Mick *et al.*, 2002; Milberger *et al.*, 1998; Thapar *et al.*, 2003), así como también las elevadas frecuencias de náuseas y vómitos recurrentes. También globalmente y como era predecible, estos niños han sufrido un elevado número de problemas médicos postnatales y en la infancia; entre los que más prevalecen, en orden decreciente, figuran las infecciones de oído, los problemas de motricidad fina, las dificultades de lenguaje o articulación, cólicos del lactante, los problemas del sueño y apetito durante el primer año, las lesiones que requieren suturas, las intervenciones quirúrgicas, la torpeza motriz, los ingresos hospitalarios prolongados y los problemas de control urinario.

En cuanto a los subtipos, hay pocos trabajos que hayan relacionado los subtipos y los factores obstétricos. Sabemos que las complicaciones pre y perinatales son factores etiológicos que influyen sobre el neurodesarrollo, pero la falta de referencias hace que aún sea un campo abierto. No está claro si hay correlación entre las noxas y los subtipos. Los resultados de nuestro estudio revelan similitudes en las características de la gestación y parto estudiadas (semanas de gestación, peso al nacer y edad de la madre). No hemos corroborado las conclusiones de una investigación anterior (Frank y Ben-Nun, 1998) que halló diferencias entre subtipos en la ocurrencia de problemas

perinatales. Entre los factores prenatales, tan sólo la presencia de hemorragias muestra tendencia a la significación, con mayor incidencia en el subtipo TDAH-I. Para finalizar, es notable que ya desde el primer año de vida algunas características sean detectables en el subtipo TDAH-C. Sufrir cólicos, ser descritos por sus padres como espabilados o muy activos, y siempre en movimiento va en la línea de la presencia de hiperactividad en estos niños a muy temprana edad. Los niños con edad de inicio más temprana del TDAH presentan peor rendimiento cognitivo y de lenguaje, mayor comorbilidad y más problemas familiares (McGee, Williams y Feehan, 1992). Además, la edad de inicio temprana tiene mayor implicación clínica para el TDAH-C (Willoughby, Curran, Costello y Angold, 2000). En esta misma línea, la asociación positiva entre el subtipo TDAH-C y sufrir lesiones que requieran suturas discrimina entre los subtipos y puede relacionarse con la hiperactividad e impulsividad y la tendencia a accidentes en el TDAH-C.

A la vista de los resultados, se podría sugerir que las noxas de curso más continuo o dilatado (hemorragias durante el embarazo, exposición prenatal al tabaco, infecciones de oído, alergias y problemas de apetito) estarían más presentes en el grupo TDAH-I. Aunque no podemos afirmar categóricamente que haya diferencias de complicaciones obstétricas e historia médica entre subtipos, estos datos apuntan en esa dirección. Futuras investigaciones deberán corroborar o refutar estos hallazgos. En todo caso, hay que interpretarlo en el contexto de algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra no ha aportado la potencia estadística suficiente para detectar otros posibles factores discriminantes entre los subtipos. En segundo lugar, en el momento del estudio no se tenían medidas cuantitativas de las variables del embarazo, parto, médicas, por lo que fue necesario usar cuestionarios completados por los padres. Al tratarse de un estudio retrospectivo, sin contrastar con los datos documentados en la historia clínica en el momento del embarazo y parto, variables como el sesgo del recuerdo podrían interferir, aunque estudios anteriores destacan que afectarían en el sentido de no recordar algunos factores más que de inventar nuevos (Buka *et al.*, 1989). Los resultados de este estudio sugieren que existen diferencias en las noxas asociadas a la gestación y parto entre los subtipos de TDAH. Por otra parte, dicho sesgo no parece que pueda influir de forma distinta en uno u otro grupo.

La multiplicidad de factores involucrados con el TDAH podría estar relacionada con la heterogeneidad del trastorno; es decir, diferentes combinaciones de factores podrían dar lugar a manifestaciones variables del mismo. Entre estos factores, las complicaciones obstétricas estudiadas en nuestro trabajo sugieren una moderada influencia en la heterogeneidad observada.

Las intervenciones dirigidas a reducir las lesiones y accidentes en grupos de alto riesgo como los niños con TDAH podrían ser diferentes para los subtipos. La presencia de hiperactividad/impulsividad sugeriría una intervención a nivel de educación para los padres, para aumentar su nivel de implicación en el juego, de control y supervisión a sus hijos (características en su defecto asociadas a tendencia a accidentes). La ausencia de hiperactividad/impulsividad, en el caso del grupo TDAH-I podría beneficiarle de programas dirigidos directamente a los niños. Además, otros factores que cabría tener en cuenta como factores añadidos que aumentan aún más el riesgo en estos niños sería su tendencia a padecer problemas de coordinación motriz, su alta comorbilidad con el

trastorno oposicionista desafiante y el trastorno de conducta cuya agresividad promueve este riesgo.

Referencias

- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3ª edición). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3ª edición revisada). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4ª edición). Washington, D.C. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4ª edición, revisión de texto). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Barkley, R.A. (1987). *Defiant children: A clinician's manual for parent training*. Nueva York: Guilford Press.
- Barkley, R.A. (1997a). *ADHD and the nature of self-control*. Nueva York: Guilford Press.
- Barkley, R.A. (1997b). *Defiant children: A clinician's manual for parent training* (2ª ed.). Nueva York: Guilford Press.
- Barkley, R.A. (2001). Accidents and ADHD. *Economics of Neuroscience*, 3, 64-68.
- Barkley, R.A. (2006). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (3ª ed.). Nueva York: Guilford Press.
- Barkley, R.A., DuPaul, G.J. y Connor, D.F. (1999). Stimulants. En J.S. Werry y M.G. Aman (Eds.), *Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents* (2ª ed.) (pp. 213-247). Nueva York: Plenum Medical Book.
- Barkley, R.A., DuPaul, G.J. y McMurray, M.B. (1990). Comprehensive evaluation of Attention Deficit Disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 775-789.
- Barkley, R.A., Grodzinsky, G. y DuPaul, G.J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20, 163-188.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C. Sprich-Buckminster, S., Ugalia, K., Jellinek, M.S., Steingard, R., Spencer, T., Norman, D., Kolodny R., Kraus, I., Perrin, J., Keller, M.B. y Tsuang, M.T. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728-738.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Knee, D. y Tsuang, M.T. (1990). Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 526-533.
- Biederman, J., Faraone, S.V. y Monuteaux, M.C. (2002). Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's Index of Adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1556-1562.
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S.V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., Ablon, J.S., Warburton, R. Reed, E. y Davis, S. (1995). Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 1495-503.
- Booth, J., Carlson, C., Shin, N. y Canu, W. (2003). Parent, teacher and self rated motivational styles in ADHD subtypes. *The ADHD Report*, 9, 8-11.

- Breslaw, N. (1995). Psychiatric sequelae of low birth weight. *Epidemiologic Reviews*, 17, 96-106.
- Buka, S.L., Goldstein, J.M. y Tsuang, M.T. (1989). *Measurement of fetal events in schizophrenia research*. San Francisco, CA: American Psychological Association.
- Capdevila-Brophy, C., Artigas-Pallares, J., Ramírez-Mallafre, A., López-Rosendo, M., Real, J. y Obiols-Llandrich, J.E. (2005). The neuropsychological phenotype of attention deficit hyperactivity disorder: Are there differences among subtypes? *Revista de Neurología*, 40 (Suppl.1), 17-23.
- Carlson, C.L. y Mann, M. (2000). Attention deficit disorder, predominantly inattentive type. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9, 499-510.
- Carlson, C.L. y Mann, M. (2002). Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 31, 123-129.
- Chabrol, H., Persson, G., Milberger, S., Biederman, J. y Faraone, S.V. (1997). ADHD and maternal smoking during pregnancy. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1177-1178.
- DiScala, C., Lescossier, I., Barthel, M. y Guouha, L. (1998). Injuries to children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 102, 1415-1421.
- Eiraldi, R.B., Power, T.J. y Nezu, C.M. (1997). Patterns of comorbidity associated with subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder among 6-12 year old children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 503-514.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Lehman, B., Keenan, K., Norman, D., Seidman, L.J., Kolodny, P., Kraus, I., Perrin, J. y Chen, W.J. (1993). Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: Results from a family genetic study. *American Journal of Psychiatry*, 150, 891-895.
- Faraone, S.V., Doyle, A.E., Mick, E. y Biederman, J. (2001). Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1052-1057.
- Farré, A. y Narbona, J. (2001). *EDAH, Escala para la evaluación del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad* (4ª edición). Madrid: TEA.
- Frank, Y. y Ben-Nun, Y. (1998). Toward a clinical sub-grouping of hyperactive and nonhyperactive Attention Deficit Disorder: Results of a comprehensive neurological and neuropsychological assessment. *Journal of Diseases Children*, 142, 153-155.
- Gilger, J.W., Pennington, B.F. y DeFries, J.C. (1992). A twin study of the etiology of comorbidity: Attention-deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 20, 303-315.
- Goodman, R. y Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity: II the aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 30, 691-709.
- Goodyear, P. y Hyndt, G. (1992). Attention-deficit disorder with (ADD/H) and without (ADD/WO) hyperactivity: Behavioral and neuropsychological differentiation. *Journal of Clinical Child Psychology*, 21, 273-305.
- Guevara, J., Lozano, P., Wickizer, T., Mell, L. y Gephart, H. (2001). Utilization and cost of health care services for children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108, 71-78.
- Hill, S.Y., Lowers, L., Locke, W.J. y Shen, S. (2000). Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *Journal of Studies on Alcohol*, 61, 661-668.
- Lahey, B.B., Carlson, C.L. y Frick, P.J. (1997). Attention-Deficit Disorder without Hyperactivity. En T.A. Widiger, A.J. Frances, H.A. Pincus, R. Ross y M.B. First (Eds.), *DSM-IV sourcebook* (pp. 163-188). Washington, D.C.: American Psychiatric Press.

- Lahey, B.B., Pelham, W.E., Stein, M.A., Loney, J., Trapani, C., Nugent, K., Kipp, H., Schmidt, E., Lee, S., Cale, M., Gold, E., Hartung, C., Willcutt, E. y Baumann, B. (1998). Validity of DSM-IV attention deficit / hyperactivity disorder with younger children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 695-702.
- Leibson, C.L., Katusic, S.K., Barbaresi, W.J., Ransom, J. y O'Brien, P.C. (2001). Use and costs of medical care for children and adolescents with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*, 285, 60-66.
- Linnet, K.M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T.B., Rodriguez, A., Kotimaa, A., Moilanen, I., Thomsen, P.H., Olsen, J. y Jarvelin, M. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated disorders: Review of the current evidence. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1028-1040.
- Lockwood, K.A., Marcotte, A.C. y Stern, C. (2001). Differentiation of attention deficit hyperactivity disorder subtypes: Application of a neuropsychological model of attention. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 23, 317-330.
- McGee, R., Williams, S. y Feehan, M. (1992). Attention deficit disorder and age of onset of problem behaviors. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20, 487-502.
- Mick, E., Biederman, J., Prince, J., Fischer, M.J. y Faraone, S.V. (2002). Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental and Behavior Pediatrics*, 23, 16-22.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Chen, L. y Jones, J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *American Journal of Psychiatry*, 153, 1138-1142.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Guite, J. y Tsuang, M.T. (1997). Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: Issues of gene-environment interaction. *Biological Psychiatry*, 41, 65-75.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V. y Jones, J. (1998). Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: Findings from a high-risk sample of siblings. *Journal of Clinical Child Psychology*, 27, 352-358.
- Milich, R., Valentine, A.C. y Lynam, D.R. (2001). ADHD combined type and ADHD predominantly inattentive type are distinct and unrelated disorders. *Clinical Psychology: Science Practice*, 8, 463-488.
- Montero, I. y León, O.G. (2005). Sistema de clasificación del método en los informes de investigación en Psicología. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 5, 115-127.
- Nigg, J.T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, 127, 571-598.
- Pineda, D.A., Puerta, I.C., Merchán, V., Arango, C.P., Galvis, A.Y., Velásquez, B., Gómez, M., Builes, A., Zapata, M., Montoya, P., Martínez, J., Salazar, E.O. y Lopera, F. (2003). Factores perinatales asociados con la aparición del trastorno por deficiencia de atención en niños de la comunidad colombiana 'paisa'. *Revista de Neurología*, 36, 609-613.
- Ramos-Alvarez, M.M., Valdés-Conroy, B. y Catena, A. (2006). Criteria of the peer-review process for publication of experimental and quasi-experimental research in Psychology. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 6, 773-787.
- Rhee, S.H., Waldman, I.D., Hay, D.A. y Levy, F. (1999). Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 24-41.
- Rowe, R., Maughan, B. y Goodman, R. (2004). Childhood psychiatric disorder and unintentional injury: Findings from a national cohort study. *Journal of Pediatric Psychology*, 29, 119-130.

- Rowland, A.S., Lesesne, C.A. y Abramowitz, A.J. (2002). The epidemiology of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A public health view. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8, 162-170.
- Swanson, J.M. (2001). Genes and attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neuroscience Research*, 1, 207-216.
- Swensen, A.R., Birnbaum, H. G., Secnik, K., Marynchenko, M., Greenberg, P. y Claxton, A. (2003) Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder: Increased costs for patients and their families. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 1415-1423.
- Thapar, A., Fowler, T., Rice, F., Scourfield, J., Van-den-Bree, M., Thomas, H., Harold, G. y Hay, D. (2003). Maternal smoking during pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms in offspring. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1985-1989.
- Wakschlag, L.S. y Hans, S.L. (2002). Maternal smoking during pregnancy and conduct problems in high-risk youth: A developmental framework. *Development and Psychopathology*, 14, 351-369.
- Waldman, I.D. y Rhee, S.H. (2002). Behavioral and molecular genetic studies of ADHD. En S. Sandberg (Ed.), *Hyperactivity and attention disorders in childhood* (2ª ed.). Nueva York: Cambridge University Press.
- Willoughby, M.T., Curran, P.J., Costello, E.J. y Angold, A. (2000). Implications of early versus late onset of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1512-1519.