

Tesis Doctoral

TDAH infantil y metilfenidato
Predictores clínicos de respuesta al tratamiento



© Roberto Bergado

"Pedro el Greñudo"

Directores:
Antoni Bulbena Vilarrasa,
Òscar Vilarroya Oliver,
Daniel Bergé Baquero

Lurdes Duñó Ambrós, 2014

TDAH infantil y metilfenidato
Predictores clínicos de respuesta al tratamiento

Lurdes Duñó Ambròs

Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions PSMar
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Universitat Autònoma de Barcelona



Barcelona, 2014

TDAH infantil y metilfenidato

Predictores clínicos de respuesta al tratamiento

Lurdes Duñó Ambròs

Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions PSMar. Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona

RESUMEN

Objetivo: El propósito de este estudio fue conocer las posibles variables predictivas psicopatológicas y cognitivas asociadas a la mala respuesta al tratamiento con metilfenidato (MPH) en niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). **Métodos:** La muestra estuvo constituida por setenta y siete pacientes ambulatorios con TDAH de entre 5 y 14 años de edad, sin historia previa de medicación y sin comorbilidad psiquiátrica. Fue un estudio abierto donde todos los sujetos recibieron tratamiento con MPH, durante 4 semanas. Los criterios de respuesta elegidos *a priori* consistían en (1) *Clinical Global Impression-Severity scale* ≤ 3 y (2) *Children's Global Assessment Scale* > 70 a las 4 semanas. Las variables psicopatológicas se evaluaron mediante cuestionarios contestados por los padres en *The Child Behavior Checklist* y síntomas de labilidad emocional en la *Conners' Parent Rating Scale items "llora con facilidad", "malhumorado y resentido" y "cambios de humor rápido"* con puntuaciones ≥ 2 . Las pruebas neuropsicológicas utilizadas incluyeron la *Wechsler Intelligence Scale for Children* y el *Conners' Continuous Performance Test* para medir las variables cognitivas. Mediante un análisis de regresión lineal multivariado, se compararon variables sociodemográficas, características clínicas y función cognitiva en situación basal según la buena o mala respuesta al MPH. **Resultados:** Cincuenta y dos sujetos (67,5%, 40 varones, edad media $9,27 \pm 2,46$) cumplieron criterios de buena respuesta, con mejoría significativa en las puntuaciones *Clinical Global Impression-Severity scale* y *Children's Global Assessment Scale* ($p < 0,001$). Veinticinco sujetos (32,5%, 19 varones, edad media $7,76 \pm 1,5$) obtuvieron mala respuesta. Los resultados de las variables psicopatológicas obtenidos en la *The Child Behavior Checklist* mostraron que los problemas de ansiedad (OR = 6,36, $p = 0,016$), agresividad (OR = 5,50, $p = 0,024$), externalización (OR = 5,50, $p = 0,024$), los problemas totales (OR = 3,96, $p = 0,046$) y la DESR severa (OR = 4,12, $p = 0,048$) se asociaron significativamente al grupo de niños con mala respuesta al MPH. Los resultados en la *Conners' Parent Rating Scale* mostraron que la presencia del síntoma *malhumorado y resentido* (OR = 6,56, $p = 0,015$) y la simultaneidad de los tres síntomas de labilidad emocional grave (OR = 6,96, $p = 0,013$), se asociaron significativamente al grupo de niños con mala respuesta. En relación a las variables cognitivas, las puntuaciones medias basales no mostraron diferencias significativas entre el grupo de buena respuesta (Capacidad Intelectual Total = 93,31) y el grupo de mala respuesta (Capacidad Intelectual Total = 86,96). Tampoco mostraron diferencias significativas las puntuaciones medias del *Conners' Continuous Performance Test*. En relación a los datos sociodemográficos, las variables con diferencias significativas fueron la edad y el antecedente de institucionalización. **Conclusiones:** Los datos del estudio demuestran

que el MPH es efectivo para el tratamiento del TDAH. Sin embargo, esta efectividad se reduce cuando se trata de niños con TDAH con graves problemas de conducta y de las emociones, percibidos por los padres, en especial la disregulación emocional y la labilidad emocional. Además se demuestra que para los niños de menor edad, la efectividad del MPH es menor. **Implicaciones clínicas:** Este estudio evidencia que los niños con TDAH y disregulación emocional, presentan menor efectividad al tratamiento con MPH. Además apoya la idea de que un enfoque dimensional en el proceso diagnóstico puede ayudar a determinar la respuesta al MPH. Por otro lado, demuestra que la edad es una variable predictiva de respuesta al MPH.

Palabras clave: TDAH infantil y disregulación emocional, predictores clínicos, respuesta al MPH.

Childhood ADHD and methylphenidate Clinical predictors of treatment response

Lurdes Duñó Ambròs

Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions PSMar. Psychiatry and Legal Medicine
Department, Universitat Autònoma de Barcelona

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to determine the possible psychopathological and cognitive predictors associated with poor response to treatment with methylphenidate (MPH) in children with *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD). **Methods:** The sample consisted of seventy-seven outpatients with ADHD aged 5 to 14 years old with no history of medication without psychiatric comorbidity. This was an open study and all subjects received treatment with MPH for 4 weeks. Response criteria chosen a priori were to (1) *Clinical Global Impression-Severity scale* ≤ 3 and (2) *Children's Global Assessment Scale* > 70 at 4 weeks. Clinical variables were assessed using questionnaires completed by parents as *The Child Behavior Checklist* and emotional lability scores ≥ 2 and *Conners' Parent Rating Scale* items "cries easily or often", "angry and resentful" and "mood changes quickly and drastically". Neuropsychological test used for measure cognitive variables were *Wechsler Intelligence Scale for Children* and *Conners' Continuous Performance Test*. Using a multivariate linear regression analysis, demographic variables, clinical characteristics and cognitive function at baseline were compared according to the good or poor response to MPH. **Results:** Fifty-two subjects (67.5%, 40 males, mean age 9.27 ± 2.46) met good response criteria, with significant improvement in *Clinical Global Impression-Severity scale* and *Children's Global Assessment Scale* ($p < 0.001$) scores. Twenty five subjects (19 males, mean age 7.76 ± 1.5) had poor response. Psychopathological variables results obtained in *The Child Behavior Checklist* showed that anxiety problems (OR = 6.36, $p = 0.016$), aggression (OR = 5.50, $p = 0.024$), externalizing problems (OR = 5.50, $p = 0.024$), total problems (OR = 3.96, $p = 0.046$) and severe dysregulation (OR = 4.12, $p = 0.048$) were significantly associated with poor response to MPH. *Conners' Parent Rating Scale* results showed that "angry and resentful" symptom (OR = 6.56, $p = 0.015$) and severe emotional lability three symptoms simultaneously (OR = 6.96, $p = 0.013$) were significantly associated with poor response to MPH. Regarding cognitive variables, mean baseline scores did not show significantly differences between good response group (Total Intellectual Capacity = 93.31) and poor response group (Total Intellectual Capacity = 86.96). Furthermore, *Conners' Continuous Performance Test* did not show significantly differences in both groups. The age and the institutionalization were significantly associated with poor response to MPH. **Conclusions:** The study data shows that MPH treatment is effective in ADHD disorder. However, this effectiveness decrease in ADHD children with emotion dysregulation based on parent-reported problems in *The Child Behavior Checklist* and emotional lability in the *Conners' Parent Rating Scale*. Furthermore, the study shows that MPH treatment is less effective with early childhood

and with institutionalization background. **Clinical Implications:** This study shows evidence that children with ADHD and Emotional Dysregulation exhibit poor response to MPH. Additionally; it supports the idea that a dimensional diagnostic process can help to determine MPH response. Furthermore, the age is considered as a predictor of treatment response.

Keywords: Childhood ADHD an emotion dysregulation, clinical predictors, response to MPH.

CONTENIDO

| | |
|--|-----|
| CONTENIDO..... | i |
| TABLAS | iii |
| FIGURAS..... | v |
| ABREVIATURAS..... | vii |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. Generalidades en el TDAH | 1 |
| 1.1.1. Definición | 1 |
| 1.1.2. Antecedentes históricos | 1 |
| 1.1.3. Etiopatogenia | 14 |
| 1.1.4. Fisiopatología..... | 32 |
| 1.1.5. Neuropsicología | 49 |
| 1.2. Comorbilidad..... | 78 |
| 1.3. Tratamiento farmacológico | 81 |
| 1.3.1. Fármacos psicoestimulantes | 82 |
| 1.3.2. Fármacos no psicoestimulantes..... | 88 |
| 1.4. Factores implicados en la respuesta al MPH..... | 92 |
| 1.5. Planteamiento del estudio | 100 |
| 2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS | 103 |
| 3. MÉTODO..... | 105 |
| 3.1. Procedimiento..... | 105 |
| 3.1.1. Diseño del estudio | 105 |
| 3.1.2. Participantes..... | 105 |
| 3.1.3. Medicación del estudio | 109 |
| 3.1.4. Instrumentos de evaluación | 109 |
| 3.1.5. Estudio de las variables | 113 |
| 3.2. Análisis | 120 |
| 4. RESULTADOS | 124 |
| 4.1. Datos sociodemográficos | 124 |

| | |
|--|-----|
| 4.2. Características basales en función de la respuesta al MPH | 125 |
| 4.2.1. Distribución de los pacientes | 125 |
| 4.2.2. Dosificación del MPH | 128 |
| 4.2.3. Características sociodemográficas | 128 |
| 4.2.4. Características cognitivas | 129 |
| 4.2.5. Características psicopatológicas | 132 |
| Dominios en el Conners' Parent Rating Scale (CPRS-48)..... | 132 |
| Dominios en el Conners' Teachers Rating Scale (CTRS-39)..... | 136 |
| Dominios en el Child Behaviour Checklist (CBCL)..... | 137 |
| 4.3. Variables asociadas a mala respuesta al MPH | 142 |
| 4.3.1. Asociación entre los dominios del CBCL y mala respuesta al MPH..... | 144 |
| 4.3.2. Asociación entre labilidad emocional en la CPRS-48 y mala respuesta al MPH..... | 146 |
| 4.3.3. Comparación de predictores de respuesta al MPH | 148 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 151 |
| 5.1. Resultados generales..... | 151 |
| 5.2. Discusión de los resultados obtenidos en cada una de las hipótesis..... | 154 |
| 5.2.1. Afectación de la regulación emocional y respuesta al MPH | 154 |
| 5.2.2. Afectación cognitiva y respuesta al MPH | 166 |
| 5.2.3. Factores sociodemográficos y respuesta al MPH | 170 |
| 5.3. Consideraciones finales | 172 |
| 5.4. Conclusiones | 173 |
| 5.5. Puntos Fuertes | 174 |
| 5.6. Limitaciones | 174 |
| 5.7. Implicaciones para la práctica clínica | 176 |
| 5.8. Implicaciones para la investigación..... | 178 |
| AGRADECIMIENTOS | 181 |
| REFERENCIAS | 183 |

TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1.1. Fundamentos neuroquímicos del SNC relacionados con el TDAH..... | 33 |
| Tabla 1.2. Factores que contribuyen al desajuste emocional en el TDAH..... | 69 |
| Tabla 1.3. Acción de las formulaciones de MPH..... | 87 |
| Tabla 1.4. Fármacos para el TDAH..... | 90 |
| Tabla 3.1. Criterios de inclusión..... | 106 |
| Tabla 3.2. Características sociodemográficas de la muestra..... | 108 |
| Tabla 3.3. Instrumentos de evaluación psicopatológica..... | 111 |
| Tabla 4.1. Características sociodemográficas de la muestra..... | 124 |
| Tabla 4.2. Porcentaje de niños con mejoría clínicamente significativa según escalas CGI-S y CGAS..... | 125 |
| Tabla 4.3. Impresión Clínica y Evaluación Clínica Global en la visita basal y post-basal en función de la respuesta al MPH..... | 126 |
| Tabla 4.4. Dosificación del MPH según la respuesta farmacológica..... | 128 |
| Tabla 4.5. Características sociodemográficas en visita basal según la respuesta al MPH..... | 129 |
| Tabla 4.6. Características cognitivas en visita basal según la respuesta al MPH..... | 130 |
| Tabla 4.7. Puntuaciones de los Dominios CPRS-48 en visita basal según la respuesta al MPH..... | 133 |
| Tabla 4.8. Porcentaje de pacientes con el dominio Ansiedad de la CPRS-48 en visita basal según la respuesta al MPH..... | 134 |
| Tabla 4.9. Puntuaciones medias de los síntomas de labilidad emocional de la CPRS-48 en visita basal según la respuesta al MPH..... | 135 |
| Tabla 4.10. Porcentaje de pacientes con síntomas graves de labilidad emocional en la CPRS en visita basal según la respuesta al MPH..... | 136 |
| Tabla 4.11. Dominios del CBCL en visita basal según la respuesta al MPH..... | 137 |
| Tabla 4.12. Porcentaje de niños con puntuaciones clínicas ($T \geq 70$) en los dominios del CBCL en visita basal según la respuesta al MPH..... | 139 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 4.13. Perfil DESR (CBCL-AAA) en visita basal según la respuesta al MPH..... | 140 |
| Tabla 4.14. Severidad DESR (CBCL-DP/DBP) en visita basal según la respuesta al MPH..... | 141 |
| Tabla 4.15. Asociación entre Disregulación Emocional Severa y mala respuesta al metilfenidato..... | 143 |
| Tabla 4.16. Asociación entre síntomas graves de labilidad emocional y mala respuesta al metilfenidato..... | 144 |
| Tabla 4.17. Comparación de predictores de mala respuesta al MPH..... | 148 |

FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1.1. Atención top-down y bottom-up..... | 40 |
| Figura 1.2. Corteza Prefrontal..... | 41 |
| Figura 1.3. Conexiones cerebrales que regulan la atención, la conducta y la emoción...42 | |
| Figura 1.4. <i>Neural Circuits Implicated in Emotion Dysregulation in ADHD</i> | 48 |
| Figura 1.5. Representación esquemática del modelo del déficit en el control inhibitorio de Barkley..... | 52 |
| Figura 1.6. Principales vías dopaminérgicas y norandrenérgicas en el cerebro..... | 55 |
| Figura 1.7. Representación esquemática del modelo de Sonuga-Barke..... | 56 |
| Figura 1.8. Modelos para el TDAH. Propuestos por Barkley y Sonuga-Barke..... | 57 |
| Figura 1.9. Reconceptualización del modelo de TDAH..... | 61 |
| Figura 1.10. Fallo en la inhibición de las emociones..... | 67 |
| Figura 1.11. Concentración en plasma MPH de liberación inmediata..... | 84 |
| Figura 1.12. Concentración en plasma MPH de liberación intermedia..... | 85 |
| Figura 1.13. Concentración en plasma MPH de liberación prolongada..... | 86 |
| Figura 3.1. Selección de la muestra..... | 107 |
| Figura 3.2. Escalas de Impresión Clínica Global–Gravedad (CGI-S) y Evaluación Clínica Global (CGAS)..... | 115 |
| Figura 4.1. Representación gráfica del análisis t en las subescalas del WISC-IV..... | 131 |
| Figura 4.2. Representación gráfica de los Odds Ratio CBCL..... | 145 |
| Figura 4.3. Representación gráfica de los Odds Ratio CPRS..... | 147 |

ABREVIATURAS

| | |
|-----------|--|
| AAA | Aggression/Anxiety-Depression/Attention |
| ADHD | Attention Deficit Hyperactivity Disorder |
| ADHD-RS | Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scales |
| APA | American Psychiatric Association |
| ATV | Área Tegmental Ventral |
| CBCL | Child Behavior Checklist |
| CBCL-AAA | Child Behavior Checklist - Aggression/Anxiety-Depression/Attention |
| CBCL-DESR | Child Behavior Checklist - Deficient Emotional Self-Regulation |
| CBCL-DP | Child Behavior Checklist - Dysregulation Profile |
| CBCL-PBD | Child Behavior Checklist - Pediatric Bipolar Disorder Profile |
| CGAS | Children's Global Assessment Scale |
| CGI-S | Clinical Global Impression - Severity scale |
| CI | Capacidad Intelectual |
| CIE | Clasificación Internacional de las Enfermedades |
| CIT | Capacidad Intelectual Total |
| CPF | Corteza Prefrontal |
| CPRS | Conners' Parent Rating Scale |
| CPT | Conners' Continuous Performance Test |
| CSMIJ | Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil |
| CTRS | Conners' Teachers Rating Scale |
| DA | Dopamina |
| DE | Desviación Estándar |
| DESR | Deficient Emotional Self-Regulation |
| DGAIA | Dirección General de Atención a la Infancia y Adolescencia |
| DHA | Ácido Docosahexanoico |
| DISC-P | Diagnostic Interview Schedule for Children-Parent Version |

| | |
|-----------|--|
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| EPA | Ácido Eicosapentanoico |
| GWAS | Genome-Wide Association Studies |
| IMIM | Institut Municipal d' Investigació Mèdica |
| K-SADS-PL | Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version |
| MPH | Methylphenidate |
| MPH-OROS | Methylphenidate-Osmotic-Release Oral System |
| MTA | Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder |
| NA | Noradrenalina |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OROS | Osmotic-Release Oral System |
| PET | Positron Emission Tomography |
| RM | Resonancia Magnética |
| SMD | Severe Mood Dysregulation |
| SNAP | Swanson Nolan Atkins Pelham Questionnaire |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| TBP | Trastorno Bipolar Pediátrico |
| TDAH | Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad |
| TND | Trastorno Negativista Desafiante |
| TOC | Trastorno Obsesivo-Compulsivo |
| TSH | Tirotropina |
| UAB | Universitat Autònoma de Barcelona |
| UNED | Universidad Nacional de Educación a Distancia |
| WHO | World Health Organization |
| WISC-IV | Wechsler Intelligence Scale for Children – 4 th edition |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades en el TDAH

1.1.1. Definición

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta entre un 5-7% de la población infantil (Polanczyk, De Lima, Horta, Biederman y Rohde, 2007; Cardó, Servera y Llobera, 2007). Clínicamente se caracteriza por presentar déficit atencional, hiperactividad e impulsividad inapropiados desde el punto de vista evolutivo. El déficit atencional se define como la dificultad para mantener la atención durante un determinado periodo de tiempo. La hiperactividad como una excesiva actividad motora y la impulsividad como la falta de control o la incapacidad para inhibir una conducta. Estos síntomas se inician a menudo en la primera infancia, son de naturaleza relativamente crónica y no pueden atribuirse a alteraciones neurológicas, ni sensoriales, ni del lenguaje, ni a retraso mental ni tampoco a trastornos emocionales importantes. Estas dificultades se asocian normalmente a déficits en las conductas gobernadas por reglas y a un determinado patrón de rendimiento (Barkley, 1990).

1.1.2. Antecedentes históricos

Primer periodo: Los orígenes del síndrome (1775-1914)¹

Desde la década de los 70, los autores que abordaron la historia del TDAH en la literatura médica o psiquiátrica, citaron las tres conferencias publicadas en la revista *The Lancet*, a cargo de George Still, en 1902 como probablemente la primera descripción conocida de un síndrome psiquiátrico comparable con lo que hoy se reconoce como TDAH (Barkley y Peters, 2012).

¹ Modelo de clasificación extraído de Mardomingo (1994)

Actualmente, revisores de la literatura han identificado la primera edición del libro de texto de *Der Philosophische Arzt* publicado en 1775 que hace referencia al síndrome que actualmente se conoce como déficit de atención con hiperactividad o TDAH, descrito por el médico alemán Melchior Adam Weikard, el cual describió los trastornos de atención, mostrando una clara superposición con las características de falta de atención que en la actualidad se han conceptualizado sobre el TDAH ([Barkley y Peters, 2012](#)).

Posteriormente, en 1798, se identificó, otra descripción del síndrome por el doctor Alexander Crichton ([Barkley y Peters, 2012](#)).

También en Alemania a mediados del siglo XIX, concretamente en 1895, el doctor Heinrich Hoffmann describió el niño hiperactivo. En 1896 Bourneville describió un grupo de niños que se caracterizaban por la intranquilidad, las conductas destructivas y el bajo control de los impulsos, que denominó como “*el niño inestable*” ([Mardomingo, 1994](#)). Más tarde, en 1902, el doctor George Still, médico londinense, sistematizó el cuadro clínico y lo atribuyó a “*defectos en el control moral*” describiendo el conjunto de síntomas más típicos del trastorno (hiperactividad, dificultades del aprendizaje, déficit de atención y problemas de conducta) como hoy es conocido el TDAH. Heuyer en 1914, destacó los trastornos de conducta de estos niños y los relacionó con factores de tipo ambiental y de tipo social ([Mardomingo, 1994](#)).

En resumen, a principios del siglo XX ya se había detectado el cuadro clínico fundamental y se empezaron a plantear las hipótesis etiológicas de tipo neurobiológico y de tipo ambiental.

| Puntos clave | | |
|--|-----------------------|---|
| <i>Primer periodo: Los orígenes del síndrome (1775-1914)</i> | | |
| 1775 | Melchior Adam Weikard | <i>Der Philosophische Arzt. Inatención</i> |
| 1798 | Alexander Crichton | Inatención |
| 1895 | Heinrich Hoffmann | el niño hiperactivo |
| 1896 | Bourneville | “el niño inestable” |
| 1902 | George Still | –defectos en el control moral” |
| 1914 | Heuyer | Trastornos de conducta relacionados con el ambiente |

Segundo periodo: La búsqueda de la etiología (1922-1934)²

Durante la I Guerra Mundial, después de una pandemia de encefalitis, en 1922, Hohman, observó que los niños que sobrevivieron, sufrían una serie de secuelas cognitivas y de comportamiento, similar a la descripción de Still en 1902 (Fitzgerald, Bellgrove y Gill, 2007), definiéndola como un *–trastorno de conducta postencefálica*” Barkley (2006); Khan y Cohen (1934), sugirieron una lesión del tronco cerebral y definieron el cuadro clínico como *–síndrome de impulsividad orgánica*” (Sandberg, 1996).

Wallon en 1925, a través del trabajo “*El niño turbulento*”, precisó algo más y habló de una alteración de la *–subcorteza integradora*” defendiendo el carácter orgánico. Pierre Male, en 1932, en el tratado “*Génesis de las alteraciones del carácter del niño*”, resumió en tres grupos, los factores causales: 1) La indiferenciación del sustrato neurológico, 2) la constitución emotiva y 3) los condicionamientos sociales (Mardomingo, 1994).

² Modelo de clasificación extraído de Mardomingo (1994)

| Puntos clave | | |
|---|--------------|--|
| <i>Segundo periodo: La búsqueda de la etiología (1922-1934)</i> | | |
| 1922 | Hohman | <i>–trastorno de conducta postencefálica”</i> |
| 1925 | Wallon | <i>“El niño turbulento”</i> |
| 1932 | Pierre Male | <i>“Génesis de las alteraciones del carácter del niño”</i> |
| 1934 | Khan y Cohen | <i>–síndrome de impulsividad orgánica”</i> |

Tercer periodo: Del daño cerebral mínimo al síndrome hiperkinético (1937-1968)³

En 1937, Bradley descubrió los efectos beneficiosos de la bencedrina sobre la hiperactividad y el aprendizaje escolar. La bencedrina es una mezcla de dextro y levoanfetamina (Mardomingo, 1994).

En 1941, los trabajos de Strauss y Werner, describieron un grupo de niños con hiperactividad, distractibilidad y retraso mental, denominándolo *“síndrome por daño cerebral mínimo”*. Debido al hecho de que no se podía demostrar en todos los casos que hubiese daño cerebral, utilizaron el adjetivo de *–mínimo”* indicando que estaba presente aunque no se objetivara (Mardomingo, 1994).

A principios de los años 60 se empezó a cuestionar el daño cerebral como única causa que producía los síntomas de la hiperactividad infantil dado que muchos niños que presentaban problemas conductuales no sufrían ninguna lesión cerebral, Clemens y Peters en 1962, propusieron el nombre de *“disfunción cerebral mínima”*. Este cambio no conllevó aportaciones en la comprensión del síndrome pero ayudó a incorporar nuevos métodos educativos y terapéuticos (Mardomingo, 1994; Fitzgerald et al., 2007).

El concepto de *–disfunción cerebral mínima”* no recibió demasiado apoyo empírico ni experimental, por lo que al poco tiempo este término entró en desuso. Fue a partir de ese momento, cuando los investigadores empezaron a interesarse más por la sintomatología conductual que caracterizaba al trastorno, especialmente, por la hiperactividad.

³ Modelo de clasificación extraído de Mardomingo (1994)

A partir de la octava edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1965, la CIE-8 y la segunda publicación del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd. Ed.* (DSM-II)) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (APA, 1968) apareció por primera vez una definición del trastorno, denominado *Trastorno por déficit de atención e hiperactividad* y *Síndrome hiperactivo de la infancia*” respectivamente.

Desde entonces la investigación se centró en delimitar el cuadro clínico, demostrar la validez del diagnóstico y estudiar nuevas hipótesis etiológicas que permitan el hallazgo de medidas terapéuticas eficaces (Mardomingo, 1994).

| Puntos clave | | |
|---|------------------|---|
| <i>Tercer periodo: Del daño cerebral mínimo al síndrome hiperkinético (1937-1968)</i> | | |
| 1937 | Bradley | efectos beneficiosos de la bencedrina |
| 1941 | Strauss y Werner | “síndrome por daño cerebral mínimo” |
| 1962 | Clemens y Peters | “disfunción cerebral mínima” |
| 1965 | CIE-8- OMS | – <i>Trastorno por déficit de atención e hiperactividad</i> ” |
| 1968 | DSM-II- APA | “Síndrome hiperkinético de la infancia” |

Cuarto periodo: Evolución de la Clasificación (1972-2004)⁴

A partir de DSM-II y CIE-8 los síntomas de desatención, hiperactividad e impulsividad empezaron a reconocerse como la sintomatología principal del trastorno. Los estudios de [Douglas \(1972\)](#), sugirieron que la deficiencia principal del trastorno residía en la incapacidad para mantener la atención y controlar sus impulsos ([Douglas, 1972](#)). En 1980, a partir del trabajo de Douglas, apareció una reconceptualización del trastorno en el DSM-III [APA \(1980\)](#), donde se insistía en el déficit de la atención como característica central, describiéndose el desorden bajo una clasificación que permitía distinguir dos subtipos –*trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad*” ([APA, 1980](#)).

Coincidiendo con el trabajo de Douglas, en Europa, la OMS a través del manual CIE-9 incluyó el desorden bajo el término –*síndrome hiperkinético infantil*” ([World Health Organization-WHO, 1977](#)) en el cual los síntomas principales de este trastorno eran la falta de atención y el alto grado de distractibilidad.

Los avances en la investigación, originaron controversias en la clasificación de los subtipos de TDAH, evidenciando que los niños con trastorno por déficit de atención sin hiperactividad eran lentos, parecían más adormilados durante el día, presentaban problemas en el rendimiento escolar, mostraban menos agresividad y eran menos rechazados por sus compañeros ([Barkley, Grodzinsky y DuPaul, 1992](#)).

⁴ Modelo de clasificación extraído de [Mardomingo \(1994\)](#)

Como resultado de estas investigaciones en la revisión del DSM-III-R en 1987, se eliminaron los subtipos de TDAH incluidos anteriormente y se presentó una nueva categoría, *“el trastorno por déficit de atención con hiperactividad”* (APA, 1987). El DSM-III-R sitúa el TDAH dentro de los trastornos de conducta perturbadoras, junto al trastorno de conducta, sugiriendo la estrecha relación entre ambas entidades. La clasificación americana sigue anteponiendo como síntoma clave el déficit de atención a la hiperactividad, aunque considera muy difícil que el uno puede darse sin el otro.

A finales de los años 80, hubo una aceptación general de que el TDAH se caracterizaba por un desorden con una repercusión en el desarrollo, generalmente crónico, con una fuerte predisposición biológica y hereditaria y con un impacto negativo en el rendimiento escolar y en el manejo de las habilidades sociales.

En la década de los 90, hubo un gran interés científico centrado en las bases genéticas y neurológicas del trastorno. La APA (1994), revisó los criterios diagnósticos del TDAH en la cuarta edición del DSM-IV (APA, 1994), subdividió los síntomas del TDAH en categorías de desatención, hiperactividad e impulsividad y describió el subtipo combinado en el cual los pacientes debían cumplir los criterios diagnósticos tanto de desatención como de hiperactividad e impulsividad. En la actualidad, sigue vigente esta clasificación (APA, 2004).

| Puntos clave | | |
|--|------------------|---|
| <i>Cuarto periodo: Evolución de la Clasificación (1972-2004)</i> | | |
| 1972 | Virginia Douglas | Incapacidad para mantener la atención y controlar sus impulsos. |
| 1977 | CIE-9 | <i>–síndrome hiperkinético infantil”</i> |
| 1980 | DSM-III | <i>–trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad”</i> |
| 1987 | DSM-III-R | <i>–el trastorno por déficit de atención con hiperactividad”</i> |
| 1992 | CIE-10 | <i>–trastorno hiperkinético”</i> |
| 1994 | DSM-IV | desatención, hiperactividad e impulsividad Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, <i>tipo combinado</i> |
| 2004 | DSM-IV-TR | Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, <i>tipo con predominio de déficit de atención</i> Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, <i>tipo con predominio hiperactivo-impulsivo</i> |

Según el DSM-IV-TR [APA \(2004\)](#) un sujeto es diagnosticado de TDAH cuando cumpla seis o más de los nueve criterios de déficit de atención y seis o más de los nueve criterios de hiperactividad-impulsividad. Además, los síntomas deben estar presentes durante los últimos seis meses, existir antes de los 7 años de edad y en diferentes contextos, por ejemplo en casa y en la escuela, con una intensidad desadaptativa en relación al nivel de desarrollo del niño y no ser consecuencia de otro trastorno mental o enfermedad médica (véase [cuadro 1.1](#)).

Cuadro 1.1.

Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el TDAH

A. Existen 1 y 2:

1. Seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Desatención:

1. A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
2. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
3. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
4. A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones).
5. A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.
6. A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos).
7. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas).
8. A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
9. A menudo es descuidado en las actividades diarias.

Cuadro 1.1. (continuación)

Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el TDAH

2. Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad:

1. A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.
2. A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
3. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud).
4. A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
5. A menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor.
6. A menudo habla en exceso.

Impulsividad:

7. A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
 8. A menudo tiene dificultades para guardar turno.
 9. A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej. se entromete en conversaciones o juegos).
- B.** Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes *antes de los 7 años de edad*.
- C.** Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan *en dos o más ambientes* (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).
- D.** Deben existir pruebas claras de un *deterioro clínicamente significativo* de la actividad social, académica o laboral.
- E.** Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

Cuadro 1.1. (continuación)

Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el TDAH

| <i>Tipos:</i> | |
|---|--|
| 1. | TDAH, <i>tipo combinado:</i> Si se satisfacen los <i>criterios A1 y A2</i> durante los últimos 6 meses. |
| 2. | TDAH, <i>tipo con predominio de déficit de atención:</i> Si se satisface el <i>criterio A1 pero no el criterio A2</i> durante los últimos 6 meses. |
| 3. | TDAH, <i>tipo con predominio hiperactivo-impulsivo:</i> Si se satisface el <i>criterio A2 pero no el criterio A1</i> en los últimos 6 meses. |
| Nota: DSM-IV-TR, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; TDAH, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. | |

Paralelamente, la OMS, también revisó los criterios para este desorden en la décima edición de su manual CIE-10 (WHO, 1992) bajo el nombre de “*trastorno hiperactivo*”, manteniéndose el mismo nombre hasta la actualidad (véase cuadro 1.2.).

Cuadro 1.2.

Criterios diagnósticos de la CIE-10 para el trastorno hiperactivo

| <i>Déficit de atención (al menos 6 durante 6 meses)</i> |
|--|
| 1. Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades. |
| 2. Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego. |
| 3. A menudo aparenta no escuchar lo que se dice. |
| 4. Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones. |
| 5. A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades. |
| 6. A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental sostenido. |
| 7. A menudo pierde objetos necesarios para unas tareas o actividades, tales como material escolar, libros, etc. |
| 8. Fácilmente se distrae ante estímulos externos. |
| 9. Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias. |

Cuadro 1.2. (continuación)

Criterios diagnósticos de la CIE-10 para el trastorno hiperactivo

| |
|--|
| <i>Hiperactividad (al menos 3 durante 6 meses)</i> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies removiéndose en el asiento. 2. Abandona el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado. 3. A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas. 4. Inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas. 5. Persistentemente exhibe un patrón de actividad motora excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social. |
| <i>Impulsividad (al menos 1 durante 6 meses)</i> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. El inicio del trastorno no es posterior a los siete años. 2. A menudo es incapaz de guardar un turno en las colas o en otras situaciones de grupo. 3. A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros. 4. Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las consideraciones sociales. |
| <i>Además se debe cumplir que:</i> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. El inicio del trastorno no es posterior a los siete años. 2. Los criterios deben cumplirse en más de una situación. 3. Los síntomas de hiperactividad, déficit de atención e impulsividad ocasionan malestar clínicamente significativo o una alteración en el rendimiento social, académico o laboral. |
| Nota: CIE-10, Clasificación Internacional de las Enfermedades. |

A pesar de la persistente investigación sobre el TDAH, la etiología de este trastorno aun es desconocida. Las investigaciones actuales sobre el TDAH están centradas en los factores hereditarios, genéticos y neurofisiológicos que subyacen al trastorno.

1.1.3. Etiopatogenia

Identificar los factores etiológicos y fisiopatológicos que están relacionados con el TDAH, es uno de los temas más emergentes de la literatura científica actual.

La etiología del síndrome hiperactivo responde a diversos factores causales, los cuales determinan un estado de vulnerabilidad neurobiológica que al interactuar con otros factores de riesgo, dan lugar al cuadro clínico característico del trastorno. Los factores biológicos, las circunstancias familiares y sociales, entre los que destaca, el estilo educativo de los padres, las características de interacción padres-hijos y el nivel socio-económico, se perfilan como los factores de riesgo que incrementan la severidad del cuadro clínico y contribuyen a su mantenimiento.

1.1.3.1. Factores biológicos

Factores genéticos

El papel de los factores genéticos en el estudio del trastorno hiperactivo se investiga mediante estudios familiares, estudios realizados en gemelos y estudios de adopción. Estos estudios han estimado una heredabilidad media del TDAH del 76% ([Thapar, Langley, Owen y O'Donovan, 2007](#)).

Estudios de familiares

[Morrison y Stewart \(1971\)](#), revisaron los familiares de primer y segundo grado de 59 niños hiperactivos y 41 controles y obtuvieron que un 20% de los padres de los niños hiperactivos fueron hiperactivos en la infancia, frente al 5% de los padres de los niños controles.

Las investigaciones muestran que el riesgo en los familiares de primer grado de los niños con TDAH es mayor que entre los familiares de primer grado de los controles, con un riesgo relativo del 4 y 5,4 ([Faraone, Biederman y Monuteaux, 2000](#); [Faraone, Perlis, Doyle, Smoller, Goralnick, Holmgren y Sklar, 2005](#)). Asimismo, parece haber una relación entre un diagnóstico persistente del trastorno con la historia familiar ([Faraone et al., 2005](#)).

Estudios de gemelos

López (1965), estudió 10 pares de gemelos, cuatro monocigotos y seis dicigotos, en los que uno de los gemelos estuvo diagnosticado de hiperactividad. Los autores hallaron un 100% de concordancia en los monocigotos y un 17% de concordancia en los dicigotos (Mardomingo, 1994).

Los resultados de los estudios de gemelos, son bastante consistentes y apuntan a que los síntomas del TDAH muestran una heredabilidad amplia alta (entre el 60% y el 91%) cuando son evaluados en el contexto familiar (Thapar et al., 2007) y un poco menor (entre el 30% y el 72%) cuando son evaluados en el contexto escolar (Thapar, Langley, O'Donovan y Owen, 2006).

Estudios de adopciones

En los estudios de adopciones, las variables genéticas y ambientales pueden ser separadas por el proceso de adopción, siempre y cuando el ambiente de destino no sea similar al ambiente de origen. La principal ventaja es que permiten el análisis de la interacción entre genes y ambiente, al comparar hijos que viven con sus padres biológicos y otros que no. Los resultados encontrados en este tipo de trabajos también apoyan la idea de que el riesgo de sufrir TDAH es mucho mayor en los familiares biológicos de los afectados que en los familiares adoptivos (Sprich, Biederman, Crawford, Mundy y Faraone, 2000).

En definitiva, se puede considerar que hay evidencia consistente que muestra que la variabilidad genética es un factor relevante en la variancia fenotípica del TDAH. Se considera que los factores genéticos de riesgo explicarían el 70-80% de la variabilidad fenotípica observada (Fernández-Jaén, Martín Fernández-Mayoralas, Calleja-Pérez, Muñoz-Jareño y López-Arribas, 2012). No obstante, es necesario tener presente que al no tratarse de una heredabilidad estimada del 100%, otros factores no heredables, como los ambientales, podrían ayudar a explicar una parte importante del trastorno (Linnet, Dalsgaard, Obel, Wisborg, Henriksen, Rodriguez, Kotimaa, Moilanen, Thomsen, Olsen y Jarvelin, 2003).

Identificación de genes concretos

La búsqueda de los posibles mecanismos genéticos implicados en el TDAH se ha centrado en la selección de diferentes genes que podrían estar implicados en la fisiopatología del trastorno. Es a partir de investigaciones farmacológicas previas (DiMaio, Grizenko y Jooper, 2003) de modelos animales (Gainetdinov, 2008) y con técnicas de neuroimagen (Spencer, Biederman, Madras, Faraone, Dougherty, Bonab y Fischman, 2005) que se escogen determinados genes.

A partir de las investigaciones farmacológicas se reconoce que es el sistema dopaminérgico el sistema de neurotransmisión responsable (Clemens y Fuller, 1979; Kuczenki, Leith y Applegate, 1983). Otros sistemas de neurotransmisión estudiados han sido el noradrenérgico y el serotoninérgico.

Sistema dopaminérgico. Los estudios de genética molecular en el TDAH han dedicado gran atención a los polimorfismos con número variable de repeticiones en tándem de dos genes implicados en la transmisión dopamínica, el gen del receptor dopamínico de tipo (D4) (DRD4) y el gen del transportador de Dopamina (DA) (DAT1).

Hay evidencia entre la asociación del gen del receptor D4 de la DA (**DRD4**) y el cromosoma 11 (**11p15.5**) (LaHoste, Swanson, Wigal, Glabe, Wigal, King y Kenedy, 1996). Se ha identificado una relación entre la variación alélica (la forma de siete repeticiones) y el riesgo de sufrir TDAH (Ballon, Leroy, Roy, Bourdel, Olie, Charles-Nicolas, Krebs y Poirier, 2007; Bhaduri, Das, Sinha, Chattopadhyay, Gangopadhyay, Chaudhuri, Singh y Mukhopadhyay, 2006; Yang, Jang, Hong, Ji, Kim, Park, Kim y Joung, 2008). Más concretamente, han encontrado que en comparación con alelos alternativos, el alelo de siete repeticiones parece alterar la función del DRD4 haciéndolo menos sensible a la DA (Asghari, Sanyal, Buchwaldt, Paterson, Jovanovic y Van Tol, 1995). Además, se ha sugerido que este alelo podría estar asociado con la persistencia de los síntomas del trastorno (El-Faddagh, Laucht, Maras, Vohringer y Schmidt, 2004; Langley, Fowler, Grady, Moyzis, Holmans, van den Bree, Owen, O'Donovan y Thapar, 2004), con la falta de atención (Johnson Kelly, Robertson, Barry, Mulligan, Daly, Lambert, McDonnell, Connor, Hawi, Gill y Bellgrove, 2008; Konrad, Dempfle, Friedel, Heiser, Holtkamp, Walitza, Sauer, Warnke, Remschmidt, Gilsbach, Schafer, Hinney, Hebebrand y Herpertz-Dahlmann, 2009; Mick y Faraone, 2008; Swanson, Oosterlaan, Murias, Schuck, Flodman, Spence, Wasdell, Ding, Chi, Smith, Mann, Carlson,

Kennedy, Sergeant, Leung, Zhang, Sadeh, Chen, Whalen, Babb, Moyzis y Posner, 2000; Waldman y Gizer, 2006) e incluso con un mayor grado de impulsividad (Langley, Marshall, van den Bree, Thomas, Owen, O'Donovan y Thapar, 2004). Además, se ha encontrado en sujetos portadores del alelo de siete repeticiones, un menor volumen en la corteza frontal superior y en el cerebelo (Monuteaux, Biederman, Doyle, Mick y Faraone, 2009) y un menor espesor en la corteza parietal posterior y en la CPF inferior y orbitofrontal derechas (Shaw, Shaw, Gornick, Lerch, Addington, Seal, Greenstein, Sharp, Evans, Giedd, Castellanos y Rapoport, 2007). El polimorfismo DRD4 está en una región codificadora y sus variaciones generan cambios estructurales del receptor.

En relación al gen del transportador de DA (**DAT1**) localizado en la banda cromosómica **5p15.3**, contiene una región de 40 pares de bases que se repite de 3-11 veces (VanNess, Owens y Kilts, 2005). En general los alelos que contienen mayor número de repeticiones se han asociado a aumento del riesgo del diagnóstico de TDAH (El-Faddagh et al., 2004; Faraone et al., 2005; Gizer et al., 2009; Purper-Ouakil, Wohl, Mouren, Verpillat, Ades y Gorwood, 2005). Desde un punto de vista estructural parece ser que la variabilidad del gen DAT1 afecta al volumen del caudado sin afectar al volumen de la CPF (Durston, Davidson, Mulder, Spicer, Galvan, Tottenham, Scheres, Castellanos, van Engeland y Casey, 2007). Asimismo, desde un punto de vista funcional, el genotipo DAT1 parece afectar también a la activación del estriado y del vermis del cerebelo (Durston, Fossella, Mulder, Casey, Ziermans, Vessaz y Van Engeland, 2008). Diferentes trabajos han mostrado que las variaciones en el gen DAT1 también podrían influir sobre el procesamiento ejecutivo de la información. En esta línea se ha podido comprobar que los niños con TDAH portadores de una copia del alelo de 9 repeticiones y otra del alelo de 10 repeticiones en su genotipo muestran una peor ejecución en tareas ejecutivas, en comparación con los niños portadores de dos copias del alelo de 10 repeticiones (Karama, Grizenko, Sonuga-Barke, Doyle, Biederman, Mbekou, Polotskaia, Ter-Stepanian, De Guzman, Bellingham, Sengupta y Joobar, 2008). En contraposición a estos datos, se ha encontrado que personas con TDAH portadoras de dos copias del alelo de 10 repeticiones muestran un mayor sesgo atencional en el *Conners' Continuous Performance Test* (CPT) en comparación con otras combinaciones de alelos en el genotipo (Bellgrove, Barry, Johnson, Cox, Daibhis, Daly, Hawi, Lambert, Fitzgerald, McNicholas, Robertson, Gill y Kirley, 2008). De forma añadida, existe un trabajo que sugiere que el gen DAT1 podría influir en la

respuesta al MPH debido a que han visto que después de una única dosis de 10 mg de este fármaco, los niños con TDAH portadores de dos copias del alelo de 10 repeticiones muestran un aumento de la activación cortical medida a través del electroencefalograma, mientras que los niños con TDAH portadores del alelo de 9 repeticiones muestran un descenso de ésta (Loo, Specter, Smolen, Hopfer, Teale y Reite, 2003). En este mismo sentido Waldman, Robinson y Feigon (1997) encontraron una asociación positiva entre el DAT1 y el trastorno bipolar. Encontraron que DAT1 tiene una asociación más intensa con los síntomas de hiperactividad-impulsividad que con los síntomas de falta de atención (Waldman, Rowe, Abramowitz, Kozel, Mohr, Sherman, Cleveland, Sanders, Gard y Stever 1998). En esta misma línea estudios recientes sugieren que la variante DAT1 predispone a un subtipo de trastorno bipolar caracterizado por características tempranas prodrómicas que incluyen déficits de atención (Greenwood, Joo, Shekhtman, Sadovnick, Remick, Keck, McElroy y Kelsoe, 2013).

Otro de los receptores de la DA que se ha relacionado con el TDAH ha sido el receptor D5 (**DRD5**), concretamente el gen que codifica para éste. De los diferentes alelos que presenta, el de 148 pares de bases parece estar asociado como un factor de riesgo para padecer TDAH, mientras que el alelo de 136 pares de bases podría tener un efecto protector (Gizer, Ficks y Waldman, 2009; Lowe, Kirley, Hawi, Sham, Wickham, Kratochvil, Smith, Lee, Levy, Kent, Middle, Rohde, Roman, Tahir, Yazgan, Asherson, Mill, Thapar, Payton, Todd, Stephens, Ebstein, Manor, Barr, Wigg, Sinke, Buitelaar, Smalley, Nelson, Biederman, Faraone y Gill, 2004; Maher, Marazita, Ferrell y Vanyukov, 2002). No obstante, es necesario tener presente que se desconocen las implicaciones funcionales de dicho polimorfismo.

Igual de inconsistentes han sido los resultados obtenidos al estudiar el gen que codifica el receptor D2 (**DRD2**) de este neurotransmisor (Kollins, Anastopoulos, Lachiewicz, Fitzgerald, Morrissey-Kane, Garrett, Keatts y Ashley-Koch, 2008; Mick y Faraone, 2008; Waldman y Gizer, 2006) y el gen que codifica el receptor D3 (**DRD3**) (Brookes, Mill, Guindalini, Curran, Xu, Knight, Chen, Huang, Sethna, Taylor, Chen, Breen y Asherson, 2006b; Davis, Patte, Levitan, Carter, Kaplan, Zai, Reid, Curtis y Kennedy, 2009; Mick y Faraone, 2008; Waldman y Gizer, 2006).

Finalmente, otro gen al que se ha prestado atención es el gen que codifica el enzima catecol-O-metiltransferasa (**COMT**), que está localizado en el cromosoma 22 y que participa en la degradación de las catecolaminas. En concreto, los sujetos que presentan el polimorfismo *Val/Met* del gen en el codón 158 (*Val158Met*), tienen pobres resultados en las pruebas de función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento ([Malhotra, Kestler, Mazzanti, Bates, Goldberg y Goldman, 2002](#)). En este caso, los resultados no son consistentes ya que algunos trabajos han encontrado una asociación significativa con el trastorno ([Brookes, Xu, Chen, Zhou, Neale, Lowe, Anney, Franke, Gill, Ebstein, Buitelaar, Sham, Campbell, Knight, Andreou, Altink, Arnold, Boer, Buschgens, Butler, Christiansen, Feldman, Fleischman, Fliers, Howe-Forbes, Goldfarb, Heise, Gabriels, Korn-Lubetzki, Johansson, Marco, Medad, Minderaa, Mulas, Muller, Mulligan, Rabin, Rommelse, Sethna, Sorohan, Uebel, Psychogiou, Weeks, Barrett, Craig, Banaschewski, Sonuga-Barke, Eisenberg, Kuntsi, Manor, McGuffin, Miranda, Oades, Plomin, Roeyers, Rothenberger, Sergeant, Steinhausen, Taylor, Thompson, Faraone y Asherson, 2006a; Cheuk y Wong, 2006; Song, Paik, Kim y Lim, 2009](#)) mientras que otros no ([Lasky-Su, Anney, Neale, Franke, Zhou, Maller, Vasquez, Chen, Asherson, Buitelaar, Banaschewski, Ebstein, Gill, Miranda, Mulas, Oades, Roeyers, Rothenberger, Sergeant, Sonuga-Barke, Steinhausen, Taylor, Daly, Laird, Lange y Faraone, 2008a; Lasky-Su, Neale, Franke, Anney, Zhou, Maller, Vasquez, Chen, Asherson, Buitelaar, Banaschewski, Ebstein, Gill, Miranda, Mulas, Oades, Roeyers, Rothenberger, Sergeant, Sonuga-Barke, Steinhausen, Taylor, Daly, Laird, Lange y Faraone, 2008b](#)). Algunos autores han sugerido que la variación *Val158Met* en el gen COMT podría estar más relacionada con la conducta antisocial en el TDAH que con el propio trastorno ([Thapar, Langley, Fowler, Rice, Turic, Whittinger, Aggleton, Van den Bree, Owen y O'Donovan, 2005](#)). En esta línea se ha encontrado que los portadores de valina en homocigosis en el codón 158 del gen COMT muestran una mayor tendencia a la agresividad en comparación con los otros dos genotipos ([Caspi, Langley, Milne, Moffitt, O'Donovan, Owen, Polo Tomas, Poulton, Rutter, Taylor, Williams y Thapar, 2008](#)). Asimismo, este mismo genotipo se ha relacionado con un aumento de los síntomas de trastorno de conducta agresivo en pacientes con TDAH ([Monuteaux et al., 2009](#)).

Estos datos plantean algunos problemas ya que la asociación de estos genes con el TDAH no es muy marcada.

Sistema noradrenérgico. Algunos estudios se han centrado en la participación de los receptores de la noradrenalina (NA) como factores de riesgo genético del TDAH. Como señalaron [Pliszka, McCracken y Maas \(1996\)](#); [Levy y Hobbes \(1988\)](#), datos significativos indican que la NA participa en los síntomas de hiperactividad-impulsividad y de falta de atención.

Los genes estudiados con más frecuencia relacionados con el sistema noradrenérgico, han sido el gen que codifica el transportador de la NA (**NAT**) ([Barr, Kroft, Feng, Wigg, Roberts, Malone, Ickowicz, Schachar, Tannock y Kennedy, 2002](#); [Brookes, Knight, Xu y Asherson, 2005](#); [Cho, Kim, Kim, Hwang, Park, Kim, Cho, Yoo, Chung, Son y Park, 2008a](#); [Cho, Kim, Kim, Hwang, Shin, Park, Kim, Cho, Yoo, Chung, Son y Park, 2008b](#); [McEvoy, Hawi, Fitzgerald y Gill, 2002](#)), el gen del receptor noradrenérgico α 2A (**ADRA2A**), el gen del receptor noradrenérgico α 2C (**ADRA2C**) ([Cho et al., 2008a](#); [2008b](#); [Roman, Schmitz, Polanczyk, Eizirik, Rohde y Hutz, 2002](#); [Schmitz, Denardin, Silva, Pianca, Roman, Hutz, Faraone y Rohde, 2006](#); [Waldman, Nigg, Gizer, Park, Rappley y Friderici, 2006](#)) y el gen de la DA β -hidroxilasa (**DBH**) ([Kwon y Lim, 2013](#)). Algunos trabajos han encontrado una relación entre el trastorno y el gen candidato mientras que en otros no se ha visto dicha asociación.

Por este motivo, son necesarios más estudios que exploren la genética de este sistema de neurotransmisión en relación a la etiología del TDAH.

Sistema serotoninérgico. Los principales genes estudiados en este sistema, son: 1) el gen que codifica el transportador de la serotonina (**5-HTT**) ([Brookes et al., 2006a](#); [Grevet, Marques, Salgado, Fischer, Kalil, Victor, Garcia, Sousa, Belmonte-de-Abreu y Bau, 2007](#); [Kopeckova, Paclt, Petrsek, Pacltova, Malikova y Zagatova, 2008](#); [Li, Wang, Zhou, Zhang, Yang, Wang y Faraone, 2007](#); [Mick y Faraone, 2008](#); [Retz, Freitag, Retz-Junginger, Wenzler, Schneider, Kissling, Thome y Rosler, 2008](#)), 2) los genes que codifican los receptores 5-HT1B y 5-HT2A ([Brookes et al., 2006a](#); [Faraone et al., 2005](#); [Hawi, Dring, Kirley, Foley, Kent, Craddock, Asherson, Curran, Gould, Richards, Lawson, Pay, Turic, Langley, Owen, O'Donovan, Thapar, Fitzgerald y Gill, 2002](#)) y 3) el gen del enzima triptófano hidroxilasa ([Brookes et al., 2006a](#)).

Al igual que sucedía con el sistema de neurotransmisión noradrenérgico, se han encontrado resultados contradictorios por lo que se refiere a la asociación del trastorno con los genes candidatos.

Recientemente se ha publicado el primer estudio que abarca la totalidad del genoma, buscando *Quantitative Trait Loci* (QTL) relacionados con el TDAH. Este trabajo ha identificado dos nuevos *loci* que podrían contener genes candidatos relacionados con el desarrollo del TDAH, concretamente los *loci* 5q13.1 y 14q12 (Romanos, Freitag, Jacob, Craig, Dempfle, Nguyen, Halperin, Walitza, Renner, Seitz, Romanos, Palmason, Reif, Heine, Windemuth-Kieselbach, Vogler, Sigmund, Warnke, Schafer, Meyer, Stephan y Lesch, 2008).

Por otro lado, los estudios de asociación del genoma completo *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) se han constituido en la actualidad como una herramienta útil para la identificación de múltiples genes de riesgo en trastornos de origen multifactorial. En el primer GWAS implementado para el TDAH, a pesar de que ninguno de los polimorfismos de un solo nucleótido asociados fueron significativos, no se pudo descartar en base a estos resultados la existencia de genes que aumenten el riesgo para el trastorno (Neale, Lasky-Su, Anney, Franke, Zhou, Maller, Vasquez, Asherson, Chen, Banaschewski, Buitelaar, Ebstein, Gill, Miranda, Oades, Roeyers, Rothenberger, Sergeant, Steinhausen, Sonuga-Barke, Mulas, Taylor, Laird, Lange, Daly y Faraone, 2008).

A pesar de que en los últimos años la investigación concerniente a las bases genéticas del TDAH ha avanzado en gran medida, todavía quedan por definir algunos aspectos importantes. Por ejemplo, redefinir la caracterización del fenotipo y los diferentes subtipos y profundizar en las posibles interacciones entre genotipo y ambiente, durante el desarrollo.

En definitiva, a pesar de la alta heredabilidad del trastorno, los estudios de asociación de genes candidatos, sólo han explicado un pequeño porcentaje del componente heredable del TDAH. Los GWAS tampoco han aportado resultados significativos que nos ayuden a entender las bases genéticas subyacentes a esta afectación. De todas formas, en los últimos años se está llevando a cabo un esfuerzo por redirigir la investigación genética del TDAH en base a esta última aproximación metodológica.

Los avances en los métodos de análisis estadístico y tecnológico, mejoras en la definición del fenotipo y esfuerzos colaborativos por ampliar el tamaño de las muestras pueden ser los factores que nos ayuden a identificar y replicar los genes subyacentes al TDAH.

Factores ambientales

Los factores ambientales que se han relacionado con el TDAH no son específicos de esta enfermedad. La presencia de estos factores ambientales puede empeorar los síntomas propios del TDAH, pero en ningún caso supone la causa suficiente para provocarlo. Tal como se ha señalado anteriormente, el riesgo de aparición de TDAH es mayor en los niños portadores de una carga genética que lo predisponga y haber estado expuesto a factores de riesgo ambientales.

Los factores ambientales que más se han investigado son: exposición intrauterina al tabaco, prematuridad, bajo peso al nacer, otras complicaciones perinatales, antecedentes de trastornos psiquiátricos en los padres, haber permanecido institucionalizado e hipoestimulado durante un largo periodo de tiempo, proceder de una clase social baja y presentar gran adversidad psicosocial. La exposición a sustancias tóxicas ambientales que ha mostrado una relación etiopatogénica con el TDAH es la exposición temprana al plomo y a los bifenilos policlorados.

Exposición intrauterina al tabaco

El consumo de tabaco materno durante la gestación se considera un factor de riesgo para el desarrollo fetal, el parto y el recién nacido. Los resultados ponen de manifiesto que los niños recién nacidos de madres fumadoras durante la gestación presentan bajo peso al nacer y en etapas posteriores de su desarrollo presentan disfunciones cognitivas, conductuales y atencionales ([Arria, Derauf, Lagasse, Grant, Shah, Smith, Haning, Huestis, Strauss, Della Grotta, Liu y Lester, 2006](#); [Beck, Morrow, Lipscomb, Johnson, Gaffield, Rogers y Gilbert, 2002](#)).

Diferentes estudios han evidenciado que un alto porcentaje de niños cuyas madres han fumado durante el periodo de gestación presentan un peso inferior al que muestran los niños de madres no fumadoras, además encuentran una correlación negativa entre el consumo de tabaco y la talla y la circunferencia del cráneo del recién nacido ([Conter,](#)

Cortinivis, Rogari y Riva, 1995; Cornelius, Taylor, Geva y Day, 1995; Fenercioglu, Tamer, Karatekin y Nuhoglu, 2009; Hindmarsh, Geary, Rodeck, Kingdom y Cole, 2008; Ong, Preece, Emmett, Ahmed y Dunger, 2002; Vielwerth, Jensen, Larsen y Greisen, 2007; Wickström, 2007). Asimismo, otros trabajos han mostrado que el bajo peso al nacer es, a su vez, un factor de riesgo para desarrollar problemas conductuales y psiquiátricos, como por ejemplo, desatención, impulsividad e hiperactividad, dificultades en habilidades sociales, ansiedad y depresión (Hayes y Sharif, 2009; Indredavik, Vik, Heyerdahl, Kulseng y Brubakk, 2005; Reijneveld, de Kleine, van Baar, Kolle'e, Verhaak, Verhulst y Verloove-Vanhorick, 2006; Stein, Siegel y Bauman, 2006).

Estudios con animales han mostrado que la nicotina es un potente modulador de la actividad del Sistema Nervioso Central (SNC) actuando principalmente sobre los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChRs), los cuales juegan un papel crítico en muchos aspectos del desarrollo del cerebro. Por lo tanto, una exposición fetal a este neurotóxico puede conllevar a la aparición de alteraciones en el desarrollo cerebral (Dwyer, Broide y Leslie, 2008). También se ha visto que la nicotina induce la constricción de los vasos sanguíneos que conectan el útero de la madre con la placenta provocando una reducción del aporte de oxígeno y de los nutrientes necesarios al feto (Wickström, 2007), favoreciendo que éste presente déficits tanto en su crecimiento como en su desarrollo cerebral que conllevarán *a posteriori* a la aparición de alteraciones cerebrales, cognitivas y conductuales (Cornelius y Day, 2009).

Estudios realizados con recién nacidos han encontrado que aquellos cuyas madres han consumido tabaco durante el periodo de gestación se muestran más irritables, presentan una menor respuesta innata a la presentación de un estímulo auditivo y muestran más hipertonicidad que los recién nacidos de madres no fumadoras (Mansi, Raimondi, Pichini, Capasso, Sarno, Zuccaro, Pacifici, Garcia-Algar, Romano y Paludetto, 2007; Stroud, Paster, Goodwin, Shenassa, Buka, Niaura, Rosenblith y Lipsitt, 2009). También se ha observado en niños de 6 meses que han estado expuestos al tabaco durante la gestación presentan alteraciones atencionales, mayor distractibilidad y menor reacción a la estimulación sensorial (Wiebe, Espy, Stopp, Respass, Stewart, Jameson, Gilbert y Huggenvik, 2009).

Siguiendo en la misma línea, trabajos en los que han evaluado a adolescentes han hallado que un alto porcentaje de sujetos, cuyas madres fumaron durante el embarazo, muestran sintomatología impulsiva, falta de atención, incremento de la actividad y problemas conductuales como agresividad y delincuencia (Cornelius, Goldschmidt, DeGenna y Day, 2007). Además, presentan un menor grosor cortical en la CPF orbitofrontal, la CPF medial y la corteza parahipocampal, disminuciones en el volumen total del parénquima y un menor volumen de la circunferencia del cráneo (Rivkin, Davis, Lemaster, Cabral, Warfield, Mulkern, Robson, Rose-Jacobs y Frank, 2008).

Otro de los sistemas que se ve afectado por la acción del tabaco es el sistema endocrino, especialmente el tiroideo. Las hormonas tiroideas están implicadas en el correcto funcionamiento de diferentes procesos biológicos, como por ejemplo, el control de la temperatura, de la ingesta, la división celular y durante el embarazo es esencial para el desarrollo del cerebro fetal. Diferentes estudios, han mostrado que fumar durante el embarazo conlleva una disminución en los niveles de la Hormona Estimulante de la Tiroides o Tirotopina (TSH) no sólo en la madre sino también en el feto (Asvold, Bjoro, Nilsen y Vatten, 2007; Jorde y Sundsfjord, 2006; Shields, Hill, Bilous, Knight, Hattersley, Bilous y Vaidya, 2009), con lo cual una disminución en los niveles de esta hormona durante las etapas críticas del desarrollo cerebral fetal, puede causar cambios permanentes tanto en la estructura como en la función cognitiva cerebral (Zoeller, 2005). El tipo de déficit y la gravedad de éste dependerán del momento en el que se dé la disminución de TSH y durante cuánto tiempo. Por ejemplo, algunos trabajos indican que los niños que hayan nacido bajo estas circunstancias presentarán disminuciones en su Capacidad Intelectual (CI), además de ser altamente susceptibles de presentar durante su infancia trastornos de déficit de atención (Bargagna, Canepa, Costagli, Dinetti, Marcheschi, Millepiedi, Montanelli, Pinchera y Chiovato, 2000; Rovet, 2002; Simic, Asztalos y Rovet, 2009; Zoeller, 2005).

Prematuridad

La prematuridad del parto. En función del grado de prematuridad, los niños pueden presentar un conjunto de alteraciones más o menos graves como parálisis cerebral, hidrocefalia, convulsiones, ceguera y sordera, que se considerarían alteraciones de gran severidad, o pueden mostrar problemas más de tipo cognitivo y/o conductual (Bhutta,

Cleves, Casey, Craddock y Anand, 2002; Johnson, 2007; Narberhaus, Pueyo, Segarra, Perapoch, Botet y Junqué, 2007).

Diferentes estudios de neuroimagen han evaluado a sujetos que han nacido antes de tiempo, dado que una de las consecuencias que conlleva la prematuridad es que los recién nacidos también presentan bajo peso y han observado que estos sujetos tienen una mayor dilatación de los ventrículos laterales y una menor circunferencia craneal indicadores de la existencia de un menor volumen cerebral total (Maunu, Parkkola, Rikalainen, Lehtonen, Haataja, Lapinleimu y the PIPARI Group, 2009).

La prematuridad del parto puede verse favorecida por la presencia de diferentes factores maternos, como por ejemplo, la presencia de anomalías uterinas o infecciones urinarias, el consumo de drogas (alcohol, tabaco u otras), una edad materna menor de 18 años o superior a 35 años.

Algunos trabajos que han estudiado sujetos adolescentes con antecedentes de prematuridad y comparados con controles, han mostrado un rendimiento más bajo en funciones cognitivas específicas como el aprendizaje, la memoria verbal y visual, las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, el lenguaje, la fluidez verbal y las funciones ejecutivas (Narberhaus et al., 2007), además de presentar reducciones de volumen de sustancia gris en diferentes regiones cerebrales como el cerebelo, el hipocampo, la amígdala y el núcleo caudado (Counsell y Boardman, 2005; Inder, Wells, Mogridge, Spencer y Volpe 2003; Leviton y Gilles, 1996; Peterson, Vohr, Staib, Cannistraci, Dolberg, Schneider, Katz, Westerveld, Sparrow, Anderson, Duncan, Makuch, Gore y Ment, 2000; Sastre-Riba, 2009; Soria-Pastor, Padilla, Zubiaurre-Elorza, Ibarretxe-Bilbao, Botet, Costas-Moragas, Falcon, Bargallo, Mercader y Junqué, 2009).

Por otra parte, estudios con animales han evidenciado que la prematuridad conlleva a la aparición de múltiples complicaciones como sufrir hemorragias intraventriculares, sepsis y/o complicaciones metabólicas, lo que favorecería la muerte celular del cerebro inmaduro del niño. Dicha pérdida celular conllevaría la pérdida de volumen en determinadas áreas cerebrales y estas reducciones podrían explicar los déficits cognitivos y conductuales que presentan los sujetos (Bhutta y Anand, 2001).

Bajo peso al nacer

El bajo peso al nacer, peso inferior a 2.500 gramos, se considera un factor de riesgo para desarrollar problemas neurocognitivos. Algunos de los factores que pueden retardar el crecimiento del feto son la presencia de problemas con la placenta impidiendo que ésta le suministre al feto el oxígeno y los nutrientes necesarios, infecciones durante el embarazo como la rubeola, toxoplasmosis y sífilis, la mala nutrición de la madre y/o el consumo de tóxicos (Peraza, Pérez y Figueroa, 2001).

Otras complicaciones perinatales

Hipoxia-isquemia. Diferentes estudios han mostrado que en función de la gravedad de la lesión, el niño podrá presentar alteraciones neurológicas graves, como parálisis cerebral, o déficits cognitivos como disminuciones de la CI, problemas de lenguaje, memoria y atención, alteraciones visomotoras y/o perceptivas y también desórdenes conductuales como impulsividad e hiperactividad (Bass, Corwin, Gozal, Moore, Nishida, Parker, Schonwald, Wilker, Stehle y Kinane, 2004; Lindström, Hallberg, Blennow, Wolff, Fernell y Westgren, 2008; van Handel, Swaab, de Vries y Jongmans, 2007). Estudios de neuroimagen han encontrado que estructuras como el hipocampo y el estriado son muy vulnerables a sufrir daños debidos a episodios de este tipo por lo que es muy común que los pacientes presenten problemas cognitivos, sobretodo relacionados con la memoria y la atención (de Haan, Wyatt, Roth, Vargha-Khadem, Gadian y Mishkin, 2006; Dilenge, Majnemer y Shevell, 2001; Lou, 1996; van Handel et al., 2007; van Petten, 2004). Además, se ha visto en trabajos realizados con adolescentes, que aquellos que han sufrido un episodio de hipoxia-isquemia presentan alteraciones de la sustancia blanca en regiones límbicas, en la cápsula interna y en la parte anterior y posterior del cuerpo calloso cuando se comparan con sujetos sin antecedentes médicos de esta tipología (Nagy, Lindström, Westerberg, Skare, Andersson, Hallberg, Lilja, Flodmark, Lagercrantz, Klingberg y Fernell, 2005; Rutherford, Pennock, Counsell, Mercuri, Cowan, Dubowitz y Edwards, 1998).

Antecedentes de trastornos psiquiátricos en los padres

Estudios previos muestran tasas elevadas de TDAH en padres de niños con TDAH y viceversa (Minde, Eakin, Hechtman, Ochs, Bouffard, Greenfield y Looper, 2003). También se ha encontrado que el diagnóstico de TDAH infantil, particularmente los síntomas de inatención están asociados con síntomas depresivos maternos (Gau y Chang, 2013). La psicopatología parental es muy importante, no sólo como índice de heredabilidad sino también debido al papel que juegan los padres proporcionando cuidados en la niñez, influenciando el desarrollo del TDAH (Agha, Zammit, Thapar y Langley, 2013). Desafortunadamente, hay pocos estudios que han investigado la relación entre TDAH paterno y presentación clínica en los niños y los resultados han sido siempre inconsistentes. Estas diferencias pueden ser debidas a las diferentes definiciones utilizadas en cada estudio en relación al TDAH de los padres (Agha et al., 2013).

Haber permanecido institucionalizado e hipoestimulado durante un largo periodo de tiempo

La institucionalización representa una forma extrema de adversidad en la edad temprana caracterizada por privación social grave. Las experiencias adversas en edades tempranas de la vida pueden ser entendidas como determinantes importantes de psicopatología, sufriendo consecuencias que persisten a lo largo del desarrollo (Rutter, Kreppner y O'Connor, 2001). Los niños criados en instituciones experimentan privación grave de estimulación social y cognitiva (McLaughlin, Fox, Zeanah, Sheridan, Marshall y Nelson, 2010). La evidencia reciente sugiere que la presencia de psicopatología se explica, al menos en parte, por las alteraciones en los aspectos específicos del neurodesarrollo, hipoactivación cortical, debido a la privación en la niñez temprana (McLaughlin et al., 2010).

Proceder de una clase social baja y presentar gran adversidad psicosocial

Uno de los trabajos más importantes realizados en este ámbito en el que se estudió qué factores psicosociales constituían un riesgo para que los niños presentaran alteraciones psiquiátricas encontró que un ambiente de pobreza, la malnutrición, la exclusión social, los cuidados deficitarios pre y postnatales, las problemáticas familiares (incluidos el

consumo de alcohol y de drogas) y la violencia en el hogar favorecían a la aparición de los síntomas y contribuían al desarrollo y perpetuación de diferentes trastornos, entre ellos el TDAH (Banerjee, Middleton y Faraone, 2007; Lasky-Su, Faraone, Lange, Tsuang, Doyle, Smoller, Laird y Biederman, 2007).

De todas estas condiciones, el ambiente de pobreza es la que resulta aumentar más el riesgo de sufrir TDAH (Biederman, Faraone, Keenan, Benjamin, Krifcher, Moore, Sprich-Bukminister, Ugaglia, Jellinek, Steingard, Spencer, Norman, Kolodny, Kraus, Perrin, Keller y Tsuang, 1992; Costello, Angold, Burns, Stangl, Tweed, Erkanli y Worthman, 1996; Pineda, Ardila, Rosselli, Arias, Henao, Gomez, Mejia y Miranda, 1999) y algunos autores han empezado a sugerir que vivir en condiciones desfavorables podría influir sobre genes implicados en la etiología del TDAH a través de factores indirectos, por lo tanto, es posible que la relación observada entre el nivel socioeconómico bajo y el TDAH se deba en realidad a factores únicamente genéticos (Lasky-Su et al., 2007).

Exposición fetal a sustancias tóxicas

Exposición al plomo. El plomo es un metal fácil de encontrar en el ambiente porque se utiliza para la construcción, en la fabricación de plásticos para cubrir cables, en algunos juguetes e incluso en el agua potable que consumimos. Este elemento químico no cumple ninguna función esencial en el cuerpo humano.

Las autoridades públicas consideran que consumir hasta 10µg/dl de plomo no es perjudicial para la salud, no obstante, algunos estudios han puesto de manifiesto que la exposición a este metal está relacionado con un amplio espectro de alteraciones neurocognitivas y conductuales (Braun, Kahn, Froehlich, Auinger y Lanphear, 2006; Nigg, Knottnerus, Martel, Nikolas, Cavanagh, Karmaus y Rappley, 2008; Pilsner, Hu, Ettinger, Sánchez, Wright, Cantonwine, Lazarus, Lamadrid, Mercado, Téllez y Hernández, 2009; Schettler, 2001).

Algunos trabajos han encontrado que la exposición al plomo en temprana edad se correlaciona con la presencia de dificultades en el aprendizaje, déficits de atención y de CI y que contribuye a la aparición de sintomatología hiperactiva, impulsiva y agresiva (Schettler, 2001).

Estudios publicados en los últimos años han evaluado si el plomo a dosis muy bajas < 5µg/dl tiene alguna repercusión sobre la salud, encontrando que los pacientes evaluados muestran una disminución de la función intelectual y presentan sintomatología hiperactiva, impulsiva y déficit de atención (Lanphear, Hornung, Khoury, Yolton, Baghurst, Bellinger, Canfield, Dietrich, Bornschein, Greene, Rothenberg, Needleman, Schnaas, Wasserman, Graziano y Roberts, 2005; Nigg, Nikolas, Knottnerus, Cavanagh y Friderici, 2010).

A pesar de las manifestaciones clínicas existentes sobre el efecto tóxico del plomo, todavía hoy se desconocen los mecanismos de interacción biológicos (Pilsner et al., 2009). Algunos autores, sugieren que el plomo podría interferir sobre los circuitos fronto-estriatales, sin embargo, los estudios son escasos y poco concluyentes (Nigg et al., 2010).

Exposición a los Bifenilos Policlorados. El policlorinato de bifenilo es una dioxina, cuyo mecanismo de acción es producir transcripciones genéticas en el sistema tiroideo reduciendo los niveles de esta hormona la cual es esencial para el desarrollo cerebral (Schettler, 2001).

Existen algunos trabajos que han relacionado la exposición al policlorinato de bifenilo con una reducción de la atención y la concentración, la presencia de retraso en el desarrollo cognitivo y déficits en la CI (Jacobson y Jacobson, 1990; Schantz, Widholm y Rice, 2003).

Se ha observado que algunas variantes de esta sustancia, como es el caso del Ortho-Policlorinato de Bifenilo provocan alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, entre ellos el dopaminérgico, disminuyendo los niveles de neurotransmisores (Tilson, 1997).

| Puntos clave | | |
|---|--|--|
| <i>Etiopatogenia</i> | | |
| <i>Factores genéticos</i> | <i>Identificación de genes concretos</i> | Sistema Dopaminérgico Sistema Noradrenérgico Sistema Serotoninérgico |
| <i>Factores ambientales</i> | Exposición intrauterina al tabaco | |
| | Prematuridad | |
| | Bajo peso al nacer | |
| | Otras complicaciones perinatales | |
| | Antecedentes de trastornos psiquiátricos en los padres | |
| | Haber permanecido institucionalizado e hipoestimulado durante un largo periodo de tiempo | |
| | Proceder de una clase social baja y presentar gran adversidad psicosocial | |
| | Exposición a sustancias tóxicas | Exposición al plomo |
| Exposición a los Bifenilos Policlorados | | |

Resumen

Etiopatogenia del TDAH

El TDAH es un trastorno multifactorial complejo que se produce como consecuencia de múltiples factores de riesgo, ninguno de los cuales es necesario ni suficiente para causar el trastorno ([Scassellati, Bonvicini, Faraone y Gennarelli, 2012](#)).

Estariamos delante de un fenómeno que sería el resultado de la acción de múltiples genes y de la interacción entre genes y ambiente que darían lugar al desarrollo del trastorno ([Banaschewski, Becker, Scherag, Franke y Coghill, 2010](#); [Stergiakouli y Thapar, 2011](#)).

Los efectos genéticos y ambientales que dan lugar a la aparición de los síntomas de TDAH se correlacionan e interactúan entre sí desde el inicio para formar el fenotipo particular de un sujeto ([Brown, 2009](#)).

Para clarificar el fenotipo sabemos que los síntomas del TDAH son heredables en niños y niñas. Hay datos preliminares de que estos síntomas se deben concebir mejor como un espectro continuo de problemas de atención con y sin hiperactividad. Además tenemos datos preliminares de diferentes factores de riesgo genético moleculares para la falta de atención y la hiperactividad. Tenemos datos de estudios en familias de que el TDAH se asocia a trastorno disocial y trastorno del estado de ánimo. Los estudios en familias de gemelos y de genética molecular del TDAH apoyan la hipótesis de que los factores genéticos tienen una participación importante en muchos casos de TDAH.

Se debería trabajar para determinar la participación del entorno, el desarrollo, el género y la psicopatología parental en la etiología del TDAH.

1.1.4. Fisiopatología

Se conoce que el TDAH presenta falta de liberación adecuada de neurotransmisores específicos en regiones concretas del SNC, vinculadas a las funciones ejecutivas (Brown, 1996).

Las catecolaminas pueden contribuir en los diferentes procesos de la atención (Sagvolden, Johansen, Aase y Russell, 2005). Concretamente son la DA y la NA las catecolaminas que se ven más afectadas en pacientes con TDAH (Walshaw, Alloy y Sabb, 2010). La DA y la NA ejercen un papel importante en el desarrollo de las funciones ejecutivas dependientes de la CPF.

La DA y la NA son componentes importantes de los sistemas de arousal que surgen del tronco cerebral y proyectan a través de toda la corteza cerebral, incluyendo la CPF (Levitt, Rakic y Goldman-Rakic, 1984). La CPF requiere un nivel óptimo de NA y DA para la función apropiada: insuficiente (por ejemplo cuando se está somnoliento o cansado) o en exceso (cuando estamos estresados), afectando la regulación de la CPF en la conducta y el pensamiento (Arnsten, 2007).

La principal inervación dopaminérgica a la CPF proviene de la vía mesolímbica constituida por las proyecciones que las neuronas del área tegmental ventral (ATV) y se proyectan hacia la CPF y hacia la amígdala y el núcleo accumbens (Adell y Artigas, 2004; Volkow, Wang, Kollins, Wigal, Newcorn, Telang, Fowler, Zhu, Logan, Ma, Pradhan, Wong y Swanson, 2009).

Para comprender mejor la fisiopatología del TDAH, a continuación se describen brevemente los fundamentos básicos de la bioquímica cerebral implicados en el TDAH.

1.1.4.1. Bases neuroquímicas

Conceptos básicos

Tabla 1.1.

Fundamentos neuroquímicos del SNC relacionados con el TDAH

| | Localización | Sistemas dopaminérgicos | Receptores (5 tipos) |
|----|--|---|---|
| DA | Terminaciones nerviosas de ganglios basales: <ul style="list-style-type: none"> • caudado-putamen • cuerpo del estriado • <i>núcleo accumbens</i>. | Sistema nigroestriado, <i>conectan:</i> sustancia negra con caudado-putamen. <i>Función:</i> regulación motora | D1 {D1 y D5 acoplados en proteínas G8}. Localización post-sináptica. Localización: (más abundantes en SNC) <ul style="list-style-type: none"> • cuerpo estriado • núcleo accumbens • corteza |
| | Cuerpos celulares: <ul style="list-style-type: none"> • tronco cerebral • hipotálamo | Sistema mesolímbico y mesocortical: <i>Conectan</i> estructuras troncoencefálicas (área del tegmento ventral) con áreas límbicas (<i>núcleo accumbens</i>) y corteza frontal. <i>Función:</i> Circuitos implicados en el sistema de recompensa. | D2 {D2, D3 y D4 acoplados a proteína G1}. Autoreceptor. Más sensibles. Localización: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sustancia negra:++ terminaciones: <ul style="list-style-type: none"> • cuerpo estriado • núcleo accumbens • cuerpo celular 2. Área del tegmento ventral. |

(Lorenzo, 2008)

Tabla 1.1. (continuación)

Fundamentos neuroquímicos del SNC relacionados con el TDAH

| | Localización | Sistemas noradrenérgicos | Receptores | Función |
|-----------------|---|--|-------------------------|--|
| NA | Tronco encefálico <ul style="list-style-type: none"> • locus ceruleus • región tegmental lateral | <i>Tractos ascendentes</i> inervan: <ul style="list-style-type: none"> • toda la corteza, • el hipotálamo, • el tálamo, • los tubérculos olfatorios y • el hipocampo | β -adrenérgicos | Inhibidora |
| | | | α 2-adrenérgicos | <p>↑actividad ante estímulos sensoriales.</p> <p>El grado de excitación es proporcional a lo <u>novedoso</u> del estímulo.</p> <p>Fármacos aumentan el estado de alerta. Incrementan la sensación de las percepciones.</p> |
| (Lorenzo, 2008) | | | | |

Factores neuroquímicos implicados en el TDAH

Se ha sugerido que los sistemas de neurotransmisión implicados en el TDAH son los sistemas monoaminérgicos. Para estudiar la neuroquímica de la hiperactividad se han utilizado modelos animales cuyas características han sido definidas por [Solanto \(2000\)](#).

Modelo dopaminérgico:

La relación del TDAH con la disfunción de los sistemas dopaminérgicos se fundamenta en:

1. El papel de la DA en el comportamiento motor.
2. La distribución anatómica de la DA coincide con las regiones cerebrales que las técnicas de neuroimagen han relacionado con el TDAH.
3. Algunos fármacos eficaces en el tratamiento del TDAH tienen actividad dopaminérgica.

4. El papel de la DA en los mecanismos de refuerzo. Algunos autores sostienen que el sistema de recompensa cerebral está afectado en los niños con TDAH, poco sensibles al refuerzo y en los que sólo la recompensa inmediata parece ser eficaz (Sagvolden, Aase, Zeiner y Berger, 1998; Castellanos y Tannock, 2002).

En los últimos años, muchos trabajos se han centrado en investigar el papel de la DA en la CPF a través de receptores dopaminérgicos **D1**, debido a su elevada predominancia en esta región (Arnsten y Li, 2005; Fuster, 2008). Estudios con animales, han puesto de manifiesto que tanto la sobreestimulación como la infraestimulación de estos receptores, conlleva un deterioro en el funcionamiento de la **CPF**, estos resultados sugieren que los niveles moderados de estimulación permiten una correcta regulación de diferentes funciones especialmente las relacionadas con la **memoria de trabajo y la atención** (Arnsten y Li, 2005; Arnsten 2011; Arnsten y Pliska, 2011).

Sin embargo, todavía no hay evidencia plena de la hipótesis dopaminérgica. En este sentido, diversos estudios bioquímicos que han analizado el ácido homovanílico no han sido concluyentes en niños que padecen TDAH, al mismo tiempo que varios estudios farmacológicos tampoco han apoyado esta hipótesis, por ejemplo, los neurolépticos no agravan los síntomas del TDAH. Asimismo los fármacos eficaces en el tratamiento del TDAH también tienen otras acciones neuroquímicas. Por este motivo, la investigación se dirige hacia otros neurotransmisores.

Modelo noradrenérgico:

La NA se ha implicado en el TDAH a partir de la eficacia terapéutica de fármacos con acción noradrenérgica, distribución anatómica de la noradrenalina y por su papel modulador en las funciones corticales como la atención, vigilancia y funciones ejecutivas. En este sentido, de la misma manera que ocurre con el sistema dopaminérgico, sólo la adecuada estimulación de los receptores $\alpha 2A$ parece favorecer el correcto funcionamiento de procesos atencionales, conductuales y emocionales (del Campo, Chamberlain, Sahakian y Robbins, 2011; Wang, Ramos, Paspalas, Shu, Simen, Duque, Vijayraghavan, Brennan, Dudley, Nou, Mazer, McCormick y Arnsten, 2007).

Estudios con primates han mostrado que el bloqueo de estos receptores conlleva la aparición de hiperactividad, impulsividad y deterioro de la memoria de trabajo,

sintomatología similar a la que presentan los pacientes con TDAH (Arnsten y Li, 2005; Ma, Arnsten y Li., 2005; Ma, Qi, Peng y Li, 2003).

Siguiendo en la misma línea, estudios en humanos han revelado que una baja actividad de la DA β -hidroxilasa, enzima que sintetiza la NA, está asociada con dificultades atencionales, alteración de las funciones ejecutivas e impulsividad (Arnsten y Pliszka, 2011).

A pesar de todo, la hipótesis noradrenérgica del TDAH tampoco se ha podido confirmar completamente. Este hecho ha llevado a algunos autores a resaltar la importancia de la interacción de DA y NA sugiriendo que las conductas dependientes de la DA se regularían por la actividad noradrenérgica (Biederman y Spencer, 2000).

Todos estos resultados parecen apoyar a la idea sobre la implicación de la DA y la NA en la fisiopatología del TDAH, por lo que la hipótesis planteada hasta el momento en la que se postula que el TDAH se debe a disfunción de los circuitos frontoestriatales parece tener fundamentos empíricos que la apoyan.

1.1.4.2. Alteraciones neuroanatómicas

A partir de la aplicación de la Resonancia Magnética (RM) para la investigación del estudio cerebral, dirigida a la población infantil, fue posible estudiar y comparar cerebros de sujetos sanos respecto a sujetos con TDAH.

La mayoría de estudios volumétricos han encontrado que los pacientes con TDAH tienen un menor volumen cerebral total, aproximadamente un 3-5% más pequeño, cuando se comparan con sujetos controles apareados por edad y género (Castellanos y Acosta, 2004; Fernández-Mayoralas, Fernández-Jaén, García-Segura y Quiñones-Tapia, 2010; Hill, Yeo, Campbell, Hart, Vigil y Brooks, 2003; Kates, Frederikse, Mostofsky, Folley, Cooper y Mazur-Hopkins, 2002; Soliva y Vilarroya, 2009) y que esta reducción es más prominente en regiones prefrontales (Castellanos, Giedd, Marsh, Hamburger, Vaituzis, Dickstein, Sarfatti, Vauss, Snell, Lange, Kaysen, Krain, Ritchie, Rajapakse y Rapoport, 1996b; Filipek, Semrud, Steingrad, Kennedy y Biederman, 1997; Hill et al., 2003; Kates et al., 2002; Mostofsky, Cooper, Kates, Denckla y Kaufmann, 2002), en la

corteza cingulada anterior y posterior (Valera, Faraone, Murray y Seidman, 2007), en el cuerpo calloso, concretamente la parte del rostrum y esplenium (Almeida, 2005; Hill et al., 2003; Lyoo, Noam, Lee, Kennedy y Renshaw, 1996; Semrud-Clikeman, Filipek, Biederman, Steingard, Kennedy, Renshaw y Bekken, 1994), en el cerebelo, sobre todo en los hemisferios cerebelosos (Castellanos y Acosta, 2004) y en los lóbulos posteroinferiores del vermis VIII-X (Berquin, Giedd, Jacobsen, Hamburger, Krain, Rapoport y Castellanos, 1998; Castellanos y Acosta, 2004; Valera et al., 2007), en el núcleo caudado, tanto en la cabeza como en el cuerpo (Castellanos et al., 1996b; Filipek et al., 1997; Trémols, Bielsa, Soliva, Raheb, Carmona, Tomas, Gispert, Rovira, Fauquet, Tobeña, Bulbena y Vilarroya, 2008), en el núcleo accumbens, (Carmona, Proal, Hoekzema, Gispert, Picado, Moreno, Soliva, Bielsa, Rovira, Hilferty, Bulbena, Casas, Tobeña y Vilarroya, 2009) y en regiones parietales (Castellanos, Lee, Sharp, Jeffries, Greenstein y Clasen, 2002; Krain y Castellanos, 2006).

Siguiendo en la misma línea, estudios anatómicos en los que han evaluado el grosor de la corteza cerebral han encontrado un decremento de ésta en regiones del lóbulo frontal derecho, en la corteza cingulada anterior, en regiones frontales mediales y regiones parieto-temporo-occipitales (Almeida, Ricardo-Garcell, Prado, Barajas, Fernández-Bouzas, Avila y Martínez, 2010b; Castellanos y Proal, 2009; Narr, Woods, Lin, Kim, Phillips, Del'Homme, Caplan, Toga, McCracken y Levitt, 2009; Shaw, Lerch, Greenstein, Sharp, Clasen, Evans, Giedd, Castellanos y Rapoport, 2006).

Aunque en los últimos años han aumentado de una manera considerable los estudios anatómicos en el TDAH, hay que tener presente que la mayoría de ellos no han utilizado muestras grandes por lo que muchos de los resultados encontrados hasta ahora deben ser interpretados con precaución.

En conclusión, la investigación parece apoyar la existencia de como mínimo 5 regiones cerebrales involucradas en el TDAH: 1) Córtex Órbito-Prefrontal (lado derecho principalmente), 2) Córtex Cingulado Anterior (muestra menos actividad), 3) Ganglios Basales, principalmente estriado y *globus pallidus*, 4) Cuerpo Calloso y 5) Cerebelo, especialmente el vermis central (más en el lado derecho) (Cortese, Kelly, Chabernaud, Proal, Di Martino, Milham y Castellanos, 2012; van Ewijk, Heslenfeld, Zwiers, Buitelaar y Oosterlaan, 2012).

| Puntos clave |
|---|
| <i>Alteraciones neuroanatómicas</i> (Cortese et al., 2012; van Ewijk et al., 2012). |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Córtex Órbito-Prefrontal 2. Córtex Cingulado Anterior 3. Ganglios Basales, principalmente estriado y <i>globus pallidus</i> 4. Cuerpo Calloso 5. Cerebelo, especialmente el vermis central |

1.1.4.3. Alteraciones neurofuncionales

Para comprender mejor las alteraciones neurofuncionales en el TDAH, revisamos brevemente la literatura basada en neurociencia básica junto con la descripción de los circuitos implicados en el TDAH.

Circuitos neurobiológicos que regulan la atención, el control cognitivo, la motivación y la emoción

Regulación de la atención. La CPF es una zona cortical evolucionada, esencial para la regulación de la atención, el control cognitivo, la motivación y la emoción (Arnsten, 2009; Arnsten y Rubia, 2012). La CPF regula la atención "de arriba abajo" (*top-down attention*), por lo que dedicamos nuestros recursos a lo que es relevante para nuestros objetivos y planes (Mesulam, 1998; Gazzaley, Rissman, Cooney, Rutman, Seibert, Clapp y D'Esposito, 2007; Buschman y Miller, 2007). La CPF nos permite concentrarnos y mantener nuestra atención, sobre todo en "condiciones aburridas" como largas demoras entre estímulos (por ejemplo, un maestro que habla lentamente) (Wilkins, Shallice y McCarthy, 1987). La CPF nos ayuda a centrarnos en el material que es importante, (por ejemplo, estudiar para un examen, preparación de la lectura) y para inhibir las distracciones internas y externas (Bunge, Ochsner, Desmond, Glover y

Gabrieli, 2001). La CPF nos permite dividir y cambiar nuestra atención según las demandas de la tarea (la llamada multitarea) (Godefroy y Rousseaux, 1996) y para planificar y organizar el futuro (Manes, Sahakian, Clark, Rogers, Antoun, Aitken y Robbins, 2002). Muchas de las funciones de atención de la CPF son de competencia del hemisferio derecho y lesiones de este hemisferio inducen distracción y falta de concentración (Woods y Knight, 1986). La CPF realiza de arriba hacia abajo la regulación atencional (*top-down attention*), a través de sus amplias conexiones a las cortezas sensoriales para inyección de estímulos sensoriales (Barbas, Medalla, Alade, Suski, Zikopoulos y Lera, 2005). La CPF es capaz de suprimir el procesamiento de estímulos irrelevantes y mejorar el procesamiento de los estímulos pertinentes a través de estas conexiones amplias (Arnsten, 2009) (véase figura 1.1.).

El parietal y corteza sensorial temporal median aspectos de abajo a arriba de la atención (*"bottom-up" attention*) (Buschman y Miller, 2007; Knudsen, 2007). Estos estímulos procesan sistemas corticales de acuerdo con la relevancia intrínseca (por ejemplo, son los estímulos audaces, fuertes, de colores brillantes, con movimiento) (Buschman y Miller, 2007; Knudsen, 2007). Las investigaciones realizadas durante los últimos 20 años han tenido especial éxito en el descubrimiento de cómo se procesan y se perciben los estímulos visuales: la corriente ventral a través de la asociación con la corteza temporal evalúa características visuales, (Desimone, Albright, Gross y Bruce, 1984). Por lo tanto, lesiones en la corteza temporal inferior causan agnosias (Mesulam, 1998; Desimone et al., 1984). Por el contrario, la corriente dorsal que culmina en la corteza parietal determina dónde están las cosas y si se están moviendo (Snyder, Grieve, Brotchie y Andersen, 1998). La asociación de la corteza parietal es esencial para orientar nuestra atención (Crowe, Chafee, Averbeck y Georgopoulos, 2004), con el hemisferio derecho especializado para orientar la atención a las partes del espacio visual y el hemisferio izquierdo ordena nuestra atención a un punto en el tiempo, por ejemplo, si estamos esperando que ocurra un acontecimiento importante (Coull y Nobre, 1998).

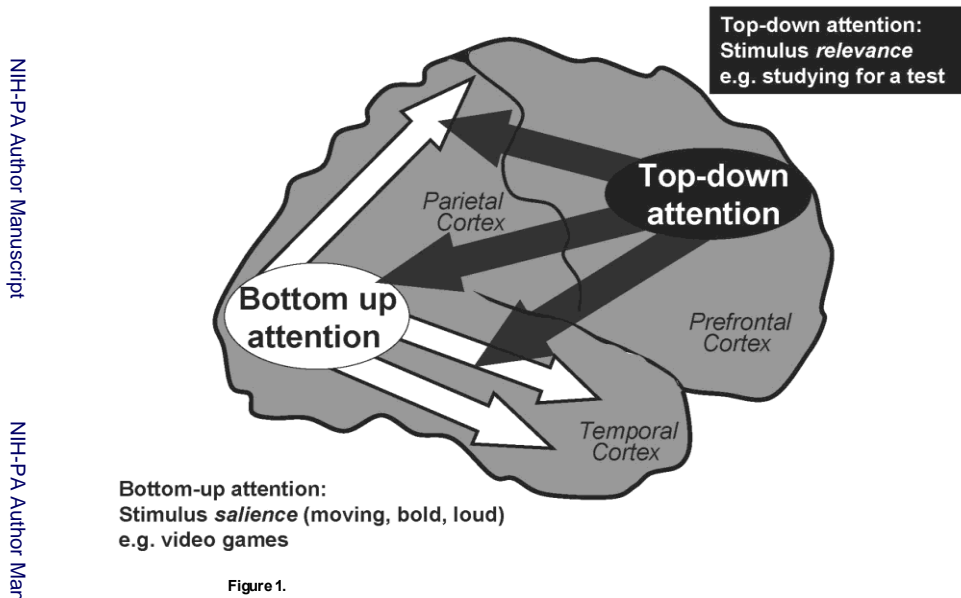


Figura 1.1. La CPF regula "de arriba abajo" la atención (*top-down attention*), la asignación y la dirección de recursos de atención basados en la relevancia del estímulo. La atención de arriba hacia abajo (*top-down attention*) incluye el estímulo inicial, reduciendo la distracción y mantener la atención en la información relevante. Estas operaciones se cree que surgen de las proyecciones de la CPF de nuevo a las cortezas sensoriales. Por el contrario, las cortezas sensoriales posteriores median "*bottom-up*" de la atención, el procesamiento de las características sensoriales basados en la relevancia del estímulo. La mayoría de los pacientes con TDAH tienen dificultades en la regulación "*top-down*" de la atención (Arnsten, 2009).

Nota: CPF, Corteza Prefrontal; TDAH, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

Control inhibitorio (control de impulsos). La CPF es también esencial para la regulación de la conducta, para la planificación de futuras acciones y para la inhibición de conductas inapropiadas (Arnstén, 2009). En humanos, la corteza frontal inferior derecha es la que ha mostrado una asociación más clara con el control de los impulsos conductuales y la inhibición motora, mientras que la corteza frontal inferior bilateral se asocia también a la inhibición de la interferencia y la flexibilidad cognitiva (Aron, Robbins y Poldrack, 2004). La corteza frontal inferior establece interconexiones con un gran número de estructuras que intervienen en el control motor inhibitorio y cognitivo, incluidas las corteza premotora y motora suplementaria, la corteza motora primaria y los ganglios basales, el núcleo subtalámico y las cortezas parietales y cerebelosas (Chambers, Garavan y Bellgrove 2009) (véase figura 1.2.).

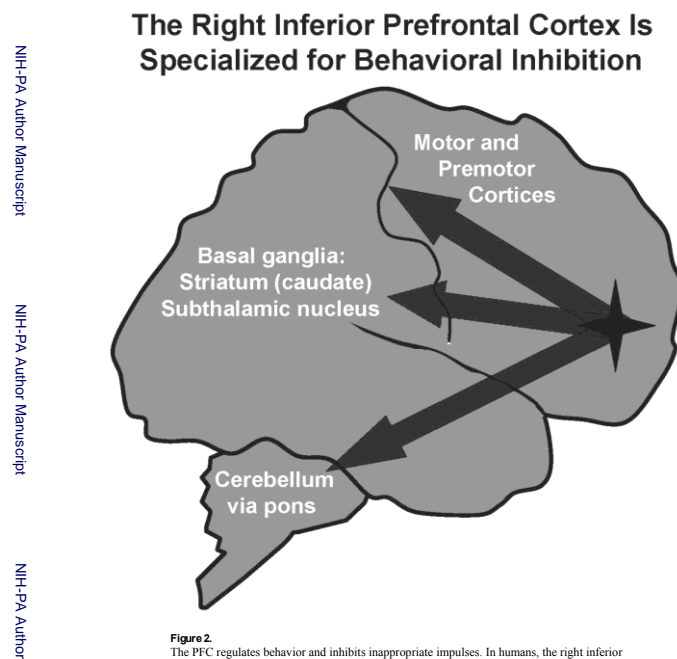


Figura 1.2. La CPF regula el comportamiento e inhibe los impulsos inapropiados. En los seres humanos, la CPF inferior derecha está especializada para la inhibición conductual. Las proyecciones de este área a la corteza premotora y motora, los ganglios basales (cuerpo estriado y el núcleo subtalámico) y el cerebelo (por medio de los núcleos del puente) es probable que participen en la inhibición de los movimientos e impulsos inapropiados. (Arnstén, 2009).

Nota: CPF, Corteza Prefrontal.

Regulación de la emoción y la motivación. La CPF ventral (orbitaria) y medial están ampliamente interconectadas con estructuras que participan en la emoción, incluidas la amígdala, el hipotálamo, el núcleo accumbens y los núcleos del tronco encefálico. Los estudios llevados a cabo con primates han revelado la importancia de la corteza orbitofrontal lateral en el procesamiento de la recompensa y la regulación flexible de las respuestas emocionales a la recompensa y al castigo (Price, Carmichael y Drevets, 1996; Best, Williams y Coccaro, 2002) (véase figura 1.3.).

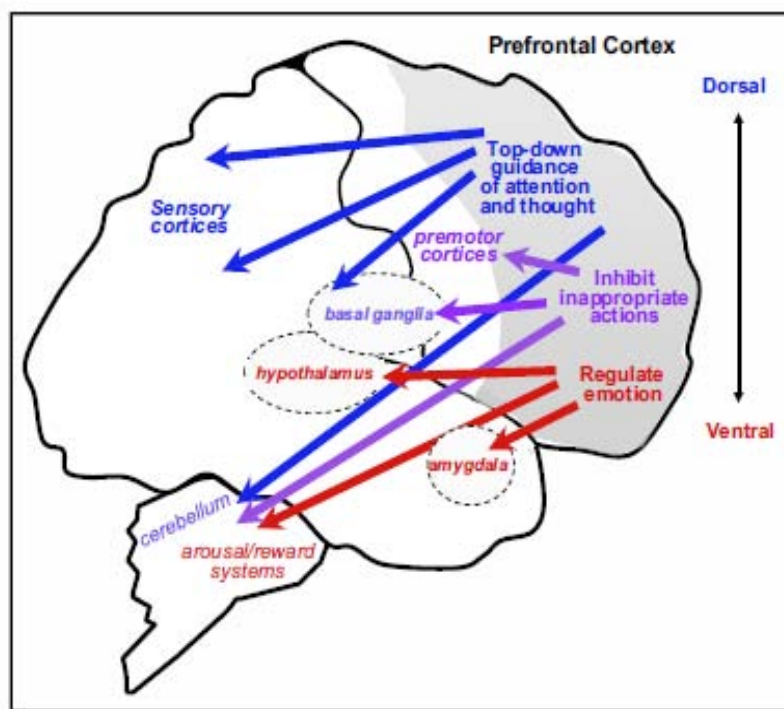


Figura 1.3. Conexiones cerebrales que regulan la atención, la conducta y la emoción (Arnsten y Rubia, 2012).

| Puntos clave | | | | |
|--|----------------------------|---------------------------------|--|--|
| <i>Circuitos neurobiológicos que regulan la atención, el control cognitivo, la motivación y la emoción</i> | | | | |
| Regulación de la atención | Corteza Prefrontal (CPF) | Sistema atencional anterior | <i>Top-down attention</i> | Función Ejecutiva: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibe distracciones • Permite atención dividida • Atención mantenida |
| | Corteza Parietal posterior | Sistema atencional posterior | <i>Bottom-up attention</i> | Orientación: <ul style="list-style-type: none"> • Monitoriza estímulos entrantes • Atención al espacio (hemisferio derecho) • Atención al tiempo (hemisferio izquierdo) • Monitoriza acciones no rutinarias • Conexión con áreas frontales |
| Control inhibitorio (control de impulsos) | Corteza Prefrontal (CPF) | Corteza frontal inferior | Funciones de control cognitivo <ul style="list-style-type: none"> • control inhibitorio, • control de interferencia • flexibilidad cognitiva | |
| Regulación de la emoción y la motivación | Corteza Prefrontal (CPF) | Corteza orbitofrontal lateral | Procesamiento de la recompensa <ul style="list-style-type: none"> • regulación flexible de las respuestas emocionales a la recompensa y al castigo | |
| | | Corteza prefrontal ventromedial | Emoción | |

Resumen

Circuitos neurobiológicos que regulan la atención, el control cognitivo, la motivación y la emoción (Arnsten y Rubia, 2012).

- La *CPF dorsolateral* es la responsable de regular la atención, la planificación y la memoria operativa.
- La *corteza frontal inferior* se encarga de las funciones de control cognitivo, como el control inhibitorio, el control de interferencia y la flexibilidad cognitiva.
- La *corteza orbitofrontal lateral* y la *CPF ventromedial* regulan la emoción y la motivación.
- La *corteza del cíngulo anterior* (que puede considerarse como una subregión de la CPF), la mayor parte de su región caudal regula el movimiento, las regiones más anteriores regulan la atención/cognición y las regiones más rostrales y ventrales regulan la emoción y la motivación.

Circuitos implicados en el TDAH

Los sujetos con TDAH suelen presentar dificultades en los procesos de carácter ejecutivo y de regulación emocional. Las funciones más de tipo ejecutivo que incluyen procesos como la atención, la memoria de trabajo, la planificación y la inhibición conductual están mediadas principalmente por el circuito fronto-estriato dorsal (Christakou, Halari, Smith, Ifkovits, Brammer y Rubia, 2009; Northoff, Grimm, Boeker, Schmidt, BERPohl, Heinzl, Hell y Boesiger, 2006). Mientras que las funciones más de tipo motivacional y de recompensa que están relacionadas con los incentivos y la motivación, están mediadas principalmente por el circuito fronto-estriato ventral o límbico (Christakou et al., 2009; Hampton, Adolphs, Tyszka y O'Doherty, 2007; Northoff et al., 2006).

Los síntomas de falta de atención en general se refieren a problemas con la atención de arriba a abajo (*top-down attention*), como se ejemplifica en los niños que se distraen fácilmente, tienen dificultad para mantener la atención en el material "aburrido", pero se cautivan fácilmente por los estímulos más sobresalientes, por ejemplo, son capaces de

mantener la atención con vídeo juegos, pero no son capaces de escuchar a su maestro. La mayoría de los niños con TDAH tienen estos problemas de regulación de la atención. Sin embargo, hay algunos niños que son verdaderamente incapaces de prestar atención, generalmente los que son diagnosticados de trastorno por déficit de atención (Inatentos), en lugar de TDAH, estos niños pueden tener problemas con los sistemas de atención posterior en los lóbulos parietales y temporales ([Arnsten, 2009](#)).

A continuación se describen los hallazgos encontrados hasta el momento en los circuitos ejecutivo y de regulación emocional.

Circuito ejecutivo. La mayoría de estudios de neuroimagen y TDAH se han centrado en estudiar aquellas regiones cerebrales que están implicadas en procesos como la atención, la cognición, el control motor, la inhibición de la respuesta y la memoria de trabajo. Más concretamente, enfocan su objetivo en evaluar áreas como la corteza cingulada anterior, la CPF dorsolateral, la CPF ventrolateral y el estriado dorsal, regiones que son consideradas como los principales componentes del sistema encargado de llevar a cabo tareas de carácter atencional y cognitivo ([Bush, 2010](#)). (véase [figura 1.4](#)).

Los resultados más replicados hasta el momento son los que encuentran una hipoactivación de la corteza cingulada anterior ante tareas de inhibición de la respuesta y atencionales ([Durston et al., 2007](#); [Konrad, Neufang, Hanisch, Fink y Herpertz-Dahlmann, 2006](#); [Liotti, Pliszka, Perez, Kothmann y Woldorff, 2005](#); [Smith, Taylor, Brammer, Halari y Rubia 2008](#)).

Siguiendo en la misma línea, otros trabajos apuntan a que la CPF dorsolateral y la CPF ventrolateral siguen un patrón de activación similar a la corteza cingulada anterior. Estas estructuras suelen mostrarse hipoactivas durante la realización de diferentes tareas, como por ejemplo, recordar e identificar secuencias de números ([Schneider, Retz, Coogan, Thome y Rosler, 2006](#); [Vaidya y Stollstorff, 2008](#); [Smith et al., 2008](#); [Kobel, Bechtel, Weber, Specht, Klarhöfer, Scheffler, Opwis y Penner, 2009](#)), no obstante, algunos estudios también muestran que los pacientes con TDAH presentan una mayor activación pero de manera difusa en el lóbulo parietal, sugiriendo que la activación en estas regiones posteriores del cerebro podría estar compensando la pobre activación de la CPF ([Passarotti y Pavuluri, 2011](#)).

Por lo que respecta al estriado dorsal, que engloba principalmente al núcleo caudado, diferentes estudios también han mostrado un déficit de activación de esta estructura principalmente en tareas de control inhibitorio (Cubillo, Halari, Giampietro, Taylor y Rubia, 2011; Rubia, Cubillo, Smith, Woolley, Heyman y Brammer, 2011a; Vaidya, Bunge, Dudukovic, Zalecki, Elliott y Gabrieli, 2005).

Teniendo en cuenta estos resultados podemos considerar que van acorde con los hallazgos encontrados en los estudios anatómicos, en los cuales se observa una reducción de volumen tanto en regiones prefrontales como en el núcleo caudado.

Circuito de la motivación y la recompensa. La regulación de los procesos motivacionales y de recompensa están principalmente mediados por el circuito fronto-estriado ventral constituido por diferentes estructuras cerebrales, entre las cuales, las que han recibido una mayor atención son la CPF orbitofrontal, la CPF dorsolateral, la corteza cingulada anterior y el estriado ventral (Fareri, Martin y Delgado, 2008) (véase figura 1.4.).

La CPF orbitofrontal es una región donde se integra la información sensorial y afectiva y contribuye a la formación de la representación de la recompensa (Kringelbach, 2005). En los últimos años se ha podido establecer que existe una relación entre el comportamiento impulsivo y los procesos de recompensa dado que se ha demostrado que la CPF orbitofrontal está asociada con la selección de recompensa a largo plazo sobre recompensas inmediatas, es decir, esta región se activa cuando decidimos elegir recompensas más grandes pero tardías, a recompensas más inmediatas pero menores (McClure, Laibson, Loewenstein y Cohen, 2004).

Estudios llevados a cabo con neuroimagen y TDAH en donde se ha medido el comportamiento impulsivo han mostrado que los pacientes afectados con esta patología presentan una hipoactivación de la CPF orbitofrontal (Völlm, Richardson, Stirling, Elliott, Dolan, Chaudhry, Del Ben, McKie, Anderson y Deakin, 2004).

En cuanto a la CPF dorsolateral y la corteza cingulada, a pesar de que son dos estructuras que juegan un papel muy importante en el control de procesos cognitivos, también están implicadas en procesos de recompensa. Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con TDAH suelen mostrar una hipoactivación en estas

regiones ante diferentes paradigmas experimentales (Bush, 2011; Kobel et al., 2009; Schneider et al., 2006; Smith et al., 2008; Vaidya y Stollstorff, 2008).

Por último, el estriado ventral que engloba principalmente al núcleo accumbens también se muestra hipoactivo en pacientes con TDAH ante paradigmas de recompensa, más concretamente, se ha visto que estos pacientes presentan una menor activación ante tareas que requieran anticipar una recompensa (Scheres, Milham, Knutson y Castellanos, 2007; Ströhle, Stoy, Wrase, Schwarzer, Schlagenhauf, Huss, Hein, Nedderhut, Neumann, Gregor, Juckel, Knutson, Lehmkuhl, Bauer y Heinz, 2008).

Estos resultados sugieren que los pacientes con TDAH no presentan dificultades para responder a las recompensas inmediatas pero sí se muestran menos reactivos ante recompensas administradas de manera intermitente o demoradas en el tiempo, posiblemente debido a una señal dopaminérgica débil anticipatoria a las claves que predicen el refuerzo (Passarotti y Pavuluri, 2011).

Teniendo en cuenta estos resultados, también se puede considerar que apuntan en la misma dirección que los estudios volumétricos en los cuales se han encontrado alteraciones anatómicas en estas mismas estructuras (Bush 2010; 2011; Fareri et al., 2008; Passarotti y Pavuluri, 2011).

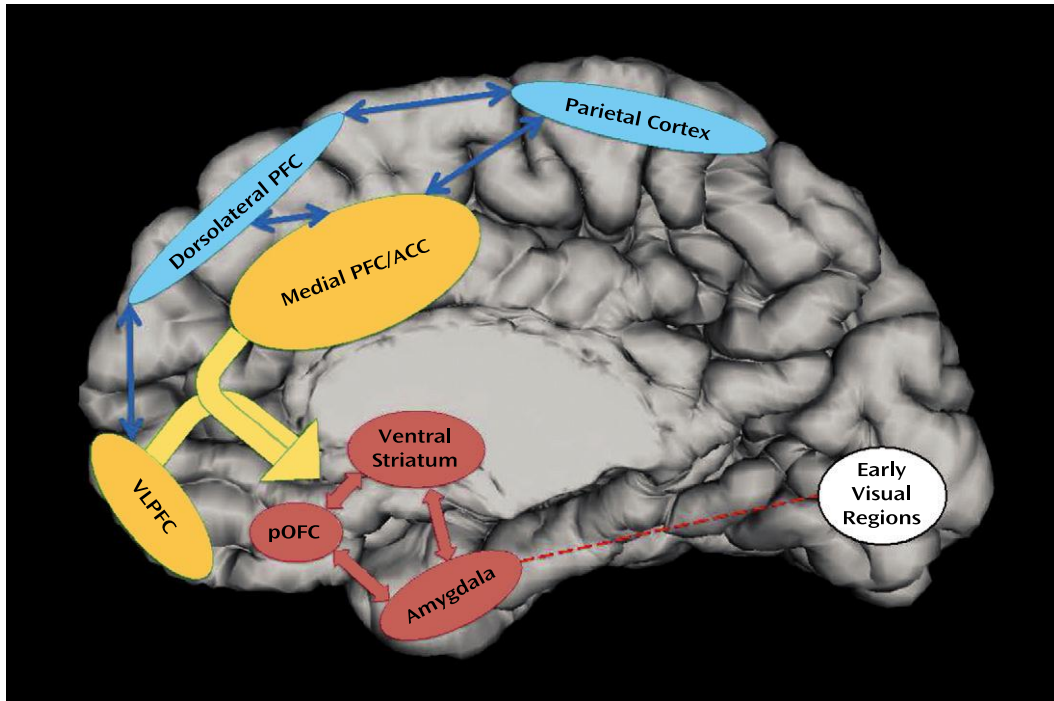


Figura 1.4. Neural Circuits Implicated in Emotion Dysregulation in ADHD ^a

^a The circuitry that underpins deficits in early orienting to emotional stimuli and their perception is shown in red. Regions that interface between emotional and cognitive circuits, allocating attention to emotional stimuli, are shown in yellow. Circuitry implicated in cognitive control, motor planning, and attention is shown in blue. ACC=anterior cingulate cortex; pOFC=posterior orbitofrontal cortex; PFC=prefrontal cortex; VLPFC=ventrolateral prefrontal cortex.

(Shaw, Stringaris, Nigg y Leibenluft, 2014)

Reprinted with permission from the American Journal of Psychiatry, (Copyright©2014). American Psychiatric Association.

| | | |
|---|---|--|
| Puntos clave | | |
| <i>Alteraciones neurofuncionales</i> | | |
| <i>Circuito ejecutivo en el TDAH</i> | | |
| Hay evidencia de <i>hipoactivación</i> | <ul style="list-style-type: none"> · corteza cingulada anterior, · CPF dorsolateral, · CPF ventrolateral · núcleo estriado dorsal | |
| <i>Circuito de la motivación y la recompensa</i> | | |
| Circuito fronto-estriato ventral | <i>hipoactivación</i> CPF orbitofrontal, | selección de recompensa a <i>largo plazo</i> |
| | <i>hipoactivación</i> CPF dorsolateral | |
| | <i>hipoactivación</i> corteza cingulada anterior | |
| | estriado ventral | núcleo accumbens |
| Ante paradigmas experimentales que requieran anticipar una recompensa hay menor activación. | | |
| Existen dificultades para responder a las recompensas demoradas en el tiempo. | | |

1.1.5. Neuropsicología

Desde un punto de vista neuropsicológico, durante muchos años se ha considerado que el deficiente rendimiento cognitivo del TDAH era debido a un déficit primario de las funciones ejecutivas, entendiendo a éstas como un conjunto de procesos cognitivos de orden superior implicados en la resolución de situaciones novedosas, imprevistas o cambiantes (Muñoz-Céspedes y Tirapu-Ustárriz, 2004).

Actualmente se están desarrollando nuevos modelos en los que además de tener en cuenta los procesos cognitivos también se incluyen los afectivos dado que cada vez son más los estudios que indican que la disfunción ejecutiva no es necesaria ni suficiente para explicar todos los casos de TDAH (López-Martín, Albert, Fernández-Jaén y Carretié, 2010).

Coexisten diversos modelos que describen las características neuropsicológicas del TDAH, no obstante, se van a describir los dos que han acaparado una mayor atención: 1) el modelo del déficit en el control inhibitorio propuesto por [Barkley \(1997\)](#) y 2) el modelo de la doble vía o aversión a la demora planteado por [Sonuga-Barke \(2003\)](#).

Modelo del déficit en el control inhibitorio

Para entender la etiopatogenia del TDAH, Barkley analiza la interrelación entre la inhibición conductual, las funciones ejecutivas y la autorregulación. Estos constructos tienen su base neurológica en el córtex prefrontal.

El modelo de Barkley se basa en el marco conceptual derivado principalmente del trabajo de Bronowski sobre la importancia del lenguaje en el desarrollo humano, integrándolo con la teoría de la CPF de Fuster, la teoría de la memoria de trabajo de Goldman-Rakic y la teoría de los marcadores somáticos de Damasio ([Servera-Barceló, 2005](#)). Barkley afirma que el TDAH es esencialmente un deterioro del desarrollo de la función ejecutiva, principalmente de la “capacidad de inhibir”. Este modelo considera que la capacidad de inhibir es la función ejecutiva primordial a partir de la cual se desarrollan todas las funciones ejecutivas y de la cual dependen. Su modelo elabora los vínculos entre inhibición, desarrollo y actividad adecuada de todas las funciones ejecutivas.

Para Barkley las dificultades que presentan los sujetos con TDAH se deben principalmente a un déficit en la capacidad inhibitoria, entendiéndose ésta como la acción conjunta de tres procesos paralelos ([Servera-Barceló, 2005](#)):

- a) *capacidad para inhibir respuestas predominantes*
- b) *capacidad para detener patrones de respuesta habituales y permitir una demora en la toma de decisiones y*
- c) *capacidad para proteger este periodo de demora y las respuestas autodirigidas que acontecen en él de las interrupciones que derivan de eventos y respuestas competitivas (control de interferencia)*

Barkley señala además, que este déficit conlleva un deterioro de cuatro funciones ejecutivas que dependen de la inhibición conductual para su correcta ejecución (Servera-Barceló, 2005):

- 1) *memoria de trabajo verbal* o internalización del habla, que hace referencia al proceso por el cual la acción se pone al servicio del pensamiento a través del lenguaje, esta función nos permite dirigir nuestra conducta, manipular mentalmente información, solucionar problemas y facilita el aprendizaje (Artigas-Pallarés, 2009).
- 2) *la memoria de trabajo no verbal* o capacidad de mantener internamente representada información que se utilizará para controlar la emisión de respuestas contingentes a un evento.
- 3) *regulación de la emoción, la motivación y el afecto*, hace referencia a los tonos afectivo y emocional presentes en la acción cognitiva dirigida a un objetivo. Es un proceso de autorregulación donde la mayoría de las conductas se realizan en ausencia de estímulos reforzadores externos, es el propio sujeto quien debe activar dichos tonos.
- 4) *reconstitución de la conducta*, hace referencia a la habilidad para separar las secuencias conductuales en sus unidades (organización de la estrategia) y a la capacidad para combinar distintos elementos de distintas secuencias para constituir otras nuevas (creación de la estrategia).

La organización de la conducta a través de estas cuatro funciones ejecutivas supone la puesta en marcha de un funcionamiento de conductas propositivas e intencionales orientadas a la consecución de un objetivo, con la finalidad de internalizar estas conductas para anticipar cambios en el futuro, de este modo maximizar a largo plazo los beneficios del individuo (Barkley, 1997). Según este autor, estas cuatro funciones influyen a su vez en el sistema motor que controla el comportamiento dirigido a metas (véase figura 1.5.), no obstante, también se verán afectados otros sistemas entre los cuales se encuentran el sistema sensorial, el perceptivo, el lingüístico, el mnésico y el emocional siempre y cuando resulte necesaria la regulación de éstos para poder llevar a cabo una conducta propositiva (Siegenthaler, 2009).

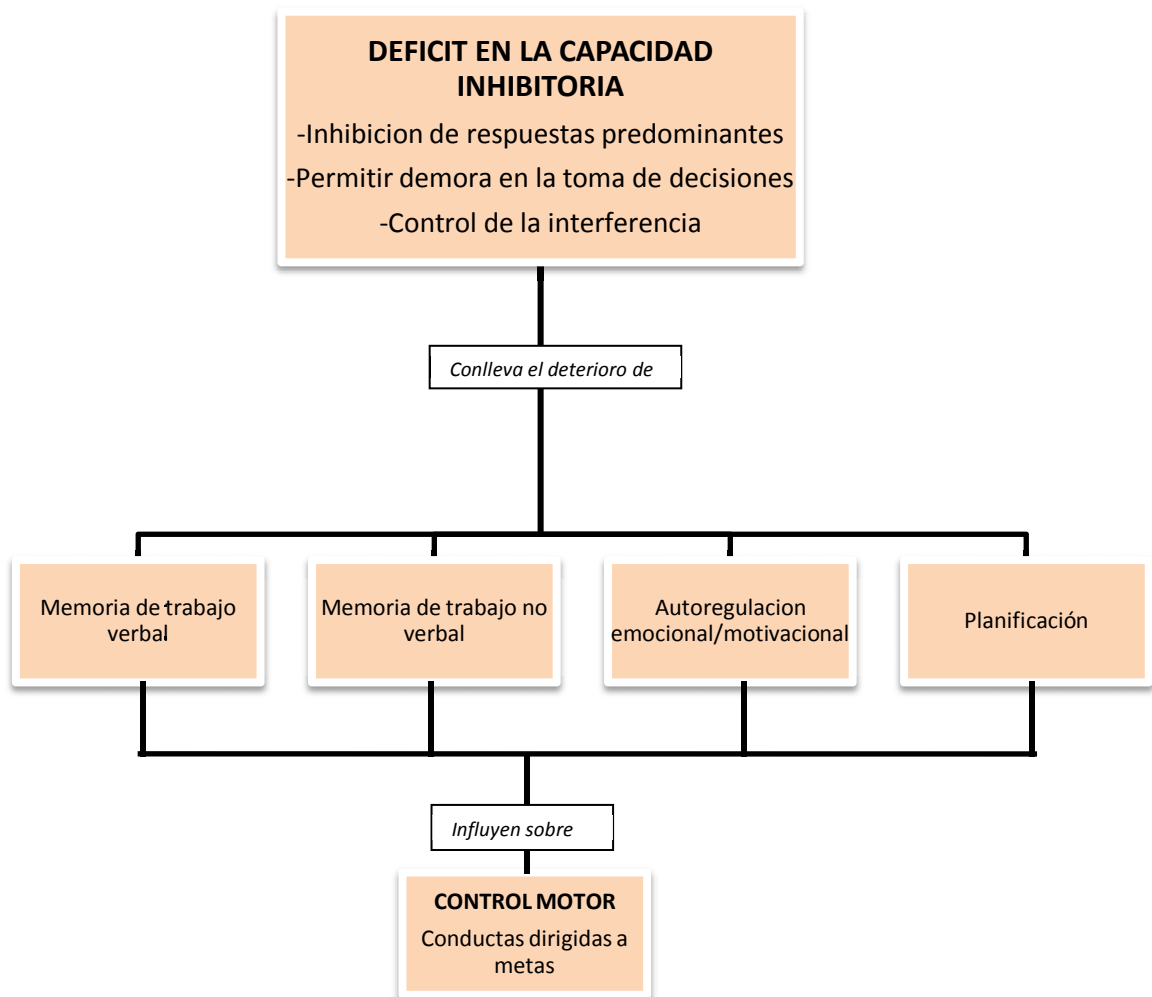


Figura 1.5. Representación esquemática del modelo del déficit en el control inhibitorio de Barkley (adaptada de [Barkley, 1997](#)).

En el modelo de Barkley el concepto de atención queda relegado a un segundo plano dado que considera que el déficit atencional es un síntoma secundario a la disfunción ejecutiva, es decir, a la falta de inhibición conductual.

De hecho, el propio autor sostiene que de todos los tipos de atención que están bien definidos como el estado de alerta, la atención dividida, la amplitud atencional y la atención sostenida, sólo esta última se ve afectada en el TDAH ([Artigas-Pallarés, 2009](#)).

Modelo de la doble vía o aversión a la demora

Desde hace varios años, algunos autores han sugerido que la presencia de déficits motivacionales parece ser una característica propia del TDAH (Douglas y Parry, 1983; Rapport, Tucker, DuPaul, Merlo y Stoner, 1986; Sagvolden et al., 1998).

Como el foco de interés tanto de clínicos como de investigadores ha estado centrado principalmente en comprender la disfunción ejecutiva, el estudio de las alteraciones motivacionales siempre ha quedado desplazado a un segundo plano (López-Martín et al., 2010).

Sin embargo, hace relativamente pocos años en un estudio de revisión en el que se evaluó el sistema de motivación y recompensa de los sujetos con TDAH se llegó a las siguientes conclusiones: 1) Para que los sujetos con TDAH obtengan su máximo rendimiento necesitan de más reforzadores externos que los sujetos controles, 2) los sujetos con TDAH pueden normalizar su rendimiento si son reforzados frecuentemente y de forma inmediata, 3) los sujetos con TDAH presentan una menor activación periférica (tasa cardíaca y conductancia de la piel) ante una recompensa que los sujetos no afectados por este desorden y 4) en situaciones en las que se debe elegir entre una recompensa inmediata y otra demorada los sujetos con TDAH tienden a escoger la recompensa inmediata incluso cuando las demoradas son mejores (López-Martín et al., 2010; Luman, Oosterlann y Sergeant, 2005).

Según este modelo, en el TDAH se encontrarían alterados dos circuitos cerebrales, el primero de ellos sería el circuito ejecutivo, que explicaría las disfunciones ejecutivas que presentan los pacientes con este desorden y en segundo lugar se encontraría el circuito de la recompensa, que explicaría los déficits motivacionales, es decir, la aversión a la demora que sostiene que los individuos con TDAH se decantan preferentemente por la obtención de una gratificación inmediata aunque sea pequeña, por encima de una gratificación de mayor magnitud y de largo alcance pero demorada (Artigas-Pallarés, 2009).

De acuerdo con este modelo, escapar a la demora constituye el principal reforzador para estos pacientes ya que perciben ésta como algo negativo o desagradable (López-Martín et al., 2010).

Asimismo, en las situaciones en las que los sujetos no pueden reducir el tiempo de espera de la recompensa optan por desconectar y dejar que vaya pasando el tiempo dirigiendo su atención a otros estímulos e incrementando el nivel de estimulación a través del movimiento.

A pesar de que estos dos circuitos son distintos entre sí desde un punto de vista funcional muestran elementos tanto neuroanatómicos como neuroquímicos en común (Sonuga-Barke, 2003; Sonuga-Barke, Sergeant, Nigg y Willcutt 2008).

- 1- **Circuito ejecutivo:** conectaría la CPF con el estriado dorsal (preferentemente el núcleo caudado). Este a su vez enviaría conexiones a otras estructuras subcorticales como el globo pálido, la sustancia negra y el núcleo subtalámico, que a través de conexiones directas o indirectas con el tálamo se conectaría de nuevo con la CPF. Este circuito llamado *circuito fronto-estriado* estaría modulado por dos subsistemas o vías dopaminérgicas:
 - Vía mesocortical que se origina en el ATV y envía sus proyecciones hacia la CPF, la corteza cingulada anterior, el área motora primaria y el área premotora.
 - Vía negro-estriada que tiene su origen en la sustancia negra y envía sus eferencias a los núcleos caudado y putamen respectivamente (véase [figura 1.6](#)).

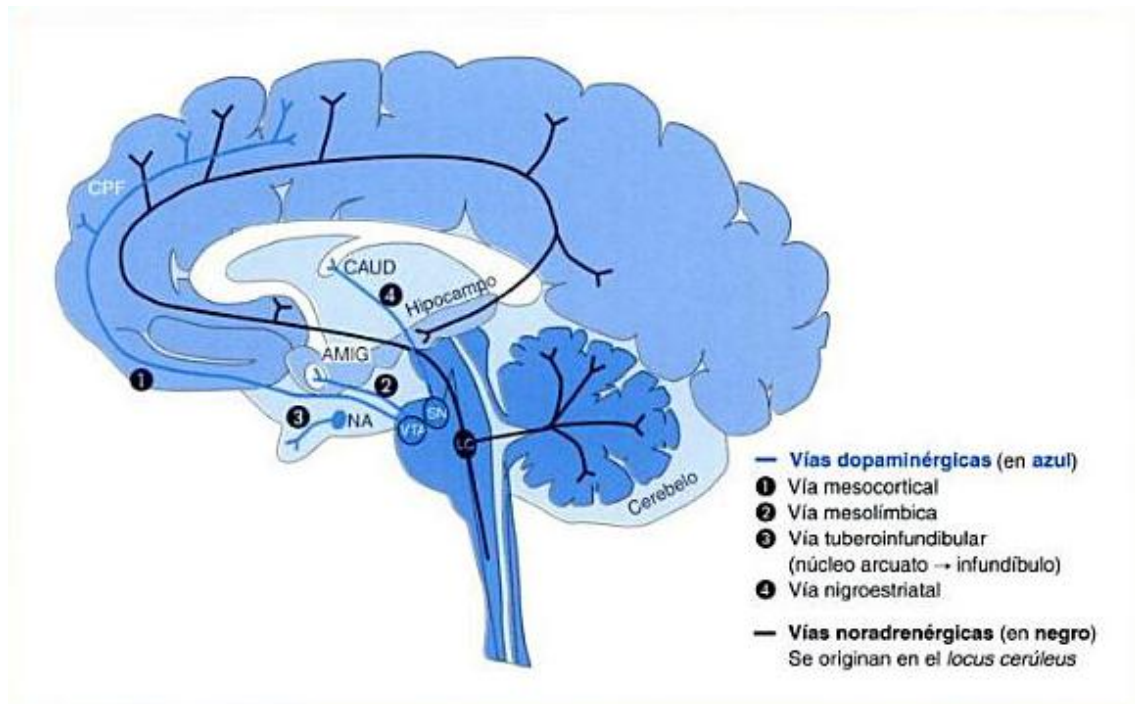


Figura 1.6. Principales vías dopaminérgicas y noradrenérgicas en el cerebro.

Nota: AMIG, Amígdala; CAUD, Núcleo Caudado; CPF, Córtex Prefrontal; LC, *Locus Ceruleus*; NA, Núcleo Arcuato; SN, Sustancia Negra; VTA, Área Tegmental Ventral.
Con permiso de Madrid: Editorial Médica Panamericana (Soutullo y Díez, 2007).

2- **Circuito motivacional o de la recompensa:** conectaría la CPF orbitofrontal y el cíngulo anterior con el estriado ventral (preferentemente el núcleo accumbens). Este a su vez conectaría con el globo pálido, la sustancia negra y el núcleo subtalámico y a través de conexiones directas o indirectas con el tálamo se conectaría de nuevo con la CPF orbitofrontal y el cíngulo anterior. Este segundo circuito, también estaría modulado por el sistema dopaminérgico, pero en este caso entraría en juego principalmente la *vía mesolímbica* cuyo origen se encuentra en el ATV y proyecta hacia el núcleo accumbens y estructuras límbicas. Asimismo, el estriado ventral también recibiría aferencias de la amígdala, encargada de definir la potencia motivacional de los reforzadores (véase figura 1.7.).

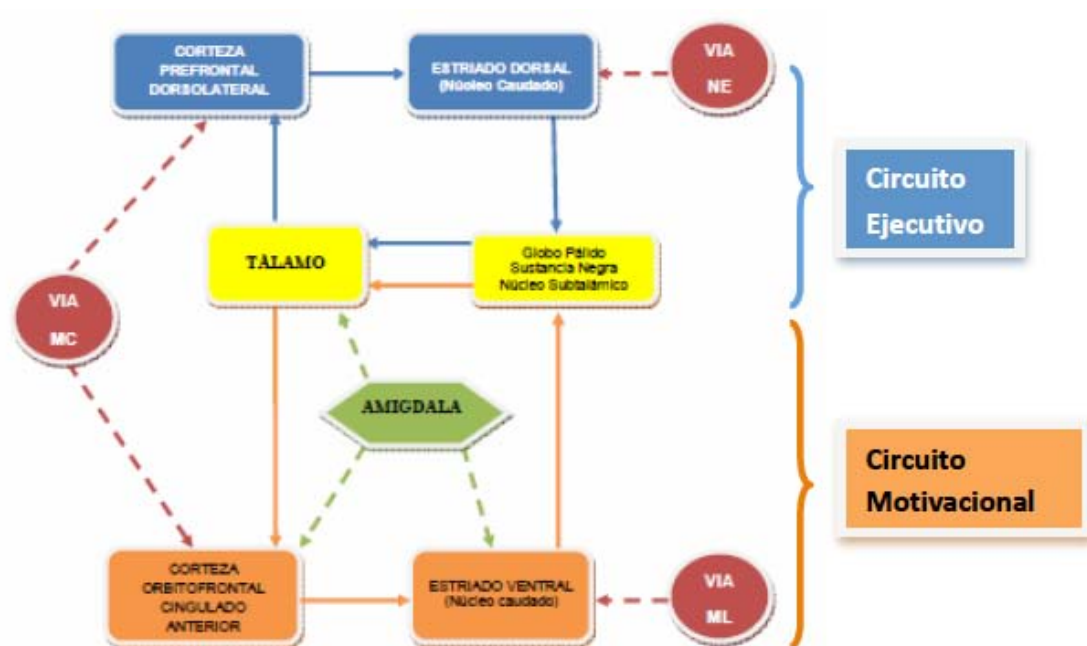


Figura 1.7. Representación esquemática del modelo de Sonuga-Barke.

Nota: MC, mesocortical; NE, negro-estriada; ML, mesolímbica.

Adaptada de (Sonuga-Barke, 2003).

El modelo de la doble vía de Sonuga-Barke (2003), en el que está incluida la hipótesis de la aversión a la demora, propone que en el TDAH están alterados, como mínimo, dos sistemas neurales que además son independientes:

- el circuito fronto-estriado → disfunciones ejecutivas
- el circuito mesolímbico → problemas motivacionales

Sonuga-Barke propone que la aversión a la demora característica del TDAH se refleja a nivel conductual en la preferencia de recompensas pequeñas e inmediatas frente a recompensas mayores pero demoradas (López-Martín et al., 2010).

La presente teoría dinámica de desarrollo sugiere que la aversión al retardo está asociada con una disfunción de la DA en la región mesolímbica, con un gradiente retardo-refuerzo más corto (Sagvolden et al., 2005).

En resumen, tanto el modelo de Barkley como el modelo de Sonuga-Barke intentan dar una explicación a los síntomas que caracterizan al TDAH, el primero de ellos desde una perspectiva más cognitiva y el segundo desde una orientación más afectiva.

Por tanto, teniendo en cuenta la heterogeneidad del trastorno, no sólo desde un punto de vista etiológico sino también sintomático, no deberían considerarse excluyentes el uno del otro sino complementarios (véase [figura 1.8.](#)).

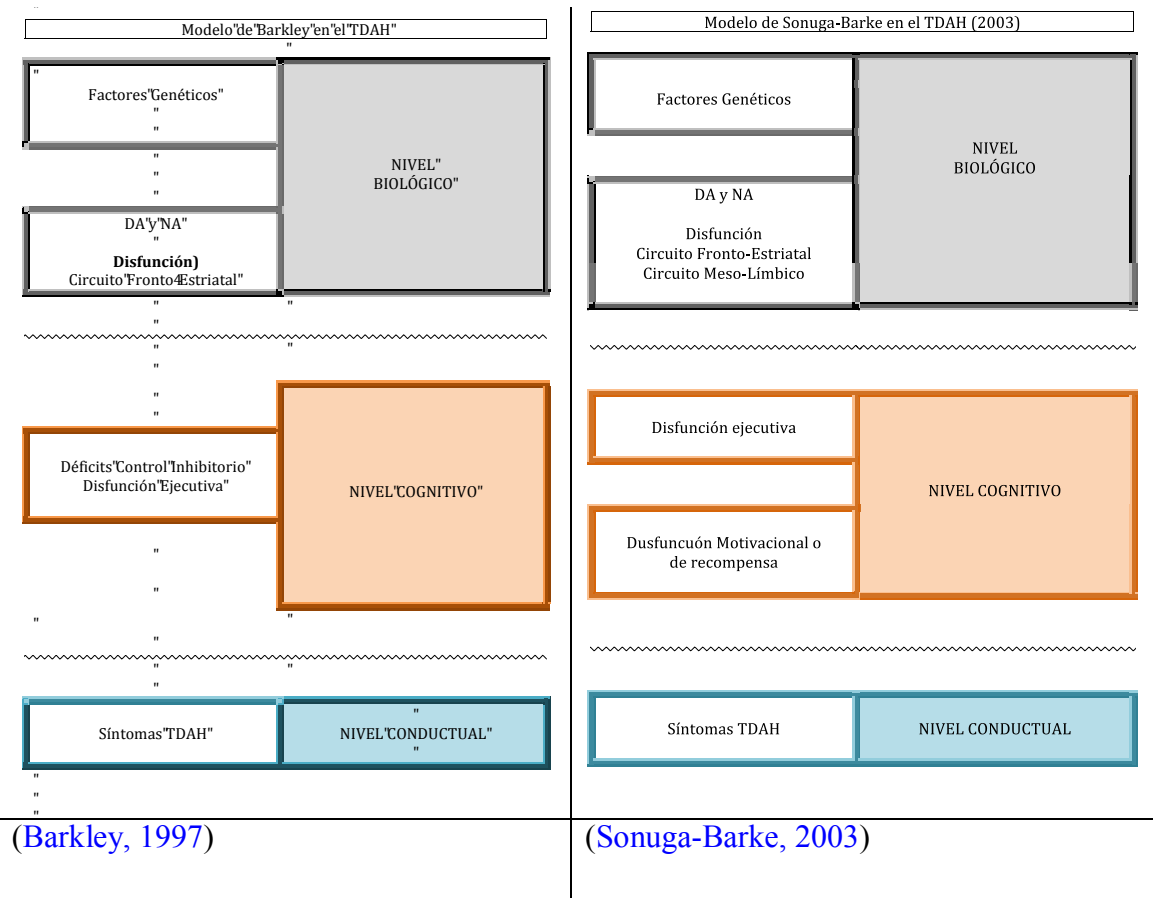


Figura 1.8. Modelos para el TDAH. Propuestos por Barkley y Sonuga-Barke.

Nota: TDAH, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; DA, Dopamina; NA, Noradrenalina.

| | |
|---|---|
| Puntos clave | |
| <i>Neuropsicología del TDAH</i> | |
| <p>1. Procesos cognitivos de orden superior implicados en la resolución de situaciones novedosas, imprevistas o cambiantes</p> <p>2. Procesos afectivos</p> | |
| Modelos explicativos de la neuropsicología del TDAH más destacados | <p><i>Modelo del déficit en el control inhibitorio</i> <i>(Barkley, 1997):</i></p> <p><i>El déficit atencional es un síntoma secundario a la falta de inhibición conductual.</i></p> <p><i>Es la atención sostenida, la que está afectada en el TDAH</i></p> <p><i>Modelo de la doble vía o aversión a la demora</i> <i>(Sonuga-Barke, 2003).</i></p> <p><i>Circuito ejecutivo</i></p> <p><i>Circuito motivacional o de la recompensa</i></p> |

En definitiva, los criterios diagnósticos del TDAH establecidos en el DSM-IV no hacen referencia a problemas de regulación emocional, a pesar de que numerosos investigadores han descrito este tipo de problemas en los pacientes con TDAH.

Los modelos de función ejecutiva para describir el TDAH propuestos por [Barkley \(2012\)](#) y [Sonuga Barke y Fairchild \(2012\)](#), proponen un **fenotipo más amplio** que el que presenta el Manual del DSM-IV. Estos dos modelos proponen que las disfunciones relacionadas con la emoción son un componente esencial de la disfunción ejecutiva del TDAH.

A continuación describimos con más detalle la importancia del déficit de la regulación emocional en la historia del TDAH.

Déficit en la autorregulación emocional

Antecedentes históricos

En 1798 Alexander Crichton incluyó por primera vez, la frustración emocional como factor persistente en los trastornos de la atención. En 1902 George Still incluyó la impulsividad emocional y la escasa regulación de las emociones como “defectuoso control moral de la conducta” en sus conceptualizaciones. En 1960 los investigadores clínicos incluyeron síntomas de disregulación emocional (DESR) en sus conceptos del síndrome del niño hiperactivo. En 1970 Mark Stewart incluyó escasa tolerancia a la frustración, rapidez en la ira y elevada excitabilidad emocional en su descripción del síndrome del niño hiperactivo. En 1975 Dennis Cantwell incluyó la pobre regulación emocional como característica fundamental del síndrome del niño hiperactivo. En 1976 Paul Wender describió como clave característica del síndrome, el escaso control emocional. En 1968, el DSM-II no tuvo en cuenta la DESR como característica del TDAH y es a partir de entonces que este concepto queda excluido en las descripciones del TDAH (Barkley, 2012).

| Puntos clave | |
|--|--|
| <i>Déficit en la regulación emocional en el TDAH</i> | |
| Antecedentes históricos (Barkley, 2012) | 1798. Alexander Crichton: frustración emocional como factor persistente en los trastornos de la atención. |
| | 1902 George Still: impulsividad emocional y escasa regulación de las emociones como “defectuoso control moral de la conducta”. |
| | 1970 Mark Stewart: escasa tolerancia a la frustración, rapidez en la ira y elevada excitabilidad emocional. |
| | 1975 Dennis Cantwell: pobre regulación emocional como característica fundamental del síndrome del niño hiperactivo. |
| | 1976 Paul Wender clave característica del síndrome: el escaso control emocional. |

Teorías neuropsicológicas

Las teorías neuropsicológicas actuales incluyen la DESR para entender la etiopatogenia del TDAH (véase [figura 1.9](#)). A continuación se describen las principales investigaciones que han abordado el estudio de la competencia emocional en niños y adolescentes con TDAH.

La investigación sobre las alteraciones emocionales del TDAH carece, a diferencia del estudio de las disfunciones motivacionales, de un marco teórico bien definido. La teoría integradora de [Nigg y Casey \(2005\)](#), junto con [Castellanos, Sonuga-Barke, Milham y Tannock \(2006\)](#) son posiblemente las más explícitas en este sentido, ya que sostienen que el TDAH es el resultado de un mal funcionamiento de tres circuitos neuronales:

- 1) ***circuito fronto-estriatal*** asociado a déficits en la respuesta de supresión de la distracción, la memoria de trabajo, la organización y la planificación, conocida como la red *fría* “*cool*” [Rubia \(2011\)](#) o el “*qué*” de la función ejecutiva,
- 2) ***circuito fronto-cerebeloso*** asociado al déficit de coordinación motora y dificultades en planificar el tiempo, en la puntualidad del comportamiento, conocida como la red *–euándo*” de la función ejecutiva y
- 3) ***circuito fronto-límbico*** asociado a los síntomas de descontrol emocional, déficit de motivación, hiperactividad/impulsividad y propensión a la agresión, implicado en la evaluación del significado emocional de los acontecimientos, conocida como la red caliente “*hot*” [Rubia \(2011\)](#) o *–por qué*” de la función ejecutiva.

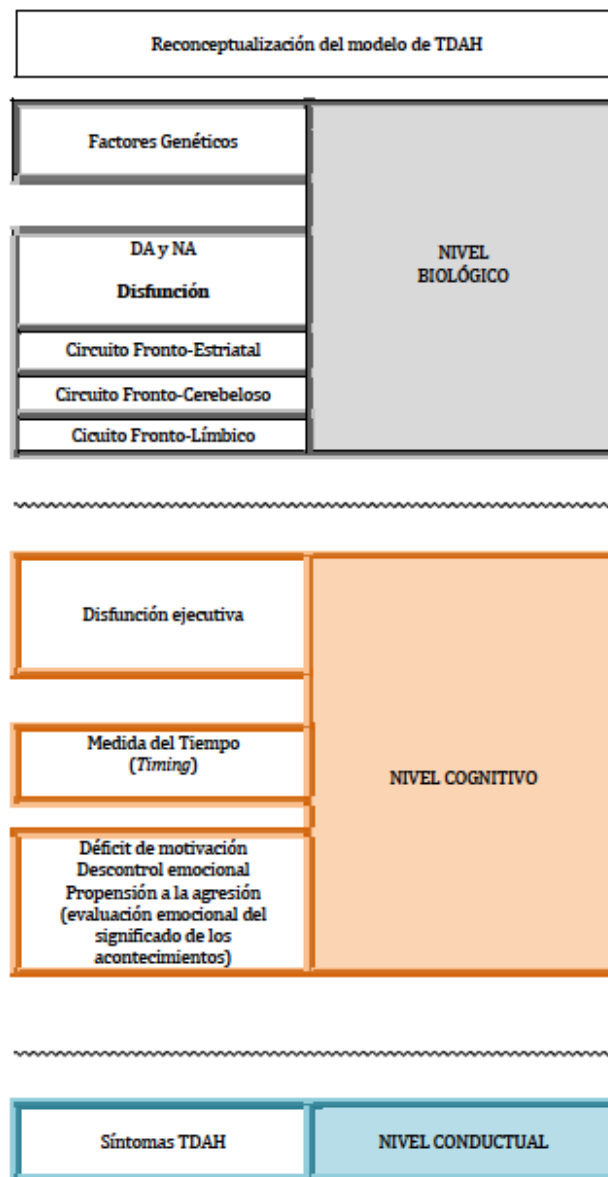


Figura 1.9. Reconceptualización del modelo de TDAH.

Nota: TDAH, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; DA, Dopamina; NA, Noradrenalina.

(Nigg y Casey, 2005; Sonuga-Barke y Fairchild, 2012; Barkley, 2010).

Las principales teorías motivacionales del TDAH, como el modelo de doble vía y la hipótesis de la aversión de la demora de Sonuga-Barke (2003), pueden ser útiles para interpretar la hiperactivación de estructuras asociadas con la evaluación emocional (como por ejemplo, la amígdala) cuando las personas con TDAH tienen que esperar la

recompensa, ya que perciben la demora como algo negativo o desagradable. Por tanto, según estas hipótesis etiopatogénicas, las dificultades en el reconocimiento emocional podrían constituir una disfunción primaria del TDAH.

Varios estudios conductuales indican que los niños con TDAH muestran importantes dificultades para reconocer y comprender la información afectiva (Albert, López-Martín, Fernández-Jaén y Carretié, 2008). En este sentido, diversos investigadores han observado que niños con TDAH obtienen peores resultados que los controles en múltiples tareas de reconocimiento emocional que requieren la identificación de emociones básicas a partir de la expresión facial y la prosodia (Cadesky, Mota y Schachar, 2000; Corbett y Glidden, 2000; Norvilitis, Casey, Brooklier y Bonello, 2000; Shapiro, Hughes, August y Bloomquist, 1993; Singh, Ellis, Winton, Singh, Leung y Oswald, 1998). Un estudio reciente ha mostrado además que los niños y adolescentes con TDAH son menos precisos que los controles no sólo cuando tienen que reconocer una emoción a partir de su expresión facial sino también cuando tienen que utilizar la información contextual para comprender la emoción que está experimentando una persona (Da Fonseca, Seguíer, Santos, Poinso y Deruelle, 2009). En otro estudio, realizado por Williams, Hermens, Palmer, Kohn, Clarke, Keage, Clark y Gordon (2008) evaluaron el procesamiento emocional en adolescentes con TDAH a través de medidas de actividad cerebral, observaron que los adolescentes con TDAH cometían más errores que los controles cuando tenían que identificar emociones negativas, como el miedo o el enfado, en caras humanas. Por tanto, estos datos sugieren la presencia de un déficit general en el procesamiento emocional en el TDAH, el cual además parece estar relacionado con los problemas interpersonales y las bajas habilidades sociales observadas en muchos niños con el trastorno (Kats-Gold, Besser y Priel, 2007). En el grupo de investigación de Williams et al. (2008), sugieren que estas alteraciones tempranas en el procesamiento emocional de los niños y adolescentes con TDAH podrían estar relacionadas con una disfunción de la amígdala, ya que ésta modula la actividad de las áreas sensoriales a través de sus proyecciones a las cortezas sensoriales, tanto visual como auditiva. La posible implicación de la amígdala podría explicar las correlaciones observadas por estos autores entre la amplitud de este componente y los niveles de ansiedad, depresión y labilidad emocional mostrados por los pacientes con TDAH. De hecho, el reciente estudio de Brotman, Rich, Guyer, Lunsford, Horsey, Reising, Thomas, Fromm, Towbin, Pine y Leibenluft (2010) con RM funcional ha

mostrado por primera vez y de manera directa, la existencia de una disfunción de la amígdala durante una tarea de procesamiento emocional en pacientes con TDAH. Los resultados obtenidos mostraron que los niños con TDAH presentaban una hiperactivación de la amígdala en relación a los controles sanos. Estos hallazgos sugieren que puede haber diferencias funcionales entre el TDAH y otros trastornos psiquiátricos infantiles como el trastorno bipolar y los pacientes con disregulación marcada del humor, a pesar de la presencia de superposición de disfunciones comportamentales y síntomas clínicos.

| Puntos clave | |
|--|---|
| <i>Reconocimiento/Procesamiento emocional en el TDAH</i> | |
| – Modelo de doble vía y la hipótesis de la aversión de la demora | – Sonuga-Barke (2003) |
| – Dificultades para reconocer y comprender la información afectiva (a partir de la expresión facial y prosodia) | – Albert et al. (2008) – Cadesky et al. (2000) – Norvilitis et al. (2000) – Shapiro et al. (1993) – Singh et al. (1998) |
| – Dificultades para reconocer y comprender la información afectiva (a partir de expresión facial y información contextual) | – Da Fonseca et al. (2009) |
| – Disfunción de la amígdala | – Brotman (2010) |

El concepto de autorregulación emocional, según [Gottman y Katz \(1989\)](#), es la capacidad de inhibir un comportamiento inapropiado relacionado con una emoción fuerte, tanto si es negativa como positiva. Definido en otras palabras, el control inhibitorio es una dimensión del temperamento infantil que involucra la autorregulación de las respuestas de comportamiento bajo alguna forma de instrucción ([Goldsmith, 1996](#)). Los niños que desarrollan niveles óptimos de control inhibitorio, son capaces de inhibir con éxito el comportamiento cuando sea necesario. El control inhibitorio surge el segundo año de vida y se desarrolla en la edad preescolar ([Kochanska, Murray, Jacques, Koenig y Vandegest, 1996](#); [Rothbart, 1989a](#)). El control inhibitorio es un componente del factor de control del esfuerzo, un aspecto de la autorregulación del temperamento que incluye la capacidad de inhibir y activar las respuestas apropiadas ([Derryberry y Rothbart, 1997](#); [Rothbart, 1989a](#); [1989b](#); [Rothbart y Ahadi, 1994](#); [Rothbart y Bates, 2006](#)). La importancia del control inhibitorio se atribuye principalmente a los enlaces con los problemas de comportamiento infantil y la psicopatología y con un papel potencial como endofenotipo relacionado con los trastornos de conducta ([Goos, Crosbie, Payne y Schachar, 2009](#); [Nigg, 2010](#)). Varios estudios han relacionado la asociación entre el bajo control de inhibición con niveles más altos de problemas de atención y de comportamiento externalizado en la infancia y adolescencia ([Nigg, 1999](#); [Olson, Schilling y Bates, 1999](#); [Polderman, de Geus, Hoekstra, Bartels, van Leeuwen, Verhulst, Posthuma y Boomsma, 2009](#)). A partir del concepto de autorregulación emocional de [Gottman y Katz \(1989\)](#), en el modelo de autorregulación de [Barkley \(1997\)](#), se define la capacidad del individuo para inhibir, necesaria para la comprensión de un evento cargado de emociones, la inhibición a su vez le permite modificar una respuesta emocional antes de su expresión pública ([Barkley, 1997](#)). Según esta teoría, la mayoría de los niños con TDAH, excepto los puramente inatentos, tienen un déficit en la inhibición de la conducta relacionado con el funcionamiento del lóbulo frontal, lo que provoca alteraciones secundarias en la autorregulación de las emociones. Desde esta perspectiva, casi todos los niños con TDAH, con inquietud e impulsividad deben de tener mayor vulnerabilidad en la mala regulación de las emociones, independientemente de la comorbilidad. Estos niños muestran un comportamiento de desinhibición debido a un retraso en la respuesta de inhibición de la conducta. Por este motivo cuando los niños con TDAH se sienten frustrados, no utilizan con eficacia las estrategias de

autorregulación, debido a que su desinhibición se opone a la demora necesaria para hacerlo (Barkley, 1997).

Partiendo de esta línea de trabajo, han sido múltiples las investigaciones que han demostrado que el TDAH se caracteriza por una desinhibición conductual (Barkley, 1997; Nigg, 1999; Oosterlaan, Logan y Sergeant, 1998; Pennington y Ozonoff, 1996; Schachar, Mota, Logan, Tannock y Klim, 2000). Así mismo, existen investigaciones sobre la regulación emocional en niños y adolescentes con TDAH, éstas sugieren que los niños con TDAH tienen importantes déficits en el control de sus emociones, especialmente cuando éstas son negativas (Braaten y Rosen 2000; Maedgen y Carlson, 2000; Melnick y Hinshaw, 2000; Walcott y Landau, 2004; Albert et al., 2008). En el mismo sentido, aparecen líneas de investigación que demuestran que los niños con TDAH presentan índices más altos de afecto negativo (ira, tristeza), mayor reactividad emocional y menores niveles de empatía con respecto a los controles sanos. (Braaten y Rosen, 2000; Jensen y Rosen 2004; Maedgen y Carlson, 2000; Martel 2009; Melnick y Hinshaw, 2000; Walcott y Landau, 2004). Igualmente, se ha observado que niños y adolescentes con TDAH muestran una excesiva labilidad emocional (Sobanski, Banaschewski, Asherson, Buitelaar, Chen, Franke, Holtmann, Krumm, Sergeant, Sonuga-Barke, Stringaris, Taylor, Anney, Ebstein, Gill, Miranda, Mulas, Oades, Roeyers, Rothenberger, Steinhausen y Faraone, 2010). En este sentido, los estudios realizados por el grupo de Wender y Reimherr (Reimherr, Marchan, Strong, Hedges, Adler, Spencer, West y Soni, 2005; Wender, Reimherr y Wood, 1981; Wender, Reimherr, Wood y Ward, 1985), ponen de manifiesto que los adultos con TDAH no sólo presentan dificultades cognitivas, como la desorganización, la impulsividad y la inatención, sino que además presentan problemas afectivos relacionados con una pobre regulación emocional: labilidad emocional pronunciada, excesiva reactividad emocional y un carácter fácilmente irritable.

Las investigaciones relacionadas con hallazgos neurobiológicos, demuestran la relación entre una hipoactivación de la CPF ventromedial y una pobre regulación emocional mostrada por muchos niños con TDAH (Passarotti, Sweeney y Pavuluri, 2010).

| Puntos clave | |
|--|--|
| <i>Expresión y regulación emocional en el TDAH</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> – Capacidad del individuo para inhibir, es necesaria para la comprensión de un evento cargado de emociones, la inhibición a su vez le permite modificar una respuesta emocional antes de su expresión pública. | <ul style="list-style-type: none"> – Barkley (1997) |
| <ul style="list-style-type: none"> – Desinhibición conductual | <ul style="list-style-type: none"> – Pennington y Ozonoff (1996) – Oosterlaan et al. (1998) – Nigg (1999) – Schachar et al. (2000) |
| <ul style="list-style-type: none"> – Déficits en controlar sus emociones, especialmente cuando éstas son negativas | <ul style="list-style-type: none"> – Braaten y Rosen (2000); Maedgen y Carlson (2000) – Walcott y Landau (2004) – Albert et al. (2008) |
| <ul style="list-style-type: none"> – Altos índices de afecto negativo (ira, tristeza) – Mayor reactividad emocional – Menores niveles de empatía | <ul style="list-style-type: none"> – Hinshaw y Melnick (1995) – Braaten y Rosen (2000) – Maedgen y Carlson (2000) – Walcott y Landau (2004) – Martel (2009) |
| <ul style="list-style-type: none"> – Pobre regulación emocional en el TDAH – Hipoactivación de la CPF ventromedial | <ul style="list-style-type: none"> – Passarotti et al. (2010) |

En definitiva, el diagnóstico psiquiátrico más fiable relacionado con el control inhibitorio en la infancia es el TDAH ([Gagne, Saudino y Asherson, 2011](#)). Estudios de neurociencia y psicopatología han relacionado deterioros cognitivos con la dimensión del temperamento del control inhibitorio y el TDAH. Serían dos ejemplos destacados, la teoría del déficit de autorregulación emocional como componente central del TDAH de [Barkley \(2010\)](#) y la teoría de la doble vía del TDAH ([Sonuga-Barke, 2002a; 2003](#)). Por un lado [Barkley \(2010\)](#) propone que: 1) los síntomas de *impulsividad emocional* surgen de la dimensión de desinhibición (hiperactividad/impulsividad) del TDAH, 2) el *déficit en la autorregulación emocional* surge de la disfunción ejecutiva (inatención) del

TDAH y 3) la neuroanatomía y la neuropsicología del TDAH indican que la impulsividad emocional y el déficit de la autorregulación emocional son parte central del TDAH (véase [figura 1.10.](#)). La teoría de la doble vía del TDAH [Sonuga-Barke \(2002a\); \(2003\)](#) propone dos vías independientes para el TDAH: 1) *aversión al retraso*, la teoría de que los niños con síntomas de TDAH presentan impulsividad en circunstancias en que este comportamiento conduce a un retraso en la recepción de una recompensa y 2) los *déficits en la inhibición de respuesta* que reflejan disfunción en el desempeño en tareas que requieren inhibir la respuesta a un estímulo predominante ([Johnson, Wiersema y Kuntsi, 2009](#)). Esta teoría propone que cada vía tiene diferente neurofisiología.

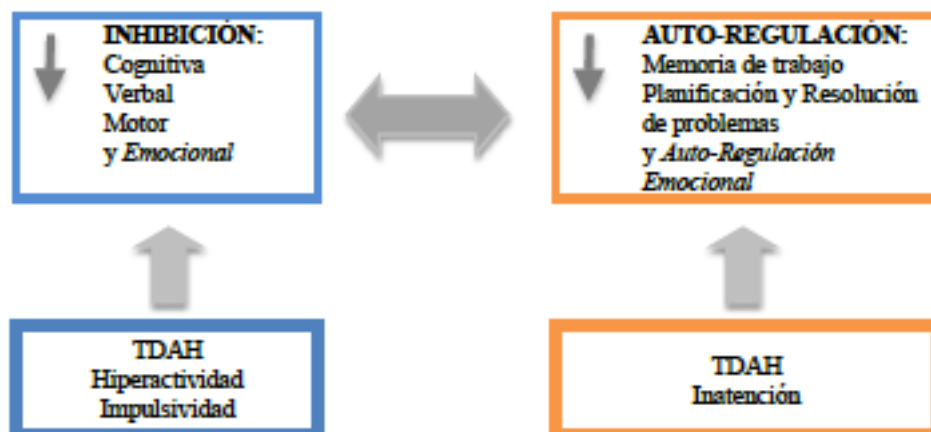


Figura 1.10. Fallo en la inhibición de las emociones:

- Impulsividad Emocional (EI, *Emotional Impulsivity*)
 - Déficit en la regulación emocional (DESR, *Deficit Emotional Self Regulation*)
- ([Barkley, 2010](#)).

El argumento sobre si se debe a una reducción de la capacidad para inhibir respuestas de comportamiento a estímulos emocionales ([Barkley, 2010](#)), o bien a una disfunción real en el procesamiento emocional aún genera controversia. Para resolver estas lagunas, recientemente [Posner, Rauh, Gruber, Gat, Wang y Peterson \(2013\)](#) estudiaron una muestra de 22 niños con TDAH con medicación naïve y 20 niños sin TDAH, mediante

resting state-functional connectivity Magnetic Resonance Imaging (rs-fcMRI). Demostrando que la conectividad funcional estaría reducida en los circuitos de atención ejecutiva y los circuitos de regulación emocional. En segundo lugar, han demostrado que la conectividad anómala en los circuitos de atención ejecutiva y de regulación emocional son independientes, de tal manera que la conectividad en los sistemas de regulación emocional y atención ejecutiva funcionan de manera independiente, es decir, la conectividad reducida del sistema de atención ejecutiva se correlaciona con medidas conductuales de atención ejecutiva, pero no con medidas de labilidad emocional y por último la conectividad reducida en el sistema de regulación emocional se correlaciona con medidas conductuales de labilidad emocional, pero no con medidas de atención ejecutiva (Posner et al., 2013).

Implicaciones clínicas del déficit de autorregulación emocional en los niños con TDAH

A partir del modelo de Barkley, hay autores que han descrito el déficit de la regulación emocional o DESR (Barkley, 1997; Spencer, Faraone, Surman, Petty, Clarke, Batchelder, Wozniak y Biederman, 2011; Biederman, Spencer, Petty, Hyder, O'Connor, Surman y Faraone, 2012):

- 1) déficit en la autorregulación de la activación fisiológica provocada por las emociones fuertes,
- 2) dificultad en la inhibición de conductas inapropiadas en respuesta a emociones fuertes positivas o negativas,
- 3) dificultad en la reorientación de la atención de las emociones fuertes y
- 4) la desorganización de la conducta coordinada en respuesta a la activación emocional.

Como consecuencia de este déficit, aparece mayor facilidad de excitación a las reacciones emocionales, tendencia a mostrar impaciencia, rapidez en la ira y poca tolerancia a la frustración. Aunque hay escasez de investigación sobre este tema, parece que la presencia de los rasgos de DESR puede ser una fuente de morbilidad (Barkley,

2010; [Spencer et al., 2011](#); [Biederman et al., 2012](#)). En los estudios relacionados con la repercusión de la DESR en los niños con TDAH, se ha visto que estos niños mantienen unas relaciones interpersonales con sus iguales más perturbadoras, tienden a ser más fácilmente frustrados, emocionalmente explosivos y menos atentos a las señales sociales ([Henker y Whalen, 1999](#); [Landau, Milich y Diener, 1998](#)). Este pobre control emocional se relaciona con una peor relación con sus compañeros. ([Hinshaw, 1992](#); [Saunders y Chambers 1996](#)). Siguiendo esta línea de investigación, se ha demostrado que el déficit de regulación emocional de los niños con TDAH tiene como consecuencia una disfunción social significativa ([Maedgen y Carlson, 2000](#); [Walcott y Landau, 2004](#)) (véase [tabla 1.2.](#)).

Tabla 1.2.

Factores que contribuyen al desajuste emocional en el TDAH

| Síntomas nucleares | Disfunciones relacionadas | Comorbilidad con Trastornos emocionales | Otros trastornos comórbidos |
|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Impulsividad Emocional • Déficit de autorregulación emocional | <ul style="list-style-type: none"> • Escolares • Familiares • Entre iguales • Laborales • Otros | <ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad • Distimia • Depresión • Suicidio • Bipolar | <ul style="list-style-type: none"> • T. Aprendizaje • TND • T. Conducta • TOC • Tics • Problemas del sueño |
| Nota: T, Trastorno; TND, Trastorno Negativista Desafiante; TOC, Trastorno Obsesivo Compulsivo. | | | |
| (Barkley, 2012) | | | |

| Puntos clave | | |
|---|---|---|
| <i>Implicaciones clínicas de la DESR en los niños con TDAH.</i> | | |
| <i>Síntomas</i> | <i>Repercusión</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> – Mayor facilidad de excitación ante reacciones emocionales – Impaciencia – Rapidez en la ira – Poca tolerancia a la frustración | <ul style="list-style-type: none"> – Relaciones interpersonales con sus iguales más perturbadoras. – Tendencia a ser más fácilmente frustrados, emocionalmente explosivos. – Menos atentos a las señales sociales. | <ul style="list-style-type: none"> – Henker y Whalen (1999) – Landau et al. (1998) |
| | <ul style="list-style-type: none"> – Peor relación con sus compañeros. | <ul style="list-style-type: none"> – Hinshaw (1992) – Saunders y Chambers (1996) |
| | <ul style="list-style-type: none"> – Disfunción social significativa. | <ul style="list-style-type: none"> – Maedgen y Carlson (2000) – Walcott and Landau (2004) |

Detección clínica de la DESR en niños con TDAH

Achenbach en 1990 desarrolló un cuestionario de observación de conducta contestado por los padres y profesores, con excelentes propiedades psicométricas, que mide el perfil de psicopatología general en niños y adolescentes, identificado como *The Child Behavior Checklist* de Achenbach (CBCL) ([Achenbach, 1990](#)).

En la última década, han sido varias las investigaciones que han intentado diseñar un modelo de evaluación clínica, con un enfoque dimensional de la psicopatología, para identificar un patrón clínico dentro de un espectro continuo de gravedad en los niños con TDAH y DESR ([Mick, Biederman, Pandina y Faraone, 2003](#); [Althoff, Rettew, Ayer y Hudziak, 2010](#); [Holtmann, Buchmann, Esser, Schmidt, Banaschewski y Laucht, 2011](#); [Spencer et al., 2011](#); [Biederman et al., 2012](#)).

El CBCL tiene como objetivo obtener información de los problemas de conducta del niño, a través de la observación de los cuidadores, en un formato estandarizado. Fue el

primer cuestionario estandarizado, que se convirtió en un instrumento de medida multiaxial para evaluar a los niños a través de los padres, maestros y autoinformes. En 1991 se identificaron 8 constructos: introversión, quejas somáticas, ansiedad/depresión, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta delictiva y conducta agresiva. Además permite el examen de dos grandes grupos de síndromes, los problemas de internalización y problemas de externalización. Los problemas de internalización combinan las subescalas de introversión, quejas somáticas y ansiedad/depresión, mientras que los problemas de externalización combinan las subescalas de conducta delictiva y comportamiento agresivo.

El origen y el procedimiento de este cuestionario se dio a través de la investigación y revisión de resultados de numerosos estudios piloto. El diseño metodológico para administrar el CBCL está pensado para ser completado de forma independiente por el cuidador. El tiempo requerido es de unos 30 minutos. En relación a los requerimientos, es necesario tener capacidad de lectura o también se puede administrar a través de explicación oral por el entrevistador, registrando las respuestas del cuidador. Para evitar puntuaciones incorrectas se pide al entrevistado elaborar algunas de las respuestas (Achenbach, 1991).

El CBCL es el cuestionario de psicopatología general ampliamente difundido y acreditado. Existen artículos que abalan las propiedades psicométricas de estos cuestionarios (Biederman, 1995; Mick et al., 2003; Holtmann et al., 2011). Se han encontrado correlaciones significativas entre determinados perfiles CBCL y diagnósticos DSM (Achenbach y Edelbrock, 1986).

La validación en la población española se realizó en 2007 con revisiones periódicas, última revisión en febrero de 2010, a través de la unidad de epidemiología y de diagnóstico en psicopatología del desarrollo de la *Universitat Autònoma de Barcelona* (UAB) y del servicio de psicología Aplicada - Universidad Nacional de Estudios a Distancia (UNED) (http://www.ued.uab.cat/pub/Baremos_espanoles_CBCL6-18.pdf).

Se ha investigado acerca de esta escala, proponiendo ser de utilidad para detectar comorbilidad psiquiátrica (Biederman et al., 1992; Biederman, 1995; Biederman, Faraone, Mick, Moore y Lelon, 1996; Biederman, Monuteaux, Kendrick y Klein, Faraone, 2005), como predictor en la detección del trastorno bipolar (Faraone, Althoff, Hudziak, Monuteaux y Biederman, 2005; Volk y Todd, 2007). También se ha analizado

para desarrollar una escala para identificar el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) (Nelson, 2001).

Estudios recientes han identificado el perfil CBCL que caracteriza a los niños con disregulación afectiva grave y conductual, identificado como CBCL-Perfil Disregulación o *CBCL-Dysregulation Profile* (CBCL-DP) (Althoff et al., 2010).

CBCL-Perfil de disregulación. Implicaciones clínicas del CBCL-DP

El CBCL-Perfil Disregulación o CBCL-DP se caracteriza por valores extremos simultáneos sobre las subescalas ansioso/depresivo, problemas de atención y comportamiento agresivo, que identifica el fenotipo de disregulación severa (Althoff et al., 2010).

Algunos autores se han referido al *CBCL Pediatric Bipolar Disorder* como el perfil CBCL-PBD, (Biederman, Petty, Monuteaux, Evans, Parcell, Faraone y Wozniak, 2009; Mick et al., 2003; Faraone et al., 2005) y otros autores hacen referencia al *CBCL Pediatric Perfil de Disregulación*, CBCL-DP (Holtmann, Duketis, Goth, Poustka y Bölte, 2010; Ayer, Althoff, Ivanova, Rettew, Waxler, Sulman y Hudziak, 2009; Althoff et al., 2010). Existen varios estudios que han demostrado la asociación del CBCL-DP con trastornos del comportamiento disruptivo, comportamiento suicida y reducción de la necesidad de dormir (Ayer et al., 2009; Meyer, Carlson, Youngstrom, Ronsaville, Martínez, Gold, Hakak y Radke-Yarrow, 2009; Holtmann, Bölte, Goth, Döpfner, Plück, Huss, Fegert, Lehmkuhl, Schmeck y Poustka, 2007; Holtmann, Goth, Wöckel, Poustka y Bölte, 2008; Hudziak, Althoff, Derks, Faraone y Boomsma, 2005; Volk y Todd, 2007).

En dos recientes estudios longitudinales del perfil CBCL-DP en la infancia, relacionaron la presencia de este perfil con tasas más elevadas de trastornos psiquiátricos comórbidos entre ellos, el trastorno bipolar, un aumento de riesgo de suicidio y un marcado deterioro psicosocial en jóvenes con TDAH en seguimiento (Meyer et al., 2009; Biederman et al., 2009).

La detección del perfil CBCL-DP, llevó a algunos autores a proponer algunas cuestiones en relación a la disregulación en los niños con TDAH. Las investigaciones

de [Biederman et al. \(2009\)](#); [Holtmann et al. \(2011\)](#), planteaban la posibilidad de que la detección del perfil CBCL-DP indicara la internalización y externalización de problemas de comorbilidad, tales como la comorbilidad en el TDAH con Trastorno Negativista Desafiante (TND) y la depresión. Otras investigaciones, [Althoff et al. \(2010\)](#); [Holtmann et al. \(2011\)](#) propusieron que el perfil CBCL-DP podría representar una manifestación temprana de una categoría no identificada que experimenta cambios clínicos con la edad. Y por último y siguiendo la misma línea de investigación, [Holtmann et al. \(2011\)](#), se plantean que la disregulación sería una dimensión del riesgo subyacente para desarrollar psicopatología grave posterior.

En algunas de las investigaciones relacionadas con la detección del perfil CBCL-DP y la disregulación en niños con TDAH, se concluyó que la detección del perfil CBCL-DP se podría interpretar más bien como un indicador de deterioro de psicopatología general y problemas de autorregulación que como un diagnóstico específico propuesto por los sistemas actuales de clasificación ([Ayer et al., 2009](#); [Meyer et al., 2009](#); [Diler, Birmaher, Axelson, Goldstein, Gill, Strober, Kolko, Goldstein, Hunt, Yang, Ryan, Iyengar, Dahl, Dorn y Keller, 2009](#)).

[Biederman \(1995\)](#) describe el perfil CBCL-DP como la suma de las subescalas Ansiedad/depresión, problemas de Atención y comportamiento Agresivo (escala AAA) del CBCL. En este estudio diferenció jóvenes con TDAH y con trastorno bipolar y jóvenes solo con TDAH. La escala AAA se repitió por otros grupos, confirmándose en el metaanálisis de [Mick et al. \(2003\)](#) que esta escala identifica el fenotipo de disregulación severa. [Faraone et al. \(2005\)](#), utilizando la misma metodología, informó que el Perfil AAA obtuvo alta sensibilidad (92%) y especificidad (89%) para predecir diagnósticos de trastorno bipolar. Otro estudio de [Spencer et al. \(2011\)](#), detectó que los jóvenes con TDAH y TND obtuvieron altas puntuaciones en estas subescalas, concluyendo que posiblemente la escala AAA sea sensible a la DESR que está asociada al TDAH.

Un estudio longitudinal de [Holtmann et al. \(2011\)](#), donde evalúa la detección del perfil CBCL-DP de disregulación y la evolución clínica de estos pacientes, obtuvo que estos jóvenes presentaban un riesgo incrementado de consumo de sustancias, mayor riesgo de suicidio y más deterioro funcional. Llegando a la conclusión de que la detección de este perfil, permite evaluar: a) los síntomas psicopatológicos que están presentes en el niño,

b) el deterioro funcional general, c) la capacidad de predecir el riesgo a desarrollar psicopatología severa y d) la predicción de las comorbilidades presentes (Holtmann et al., 2011).

Evolución de la CBCL DP a CBCL DESR

Spencer et al. (2011), a partir del estudio del déficit en la autorregulación emocional en niños con TDAH mediante el CBCL, definieron CBCL-DESR si un niño obtenía en la escala AAA una puntuación total de corte de entre 180 y 210. El perfil CBCL-DESR se articula y conceptualiza a partir del modelo de Barkley, con el concepto de que los niños con TDAH presentan déficit en la autorregulación emocional e inhibición de la conducta causada por emociones fuertes. Según la revisión de la literatura de Barkley, la DESR en el TDAH se caracteriza por baja tolerancia a la frustración, impaciencia, rapidez de la ira y fácil excitación a las reacciones emocionales generales, equivalente a la descripción del TDAH con disregulación (TDAH-DESR) (Spencer et al., 2011). Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que la CBCL-DESR en niños con TDAH, se asociaba a tasas elevadas de ansiedad, trastornos del comportamiento y deterioro significativo del funcionamiento emocional e interpersonal. La CBCL-DESR no se asoció a depresión mayor ni a trastorno bipolar, esto llevó a la hipótesis de que la CBCL-DESR medía un tipo de disregulación que no estaba asociado a la alteración de humor.

Hay autores que se plantean profundizar en los estudios en relación a la DESR en los niños con TDAH. Para estos autores (Biederman, Petty, Day, Goldin, Spencer, Faraone, Surman y Wozniak, 2012) es importante entender si la DESR es una expresión del TDAH o bien es considerado como una condición comórbida o diferente del TDAH. Para ello, en la investigación de Biederman et al. (2012) definieron el concepto de *deficiencia emocional auto-regulación (DESR)* como un punto de corte total entre 180 y 210 (1SD (*Standard Deviation*)) en las escalas de la AAA CBCL (CBCL-DESR) y la *disregulación severa* como punto de corte total de > 210 en las mismas escalas (CBCL-severa disregulación). Los resultados obtenidos demostraron que el 44% (frente al 2% de los controles, $p < 0,001$) de los niños con TDAH presentaban un perfil CBCL-DESR. En el mismo estudio, Biederman, demuestra que los niños con TDAH con el perfil CBCL-DESR, tienen elevadas tasas de ansiedad y trastorno de conducta y un deterioro

significativo en el funcionamiento emocional e interpersonal cuando se compara con niños con TDAH sin este perfil y concluye que las formas más severas, CBCL-PBD, 2 desviaciones estándar (2SD), escala AAA > 210, servirían para las formas graves de disregulación del estado de ánimo y del comportamiento asociado al Trastorno Bipolar. En este estudio, Biederman obtiene resultados donde se puede diferenciar el perfil CBCL-DP o PBD (disregulación severa) del CBCL-DESR (deficiencia de autorregulación emocional) en términos de comorbilidad psiquiátrica con trastornos de estado de ánimo y trastornos de conducta. Estos resultados se detectaron tanto en las puntuaciones CBCL-AAA, como en el deterioro de las relaciones interpersonales y con los niveles más bajos de cohesión familiar. Llegando a la conclusión de que el perfil AAA puede ayudar a distinguir entre el TDAH con diferentes riesgos de comorbilidad y disfunción. La diferencia de puntuaciones, apoya la hipótesis de que la CBCL-DESR y la CBCL-PBD son dos perfiles clínicos que se encuentran en un continuum, donde las puntuaciones más altas predicen mayores niveles de severidad asociado a diferentes niveles de riesgo y de deterioro más graves (Biederman et al., 2012).

Debido a que existen varios grupos de investigación que han demostrado tanto epidemiológicamente como en muestras clínicas que los niños con TDAH con el perfil CBCL-PBD son más propensos a cumplir criterios DSM-IV para el trastorno bipolar (Biederman et al., 2009; Mick et al., 2003; Faraone et al., 2005), se plantea que los resultados de estos dos perfiles CBCL DESR y CBCL-PBD no pueden determinar si la DESR y la alteración del estado de ánimo del trastorno bipolar son entidades distintas o es un continuum (Biederman et al., 2012). Por lo que se concluye que se necesitan más investigaciones para distinguir mejor si un perfil TDAH DESR es independiente del estado de ánimo alterado del trastorno bipolar (Spencer et al., 2011).

Por lo tanto, estos estudios muy recientes, han aportado que la disfunción en la autorregulación se puede detectar a través de los dominios de la CBCL, Ansiedad/depresión, Agresividad y Atención (Althoff et al., 2010; Ayer et al., 2009). En muestras clínicas, el perfil CBCL-DP se ha asociado a tasas más altas de trastornos comórbidos, TND, trastornos de conducta y trastornos de ansiedad generalizada (McGough, Loo, McCracken, Dang, Clark, Nelson y Smalley, 2008) y en otros estudios se ha asociado a conductas disruptivas, mayor gravedad de los síntomas de TDAH y mayor deterioro psicosocial (Doerfler, Connor y Toscano, 2010; Holtmann et al., 2008; 2011; Volk y Todd, 2007; Biederman et al., 2012). Por otra parte, el perfil psicométrico

relacionado con las capacidades cognitivas evaluadas a través de la prueba de inteligencia y estudiando la memoria de trabajo, la atención selectiva y sostenida y los problemas de atención, ha mostrado gran estabilidad a lo largo de los años en la niñez (Boomsma, Rebollo, Derks, van Beijsterveldt, Atlhoff, Rettew y Hudziak, 2006).

Aunque los criterios diagnósticos del DSM-IV no incluyen deterioros de la autorregulación de la emoción, las dificultades persistentes en este dominio parecen ser características de la mayoría de los sujetos con TDAH (Brown, 2009). Además, teniendo en cuenta que la eficacia y la seguridad de las intervenciones farmacológicas en este subgrupo de niños con TDAH no han sido suficientemente investigadas, la CBCL-DESR puede ser un método de evaluación complementario de utilidad para identificar a este subgrupo de niños con TDAH con DESR.

| | | |
|---|---|------------------------------|
| Puntos clave | | |
| <i>Detección clínica de la DESR en niños con TDAH</i> | | |
| The Child Behavior Checklist (CBCL) | | |
| Autor | Achenbach, (1991) | |
| Objetivo | Obtener información de los problemas de conducta del niño, a través de la observación de los padres o cuidadores. | |
| Características | Instrumento de medida multiaxial | |
| 8 constructos | 1. introversión, 2. quejas somáticas, 3. ansiedad/depresión, | problemas de internalización |
| | 4. problemas sociales, 5. problemas de pensamiento, 6. problemas de atención, | |
| | 7. conducta delictiva y 8. conducta agresiva | problemas de externalización |
| Utilidad | <ol style="list-style-type: none"> 1. Detectar comorbilidad psiquiátrica 2. Predictor en la detección del trastorno bipolar 3. Identificar TOC 4. CBCL-Perfil Disregulación: <ol style="list-style-type: none"> a) CBCL-DP (Holtmann et al., 2010; Ayer et al., 2009; Althoff et al., 2010). b) CBCL-PBD (Biederman et al., 2009; Mick et al., 2003; Faraone et al., 2005) | |
| CBCL-PBD/ CBCL-DP | <p>CBCL-AAA (Aggression/Anxiety-Depression/Attention).</p> <ol style="list-style-type: none"> a) <i>deficiencia emocional auto-regulación</i> (Puntuación en la suma CBCL-AAA > 180 < 210). b) <i>disregulación severa</i> (Puntuación en la suma CBCL-AAA > 210) | |

1.2. Comorbilidad

Es la presencia o concurrencia de dos o más trastornos en mayor grado a lo esperable por azar, en un mismo individuo y que implica algún tipo de relación o unión de menor o mayor grado (Brown, 2009). La comorbilidad es común en el trastorno mental infantil y la relación entre estos trastornos es compleja (Ford, Goodman y Meltzer, 2003).

Los niños con TDAH presentan en raras ocasiones el TDAH "puro", la mayoría de los casos se complican con al menos otro diagnóstico (Pliszka, 2000).

Esta comorbilidad se ha descrito en niños y en adultos. Por ejemplo, El estudio *Multimodal Treatment Study of children with ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)* (MTA, 1999) encontró que un 70% de 579 niños de entre 7 y 9 años de edad, cumplían criterios de diagnóstico completo de otro trastorno psiquiátrico en el año previo a su inclusión en el estudio.

El TDAH tiende a aparecer combinado con otros trastornos, por ejemplo, **el trastorno de conducta** (Dalsgaard, Mortensen, Frydenberg y Thomsen, 2002; Coghill, Spiel, Baldursson, D pfner, Lorenzo, Ralston y Rothenberger, 2006), **la depresión** (Blackman, Ostrander y Herman, 2005), **los trastornos de ansiedad** (Biederman, Faraone, Milberger, Curtis, Chen, Marrs, Ouellette, Moore y Spencer, 1996) y **los comportamientos obsesivo-compulsivos** (Arnold, Ickowicz, Chen y Schachar, 2005; Sukhodolsky, do Rosario-Campos, Scahill, Katsovich, Pauls, Peterson, King, Lombroso, Findley y Leckman, 2005). Además, muchos niños con TDAH también sufren **trastornos de coordinación** (Gillberg, 2003) y **trastornos específicos del aprendizaje** (Dykman y Ackerman, 1991; Hinshaw, 1992).

Se ha estimado que en niños diagnosticados de TDAH aproximadamente un 40% presenta TND, un 35% trastorno de ansiedad, un 14% trastornos de conducta y un 4% depresión (Blouin, Maddeaux y van Stralen, 2010).

Por otro lado, se ha descrito la comorbilidad de trastornos subliminales (Lewinsohn, Shankman, Gau y Klein, 2004). Descrita como la superposición de síntomas que pueden no cumplir los criterios diagnósticos oficiales de uno o varios trastornos (según el sistema de clasificación categorial), a pesar de que éstos produzcan un efecto significativo en el sujeto durante un periodo prolongado de tiempo (Brown, 2009).

En definitiva, los estudios demuestran las elevadas tasas de comorbilidad en el TDAH (Carlson, 2007). En muchos trastornos comórbidos con el TDAH, los síntomas se superponen y como consecuencia se produce incertidumbre en relación al diagnóstico, es decir, si es un TDAH con trastorno comórbido o bien una forma variante grave de TDAH. En este sentido, hay investigadores que proponen que reducir la comorbilidad reduciendo el número de categorías, aumenta la heterogeneidad clínica y viceversa (Morgan, Hynd, Riccio y Hall, 1996; Sonuga-Barke, 1998).

Los sistemas actuales de clasificación diagnóstica no incluyen la inestabilidad anímica como un aspecto central del TDAH, sino más bien como un elemento asociado a la enfermedad. Sin embargo, la literatura sugiere que la superposición de los déficits cognitivos y sustratos neuroanatómicos pueden ser la base tanto de los síntomas de TDAH clásicos como de la inestabilidad anímica. Hay investigaciones documentadas sobre los síntomas centrales del TDAH y la interrelación con la inestabilidad del estado de ánimo, que puede ser mejor entendida como una característica central del síndrome de TDAH (Skirrow, McLoughlin, Kuntsi y Asherson, 2009; Barkley, 2010; Posner, Maia, Fair, Peterson, Sonuga-Barke y Nagel, 2011a). Si los síntomas emocionales mejoran con medicación para el TDAH, uno puede tener la hipótesis de que los síntomas emocionales son más bien parte del TDAH espectro psicopatología y no representan una condición comórbida. De hecho, existe una creciente cantidad de evidencia de que los síntomas emocionales mejoran cuando se administra medicación para el TDAH (Rosler, Retz, Fischer, Ose, Alm, Deckert, Philipsen, Herpertz y Ammer, 2010).

Sistema de clasificación categorial

En general se acepta que la introducción del sistema de clasificación diagnóstica categorial del DSM-III, fue en respuesta a la creciente crisis financiera de la psiquiatría americana relacionada con los problemas de exactitud inherentes a los sistemas de clasificación previos (Sabshin, 1990). Existían sistemas de clasificación que no ayudaban a extraer las diferentes propuestas clínicas más relevantes. Se esperaba que la introducción del DSM-III incrementase la exactitud del diagnóstico. Se adoptó un enfoque categorial más que dimensional. En este enfoque los límites entre lo normal y lo patológico y entre los diferentes tipos de patología, se definieron con exactitud.

Además los autores de este manual, se comprometieron firmemente a utilizar un sistema de evidencia científica basado en la estructura de los trastornos según el método científico (Kendler, 1990). En este sentido, el desarrollo de los criterios diagnósticos es visto como un proceso en continua revisión. Mucho antes de la publicación de la CIE-10, la OMS también aceptó las ventajas de este enfoque de clasificación general (Shepherd, 1994). Algunos investigadores expresaron la necesidad de validar ciertos criterios diagnósticos. En este sentido el TDAH, fue un buen ejemplo. El TDAH ha sido descrito como una categoría válida de trastorno por dos razones: 1) el TDAH consiste en elementos clínicos de hiperactividad, impulsividad e inatención que parecen formar un grupo distinto de síntomas y puede ser diferenciado de otros problemas, como por ejemplo el TND (Ferguson, Horwood y Linskey, 1994), 2) este grupo de síntomas muestra un patrón específico de asociaciones que sugiere una cierta etiología (retraso en el neurodesarrollo y deterioro neuropsicológico) (Schachar y Tannok, 1995), en el curso (típicamente en términos de desarrollo asociado con problemas de conducta y bajo rendimiento general) (Taylor, Chadwick, Heptinstall y Danckaerts, 1996) y en la respuesta al tratamiento (típicamente una respuesta positiva a la medicación psicoestimulante en comparación con la intervención psicológica) (Swanson, McBurnett, Wigael, Pffner, Lerner, Williams, Christian, Tamm, Willcutt, Crowley, Clevenger, Khouzam, Woo, Crinella y Fisher, 1993) que ayuda a diferenciarlo aun más de otros problemas.

Consideraciones dimensionales frente a categóricas

Los diagnósticos psiquiátricos actuales se describen por síntomas y aun no se ha demostrado que tengan límites claramente definidos. Sin embargo, a pesar de los motivos existentes para poner en duda la validez de las categorías diagnósticas, estas categorías tienen una finalidad clínica útil (Kendell y Jablensky, 2003).

En contraste, los criterios diagnósticos actuales del TDAH no incluyen deterioros en la autorregulación de la emoción, las dificultades persistentes en este dominio, parecen ser características en la mayoría de las personas con TDAH.

Además, los estudios genéticos del TDAH están condicionados por los criterios diagnósticos del DSM-IV clasificando los trastornos y los no trastornos de forma

categoría, obviando el hecho de que los síntomas del TDAH, aparecen en un espectro continuo. Por ejemplo, se puede considerar que los síntomas de depresión frente al TDAH aparecen a lo largo de una dimensión desde un subsíndrome hasta un trastorno. Aunque se considera que estos conjuntos de síntomas son categorías, el punto en que los criterios de depresión y TDAH alcanzan niveles de gravedad clínica, depende de si se expresan simultáneamente suficientes síntomas como para reconocerlos como un síndrome y estos síntomas son suficientemente graves y estables como para producir deterioro funcional (Carlson y Meyer, 2009). En esta misma línea, hay autores que sugieren la comorbilidad con ansiedad y depresión como parte de un *continuum* del TDAH (Wadsworth, Hudziak, Heath y Achenbach, 2001).

En resumen, el sistema de clasificación diagnóstica categorial y la elevada variabilidad y superposición de síntomas en los niños con TDAH (heterogeneidad), puede conducir a que sujetos con síntomas significativos queden excluidos del tratamiento. Por este motivo, un enfoque diagnóstico dimensional caracterizado por un *continuum* lineal de gravedad de síntomas podría ser una alternativa (Coghill y Sonuga-Barke, 2012).

Desde el punto de vista clínico, la aparición simultánea de síntomas puede ser importante para conocer el deterioro. La determinación de cómo clasificar a alguien en el contexto de un estudio de investigación puede ser más problemática.

1.3. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico del TDAH se remonta al año 1937 cuando Charles Bradley administró a un grupo de pacientes que mostraban conductas hiperactivas benzedrina, una combinación de dextro y levoanfetamina y observó que éstos mejoraban considerablemente su sintomatología (Sauceda y Maldonado, 2005).

A finales de los años 50 se comercializó por primera vez el hidrocloreto de Metilfenidato (MPH), un derivado de la piperidina con una estructura similar a la de las anfetaminas (Pozo, de la Gandara, García y García, 2005) y fue a partir de ese momento hasta la actualidad que el MPH ha sido considerado el fármaco de primera elección y el más utilizado para tratar el TDAH (NICE, 2008).

Los fármacos que sirven para tratar el TDAH facilitan la liberación y la acción continuada de los neurotransmisores de los circuitos neuronales del SNC implicados en las funciones ejecutivas (Brown, 1996).

A día de hoy las medicaciones de primera línea para tratar el TDAH se dividen en dos grupos: estimulantes y no estimulantes. En el grupo de **fármacos estimulantes**, el MPH se considera de primera elección (NICE, 2008). Además del MPH existen otros estimulantes que se utilizan para abordar este desorden como la dextroanfetamina, una mezcla de sales de anfetaminas, pemolina magnética y modafinilo (Díez, Figueroa y Soutullo, 2006; NICE, 2008) (véase tabla 1.4.).

El grupo de **fármacos no psicoestimulantes** parecen ser eficaces para tratar el TDAH por su efecto noradrenérgico y/o dopaminérgico (véase tabla 1.4c.) como es el caso de la atomoxetina, los antidepresivos tricíclicos, el bupropión y los agonistas alfaadrenérgicos (Díez, Figueroa y Soutullo, 2006; NICE, 2008).

1.3.1. Fármacos psicoestimulantes

Los fármacos estimulantes del SNC constituyen el tratamiento médico más frecuentemente usado en el TDAH. Existen más de 200 estudios randomizados y controlados que confirman la efectividad de los estimulantes sobre los síntomas centrales de este trastorno (MTA, 1999; Greenhill, Pliszka, Dulcan, Bernet, Arnold, Beitchman, Benson, Bukstein, Kinlan, McClellan, Rue, Shaw y Stock, 2002). De los fármacos estimulantes, el MPH es el más estudiado (Wilens y Spencer, 2000; Greenhill et al., 2002).

A continuación se describen los diferentes estudios realizados para entender el *mecanismo de acción* del MPH:

- Estudios realizados con *Positron Emission Tomography* (PET) en humanos que nos muestran cómo el MPH aumenta los niveles de DA y NA extracelular cerebral mediante un bloqueo de la recaptación de estos neurotransmisores (Arnsten y Pliszka, 2011). Mediante la utilización de esta técnica, se ha podido observar que este aumento de DA y NA suele producirse principalmente en el

estriado (Arnstén, 2011; Castellanos y Acosta, 2011) y dentro de esta región algunos trabajos han especificado que el núcleo que suele mostrar más cambios ante el fármaco es el caudado (Clatworthy, Lewis, Brichard, Hong, Izquierdo, Clark, Cools, Aigbirhio, Baron, Fryer y Robbins, 2009; Matochik, Nordahl, Gross, Semple, King y Cohen, 1993).

- Estudios de neuroimagen funcional han encontrado que el MPH atenúa la hiperperfusión en regiones frontales, parietales y núcleo putamen y normaliza la perfusión en el núcleo caudado (O'Gorman, Mehta, Asherson, Zelaya, Brookes, Toone, Alsop y Williams, 2008; Teicher, Anderson, Polcari, Glod, Maas y Renshaw, 2000) y que además normaliza la activación cerebral en el estriado y las conexiones funcionales que establece éste con regiones fronto-corticales y cerebelares (Bush, Spencer, Holmes, Shin, Valera, Seidman, Makris, Surman, Aleardi, Mick y Biederman, 2008; Epstein, Casey, Tonev, Davidson, Reiss, Garrett, Hinshaw, Greenhill, Glover, Shafritz, Vitolo, Kotler, Jarrett y Spicer, 2007; Konrad, Neufang, Fink y Herpertz Dahlmann, 2007; Nakao, Radua, Rubia y Mataix-Cols, 2011; Rubia, Halari, Cubillo, Smith, Mohammad, Brammer y Taylor, 2011b).
- Desde un punto de vista neuroanatómico, un reciente metaanálisis ha revelado que la administración continua de este fármaco favorece el incremento de sustancia gris en el núcleo caudado (Nakao et al., 2011).

En relación a la *farmacocinética* de este fármaco, existen varias fórmulas diferentes de presentación disponibles en España (véase [tabla 1.3.](#)):

1. **MPH de liberación inmediata:** caracterizado por una rápida absorción tras la administración oral, con un pico plasmático al cabo de una hora y una vida media entre dos y cuatro horas (Loro-López, Quintero, García-Campos, Giménez-Gómez, Pando, Varela-Casal, Campos y Correas-Lauffer, 2009). La corta duración del efecto hace que deba administrarse entre dos y tres veces a lo largo del día para mantener su eficacia terapéutica (Pozo et al., 2005) (véase figura 1.11.).

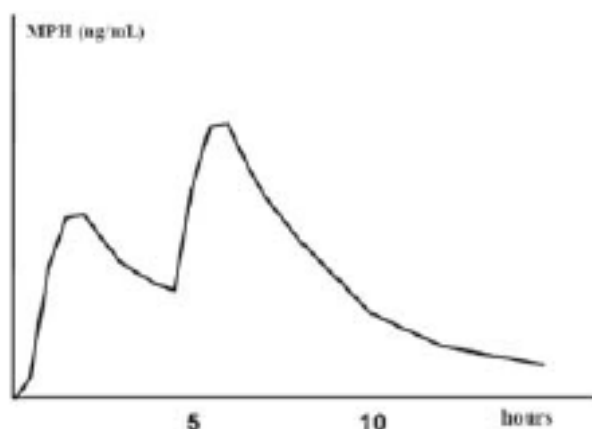


Figura 1.11. Concentración en plasma MPH de liberación inmediata.

Nota: MPH, Metilfenidato; eje X, horas; eje Y, MPH.

(Banaschewski, Coghill, Santosh, Zuddas, Asherson, Buitelaar, Danckaerts, Döpfner, Faraone, Rothenberger, Sergeant, Steinhausen, Sonuga-Barke y Taylor, 2006)

2. **MPH de liberación intermedia:** el efecto terapéutico comienza a los treinta minutos tras la administración y se mantiene durante unas siete horas, con lo cual, sólo es necesario tomar una dosis al día. Esta preparación está compuesta de microesferas de MPH. Un 50% de estas microesferas están recubiertas por una sustancia con características antiácidas que únicamente se disuelve en el pH de los intestinos y el otro 50% no tienen ninguna cubierta, con lo cual, puede absorberse de forma inmediata (Montañés, Gangoso y Martínez, 2009) (véase figura 1.12.).

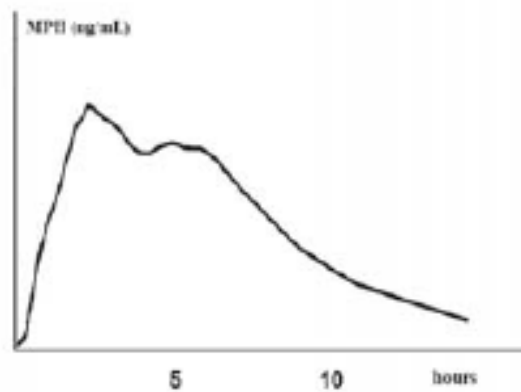


Figura 1.12. Concentración en plasma MPH de liberación intermedia.

Nota: MPH, Metilfenidato; eje X, horas; eje Y, MPH.

(Banaschewski et al., 2006)

3. **MPH de liberación prolongada**: se caracteriza por liberar MPH lentamente a través de un sistema de liberación controlada vía bomba osmótica, *Osmotic-Release Oral System* (OROS). Tras la administración oral se da una rápida subida en los niveles plasmáticos, con un pico máximo inicial al cabo de una o dos horas, manteniéndose el efecto terapéutico alrededor de unas doce horas (Loro-López et al., 2009; Montañés et al., 2009) (véase figura 1.13.).

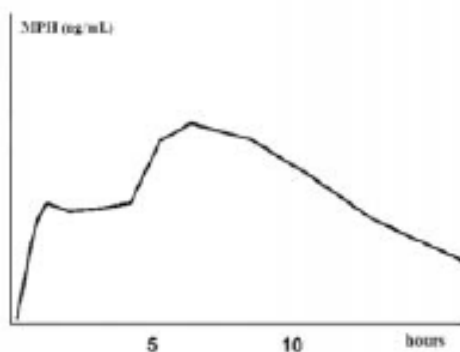


Figura 1.13. Concentración en plasma de MPH de liberación prolongada.

Nota: MPH, Metilfenidato; eje X, horas; eje Y, MPH.

(Banaschewski et al., 2006)

Tabla 1.3.

*Acción de las formulaciones de MPH**

| Formulación MPH | Tecnología de liberación modificada | Ratio (%) Liberación inmediata: liberación prolongada | Duración de la acción** |
|--|---|--|--------------------------------|
| <i>Liberación inmediata</i> | No | 100:0 | 4 horas |
| <i>Liberación intermedia</i> | Capsulas de liberación modificada (pellets) | 50:50 | 8 horas |
| | | 30:70 | |
| <i>Liberación prolongada</i> | Sistema OROS® de liberación osmótica (<i>Osmotic-Release Oral System</i>) | 22:78 | 12 horas |
| *Disponibles en España | | | |
| **Duración de la acción como se indica en la ficha técnica | | | |
| Nota: MPH, Metilfenidato. | | | |

Respecto a sus *efectos terapéuticos* desde el punto de vista clínico, muchos estudios avalan que el MPH mejora el nivel cognitivo, mejorando la atención, la memoria a corto plazo y el aprendizaje, así como el nivel conductual, disminuyendo la hiperactividad, la impulsividad y los comportamientos oposicionistas y perturbadores (Advokat, 2009; Arnsten, 2006; Brown, Amler, Freeman, Perrin, Stein, Feldman, Pierce, Wolraich y the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement and the American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder 2005; Seeman y Madras, 1998; Smoot, Boothby y Gillett, 2007; Stray, Stray,

Iversen, Ruud y Ellertsen, 2009). Los efectos beneficiosos del fármaco se han evidenciado dentro de la primera semana de iniciar el tratamiento. La formulación OROS (*Osmotic-Release Oral System*) reduce de manera eficaz y rápida los síntomas del TDAH de manera similar al MPH de acción corta (Stein, Sarampote, Waldman, Robb, Conlon, Pearl, Black, Seymour y Newcorn, 2003).

En cuanto a sus *efectos secundarios*, éstos suelen ser leves y transitorios siendo los más comunes la pérdida del apetito, cefaleas, insomnio, dolor abdominal, disforia, tics y agitación (Montañés et al., 2009). Algunos estudios indican que el MPH también parece tener efectos negativos sobre el crecimiento, no obstante, a día de hoy los resultados no son concluyentes (Swanson, Wigal, Wigal, Sonuga-Barke, Greenhill, Biederman, Kollins, Nguyen, DeCory, Hirshe Dirksen, Hatch y COMACS Study Group, 2004; Wilens, McBurnett, Stein, Lerner, Spencer y Wolraich, 2005).

Los resultados del estudio MTA han demostrado que la eficacia se mantiene en el tiempo (hasta 24 meses) y que el tratamiento es bien tolerado (MTA, 1999; 2004a).

A pesar de que los fármacos psicoestimulantes han mostrado ser eficaces y seguros para tratar el TDAH, alrededor de un 30% de los niños no responden a ellos o no los toleran (Loro-López et al., 2009; Pozo et al., 2005; Saucedo y Maldonado, 2005), por lo que es necesario modificar la medicación.

1.3.2. Fármacos no psicoestimulantes

La **atomoxetina** ha sido el primero en ser aprobado para abordar este trastorno tanto en niños, adolescentes y adultos.

Su *mecanismo de acción* consiste en inhibir de manera selectiva el transportador presináptico de la NA por lo que impide su recaptación.

Referente a la *administración* puede tomarse una única dosis o repartir ésta entre el desayuno y la tarde (Montañés et al., 2009).

En cuanto a su *eficacia terapéutica*, la atomoxetina parece tener los mismos efectos que el MPH, no obstante, la publicación de la guía NICE (véase [tabla 1.4.](#)) elaborada por el

National Institute for Health and Clinical Excellence prioriza la utilización del MPH ante la atomoxetina siempre y cuando el paciente no presente comorbilidad con trastornos de ansiedad, en tal caso, la atomoxetina será el fármaco de primera elección debido a que resulta eficaz para ambos desórdenes (Loro-López et al., 2009; NICE, 2008).

En cuanto a los *efectos secundarios*, los más frecuentes suelen ser astenia, dolor abdominal, cefalea, pérdida de peso y apetito (Pozo et al., 2005).

Otro tipo de fármacos utilizados son los agonistas alfaadrenérgicos, como la **clonidina** y la **guanfacina** por sus efectos sobre el sistema noradrenérgico (Biederman y Spencer, 2000). De estos dos agonistas la clonidina ha sido el más estudiado, se ha visto que es un fármaco que disminuye de manera significativa la hiperactividad, la agresividad y aumenta la tolerancia a la frustración, pero en cambio tiene pocos efectos sobre la atención (Pozo et al., 2005). En cuanto a sus efectos secundarios puede provocar episodios de hipotensión y alteraciones cardíacas, somnolencia y sequedad de boca (Díez et al., 2006). Se ha visto que la clonidina es muy eficaz cuando los pacientes con TDAH presentan asociados trastornos por tics, de sueño o de conducta.

Otros de los fármacos que suelen utilizarse para tratar el TDAH son los **antidepresivos tricíclicos**, como la desipramina, imipramina y nortriptilina, debido a su capacidad para bloquear la recaptación de NA y 5-HT (Biederman y Spencer, 2000).

En general, estos fármacos tienen una menor eficacia que los psicoestimulantes en la mejoría de los síntomas relacionados con la desatención y presentan unos efectos secundarios más frecuentes y molestos como sequedad de boca, estreñimiento, sedación, aumento de peso y trastornos cardiovasculares (Pozo et al., 2005).

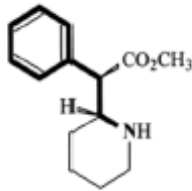
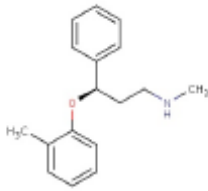
Por estos motivos, los antidepresivos tricíclicos suelen quedar relegados a una segunda o incluso tercera línea en el tratamiento para el TDAH.

Otro tipo de antidepresivo que suele utilizarse es el **bupropión**, cuyo mecanismo de acción es actuar como agonista de la DA y la NA, siendo efectivo para tratar el trastorno (Díez et al., 2006). Este fármaco suele mejorar considerablemente los síntomas de hiperactividad y agresividad pero tiene menos efecto a nivel cognitivo. En cuanto a sus efectos secundarios suele producir sequedad de boca, estreñimiento, disminución del

apetito e insomnio y algunas veces también se ha descrito un ligero riesgo de sufrir convulsiones (Pozo et al., 2005).

Tabla 1.4.

Fármacos para el TDAH

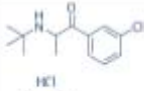
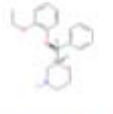
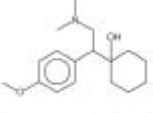
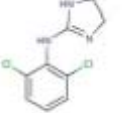
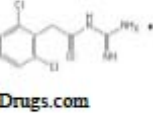
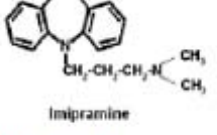
| Orden de prescripción (según NICE) | Grupo | Principio Activo | Molécula | Efectos Terapéuticos | Efectos Secundarios |
|------------------------------------|---|------------------|---|---|--|
| De primera línea | Psicoestimulantes | MPH |  Medscape.com | Aumenta atención, memoria corto plazo y aprendizaje Disminuye hiperactividad, impulsividad y conductas disruptivas | Insomnio Disminución apetito Cefaleas Dolor abdominal |
| | No Psicoestimulantes Noradrenérgicos | Atomoxetina |  Drugs.com | Aumenta atención, memoria corto plazo y aprendizaje Disminuye hiperactividad, impulsividad y conductas disruptivas | Astenia, dolor abdominal, pérdida peso y apetito |

(NICE, 2008).

Nota: NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; MPH, Metilfenidato.

Tabla 1.4. (continuación)

Fármacos para el TDAH

| Orden de prescripción (según NICE) | Grupo | Principio Activo | Molécula | Efectos Terapéuticos | Efectos Secundarios |
|------------------------------------|---|--|---|--|--|
| De segunda línea | Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Catecolaminas | Bupropión |  HCl selleckchem.com | Mejora hiperactividad y agresividad | Sequedad de boca, estreñimiento, disminución apetito e insomnio |
| | Inhibidores Selectivos de la Recaptación de NA | Reboxetina |  guidetopharmacology.org | | |
| | Inhibidores Selectivos de la Recaptación de NA, DA y Serotonina | Venlafaxina |  Pharmacy-and-drugs.com | | |
| | Alfa 2 Agonistas | Clonidina |  | | |
| Guanfacina | |  Drugs.com | | | |
| De tercera línea | Antidepresivos | Antidepresivos Tricíclicos |  Imipramine Medscape.com | Mejora especialmente síntomas conductuales | Sequedad de boca, estreñimiento, sedación aumento de peso, trastornos cardiovasculares |

(NICE, 2008).

Nota: NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; NA, Noradrenalina; DA, Dopamina.

Hay que tener en cuenta que los dos tipos de fármacos de **primera línea para el tratamiento del TDAH** aprobados en España son el MPH en el grupo de los fármacos estimulantes y atomoxetina en el grupo de fármacos no estimulantes (Soutullo, San Sebastián, Miranda y Figueroa, 2012).

La magnitud media del efecto de los estimulantes es 0,91 para los de liberación inmediata y 0,95 para las versiones de acción prolongada, siendo mayor que el efecto medio de los no estimulantes, Atomoxetina (0,73), si bien existe una gran variabilidad dentro de cada clase (Faraone, Biederman, Spencer y Aleardi, 2006), se puede esperar que el MPH sea más efectivo que la Atomoxetina.

1.4. Factores implicados en la respuesta al MPH

Como se ha mencionado anteriormente, un 30% de la población infantil diagnosticada de TDAH no responde correctamente a este fármaco o presentan una baja tolerancia (Boles, Lynch y DeBar, 2001; Ter-Stepanian, Grizenko, Zappitelli y Joober, 2010).

A día de hoy, las causas por las cuales aparece esta variabilidad en la respuesta al tratamiento son todavía desconocidas, sin embargo, parece haber una serie de factores que podrían modular la respuesta al MPH entre los cuales el más estudiado y el que parece tener un mayor peso es la existencia de comorbilidad con otros trastornos de carácter psiquiátrico (Blouin, Maddeaux y van Stralen, 2010; Jensen, Hinshaw, Kraemer, Lenora, Newcorn, Abikoff, March, Arnold, Cantwell, Connors, Elliott, Greenhill, Hechtman, Hoza, Pelham, Severe, Swanson, Wells, Wigal y Vitiello, 2001; Ter-Stepanian et al., 2010; MTA, 1999; van der Oord, Prins, Oosterlaan y Emmelkamp, 2008).

Comorbilidad psiquiátrica

Se ha estimado que en niños diagnosticados de TDAH aproximadamente un 40% presenta TND, un 35% trastorno de ansiedad, un 14% trastornos de conducta y un 4% depresión (Blouin et al., 2010). De todos estos desórdenes, algunos estudios han encontrado que el negativista desafiante y el de conducta parecen favorecer la respuesta al MPH (Kaplan, Busner, Kupietz, Wassermann y Segal, 1990; Pliszka, 2003; Waxmansky, 2003), mientras que otros trabajos apuntan que no ejercen ningún tipo de influencia (Barkley, MacMurray, Edelbrock y Robbins, 1989; Klorman, Brumaghim, Salzman, Strauss, Borgstedt, McBride y Loeb, 1988; Klorman, Brumaghim, Salzman, Strauss, Borgstedt, McBride y Loeb, 1989; Loney, Langhorne y Paternite, 1978a;

Loney, Prinz, Mishalow y Joad, 1978b) o son predictores de una mala respuesta al tratamiento (Chazan, Borowski, Pianca, Ludwig, Rodhe y Polanczyk, 2011).

De la misma manera, el efecto de la comorbilidad con los trastornos de ansiedad y depresión está todavía por esclarecer debido a que los resultados de los diferentes trabajos son contradictorios entre sí (Blouin et al., 2010; Ter-Stepanian et al., 2010).

Referente a la comorbilidad con ansiedad, algunos autores han puesto de manifiesto que la presencia de este desorden en sujetos con TDAH es un factor predictivo de buena respuesta al fármaco (Goez, Back-Bennet y Zelnik, 2007; Jensen et al., 2001; MTA, 1999; van der Oord et al., 2008), por el contrario, otros trabajos apuntan a que este trastorno reduce la respuesta al MPH (Barkley, 1976; Buitelaar, Van der Gaag, Swabb-Barneveld y Kuiper, 1995; Gray y Kagan, 2000; Taylor, Schachar, Thorley, Wieselberg, Everit y Rutter, 1987; Ter-Stepanian et al., 2010; Voelker, Lachar y Gdowski, 1983) o no ejerce ninguna influencia (Abikoff, McGough, Vitiello, McCracken, Davies, Walkup, Riddle, Oatis, Greenhill, Skrobala, March, Gammon, Robinson, Lazell, McMahon, Ritz y RUPP TDAH/Anxiety Study Group, 2005; Chazan et al., 2011; Diamond, Tanock y Schachar, 1999; Effron, Jarman y Barker, 1997; Livingston, Dykman y Ackerman, 1992).

Por lo que respecta a la presencia de depresión, son muy pocos los trabajos que han estudiado esta relación, no obstante, los resultados encontrados parecen apuntar a que no ejerce ningún efecto (Livingston et al., 1992; Chazan et al., 2011) o influye negativamente sobre la respuesta al MPH (Gadow, Nolan y Sverd, 2002).

Agregación familiar

En este sentido, Grizenko, Kovacina, Ben Amor, Schwartz, Ter-Stepanian y Joober (2006), hicieron un estudio para evaluar si la presencia de comorbilidad, pero esta vez, en los familiares de primer y segundo grado de los niños con TDAH podría predecir la respuesta al MPH. Los resultados mostraron que los familiares de primer grado de aquellos niños que respondían bien al tratamiento eran significativamente más propensos a tener también TDAH en comparación con los familiares de primer grado de los niños que no eran buenos respondedores. También vieron que los familiares de segundo grado de los niños que respondían bien al MPH tenían más riesgo de padecer un trastorno antisocial de personalidad respecto a los familiares de segundo grado de los

niños con mala respuesta al fármaco. Estos autores sugirieron que el patrón diferencial de agregación familiar de los trastornos relacionados en sujetos con TDAH con buena o mala respuesta al MPH, podría apuntar a que estos dos grupos de pacientes pudieran padecer dos tipos de trastornos que fueran parcialmente diferentes entre sí con respecto a la patogénesis.

Otro trabajo en el que se evaluó si la presencia de psicopatología en los padres ejercía algún tipo de relación con la respuesta al MPH, concluyó que la presencia de síntomas de TDAH en las madres era un predictor de mala respuesta al fármaco (Chazan et al., 2011).

Factores cognitivos

Capacidad Intelectual. Otro de los factores que se ha sugerido que podría modular la respuesta al MPH es la CI, sin embargo, los resultados encontrados son contradictorios y poco concluyentes. Mientras que algunos estudios llevados a cabo en niños con TDAH y retraso mental han observado que aquellos sujetos con una CI inferior a 45 no parecen responder correctamente al fármaco (Aman, Kern, McGhee y Arnold, 1993; Aman, Marks, Turbott, Wilsher y Merry, 1991), otros trabajos han mostrado que niveles altos de CI parecen ser predictores de buena respuesta al tratamiento (Buitelaar et al., 1995; Owens, Hinshaw, Kraemer, Arnold, Abikoff, Cantwell, Conners, Elliott, Greenhill, Hechtman, Hoza, Jensen, March, Newcorn, Pelham, Severe, Swanson, Vitiello, Wells y Wigal, 2003; van der Oord et al., 2008) o que esta variable no ejercen ningún tipo de influencia (Chazan et al., 2011; Effron et al., 1997; Handen, Feldman, Gosling, Breaux y McAuliffe, 1991).

Otros factores cognitivos. Desde un punto de vista neuropsicológico son muy pocos los trabajos que han evaluado si existen factores cognitivos que puedan ayudar a predecir la respuesta al MPH. Por un lado, hay dos trabajos que han analizado a través de tareas de señal de parada (*Stop Signal Task*) si la capacidad de inhibición conductual, descrita como una de los principales déficits de los pacientes con TDAH podría ser un factor predictivo de respuesta al fármaco. Los resultados encontrados apuntan a que los pacientes que presentan una peor inhibición conductual muestran una peor respuesta al tratamiento (Scheres, Oosterlaan y Sergeant, 2006; van der Oord, Geurts, Prins, Emmelkamp y Oosterlaan, 2011).

Finalmente, un trabajo muy reciente ha evaluado cómo influyen las medidas neuropsicológicas como la atención, la memoria de trabajo, la capacidad de inhibición y de autorregulación en la respuesta al tratamiento con MPH. Los resultados encontrados indican que los niños con poco deterioro ejecutivo en estas medidas tienden a mostrar una peor respuesta al MPH, mientras que los sujetos con un moderado o alto deterioro presentan una respuesta muy favorable (Hale, Reddy, Semrud-Clikeman, Hain, Whitaker, Morley, Lawrence, Smith y Jones, 2011).

Características sociodemográficas

Otras variables estudiadas han sido la edad, el género, la raza y el nivel socioeconómico.

Edad. La edad de los pacientes parece ser una variable que genera controversia. Por un lado, hay trabajos que apuntan que los niños cuyas edades oscilan entre los 6-7 años tienen mayor probabilidad de responder positivamente al tratamiento farmacológico respecto a sujetos de edades superiores (Buitelaar et al., 1995; Halperin, Gittelman, Katz y Struve, 1986; McBride, 1988). Mientras que otros, apuntan que los niños de edades inferiores a 6 años responden de manera más desfavorable (Loney et al., 1978b) o no presentan diferencias de respuesta respecto a los niños de mayor edad (Effron et al., 1997).

Género, raza y nivel socioeconómico. No parecen ejercer ningún tipo de efecto sobre la respuesta al tratamiento (Barkley, 1976; Chazan et al., 2011; Effron et al., 1997; Loney et al., 1978b; Pelham, Walker, Sturges y Hoza, 1989).

Factores biológicos

Genéticos. Actualmente, se están llevando a cabo trabajos de genética molecular en los que se están estudiando diferentes genes, entre ellos el DAT1 3' y se está observando que las diferentes variantes de este gen parecen estar asociadas con diferentes efectos estimulantes (Gruber, Jooper, Grizenko, Leventhal, Cook Jr. y Stein, 2009), no obstante, los resultados no son concluyentes.

Receptores DRD2. Asimismo, un estudio llevado a cabo con PET encontró que aquellos pacientes con TDAH que tenían una alta disponibilidad de receptores DRD2

antes de iniciar el tratamiento farmacológico, presentaban posteriormente una buena respuesta al tratamiento farmacológico (Ilgin, Senol, Gucuyener, Gokcora, Atavci y Sener, 2001).

Niveles de catecolaminas. Otros estudios han evaluado los niveles de catecolaminas a través de medidas indirectas como, por ejemplo, la concentración de 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol (metabolito principal de la NA) y la concentración de ácido homovanílico (metabolito de la DA) que parecen encontrarse en mayores cantidades en los pacientes que son buenos respondedores al MPH (Shen y Wang, 1984; Shekim, Javaid, Davis y Bylund, 1983; Castellanos, Elia, Kruesi, Marsh, Gulotta, Potter, Ritchie, Hamburger y Rapoport, 1996a).

Peso corporal. Otro factor estudiado, pero en menor medida, ha sido el peso corporal de los sujetos, el cual no parece ejercer ningún tipo de efecto sobre la respuesta al tratamiento (Rapport y Denney, 1997).

En definitiva, se han utilizado estudios transversales, longitudinales, genéticos, de neuroimagen y de tratamiento para mejorar la capacidad de comprender la fisiopatología y el tratamiento de los niños con TDAH. A estos niños se les ha caracterizado de *‘explosivos’* (Greene, 2010) y de *‘alta comorbilidad’* (Carlson, 2007) y de forma más controvertida del fenotipo amplio de trastorno bipolar pediátrico o disregulación grave del estado de ánimo (Leibenluft, Blair, Charney y Pine, 2003) En la última década, han sido varias las investigaciones que han intentado diseñar un modelo de evaluación clínica con un enfoque dimensional de la psicopatología para identificar un patrón clínico dentro de un espectro continuo de gravedad en los niños con TDAH y DESR (Althoff, Verhulst, Rettew, Hudziak y van der Ende, 2010; Holtmann et al., 2011; Spencer et al., 2011; Biederman et al., 2012).

| Puntos clave | |
|---|--|
| <i>Factores implicados en la respuesta al MPH</i> | |
| El 30% de la población infantil diagnosticada de TDAH no responde correctamente al MPH. | |
| Las causas de variabilidad en la respuesta al tratamiento son todavía desconocidas. | |
| 1. Comorbilidad psiquiátrica | <p>40% presenta TND</p> <p>35% trastorno de ansiedad</p> <p>14% trastornos de conducta</p> <p>4% depresión</p> |
| 2. Agregación familiar | Predictor de buena respuesta |
| | <ul style="list-style-type: none"> · TDAH (Grizenko et al., 2006). |
| 3. Factores cognitivos | Predictor de mala respuesta |
| | <ul style="list-style-type: none"> · Madres con TDAH (Chazan et al., 2011). |
| 3. Factores cognitivos | Capacidad Intelectual |
| | <ul style="list-style-type: none"> · CI < 45 no parecen responder correctamente al fármaco (Aman et al., 1993; Aman et al., 1991). · Otros trabajos han mostrado que niveles altos de CI parecen ser predictores de buena respuesta al tratamiento (Buitelaar et al., 1995; Owens et al., 2003; van der Oord et al., 2008) · No ejercen ningún tipo de influencia (Chazan et al., 2011; Effron et al., 1997; Handen et al., 1991). |
| 3. Factores cognitivos | Otros factores cognitivos |
| | <ul style="list-style-type: none"> · Tareas de señal de parada (<i>Stop Signal Task</i>): peor inhibición conductual muestran una peor respuesta al tratamiento (Scheres, et al., 2006; van der Oord et al., 2011). · Atención, la memoria de trabajo, la capacidad de inhibición y de autorregulación: niños con poco deterioro ejecutivo en estas medidas tienden a mostrar una peor respuesta al MPH, mientras que los sujetos con un moderado o alto deterioro presentan una respuesta muy favorable (Hale et al., 2011). |

| Puntos clave (continuación) | |
|---|--|
| <i>Factores implicados en la respuesta al MPH</i> | |
| 4. Características sociodemográficas | <p>Edad</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños de 6-7 años tienen mayor probabilidad de responder positivamente al tratamiento farmacológico respecto a sujetos de edades superiores (Buitelaar et al., 1995; Halperin et al., 1986; McBride, 1988). Niños < 6 años responden de manera más desfavorable (Loney et al., 1978b). <p>Género, Raza, Nivel socioeconómico</p> <ul style="list-style-type: none"> No parecen ejercer ningún tipo de efecto sobre la respuesta al tratamiento (Barkley, 1976; Chazan et al., 2011; Effron et al., 1997; Loney et al., 1978b; Pelham et al., 1989). |
| 5. Factores biológicos | <p>Genéticos</p> <ul style="list-style-type: none"> Variantes del gen DAT1 3 presentan variabilidad en la respuesta (Gruber, et al., 2009). <p>Receptores DRD2</p> <ul style="list-style-type: none"> Alta disponibilidad antes de iniciar el tratamiento farmacológico presentaban una buena respuesta al tratamiento farmacológico (Ilgin et al., 2001). <p>Niveles catecolaminas</p> <ul style="list-style-type: none"> La concentración de 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol (metabolito principal de la NA) y la concentración de ácido homovanílico (metabolito de la DA) parecen encontrarse en mayores cantidades en los pacientes con buena respuesta al MPH (Shen y Wang, 1984; Shekim et al., 1983; Castellanos et al., 1996a). <p>Peso corporal</p> <ul style="list-style-type: none"> No parece ejercer ningún tipo de efecto sobre la respuesta al tratamiento (Rapport y Denney, 1997). |

Resumen

Generalidades del TDAH

Desde la primera descripción en la literatura médica hace más de 200 años ([Barkley y Peters, 2012](#)), se ha profundizado mucho en la investigación sobre este síndrome. Hasta el momento actual, se ha demostrado que es un trastorno muy prevalente ([Polanczyk et al., 2007](#); [Cardó et al., 2007](#)), hereditario ([Thapar et al., 2007](#)) y asociado a un deterioro a lo largo de la vida ([Meyer et al., 2009](#); [Biederman et al., 2009](#)). Hay datos consistentes que los sujetos con TDAH presentan alteraciones neuroquímicas ([Arnsten y Pliska, 2011](#)), neurofuncionales ([Christakou et al., 2009](#); [Posner et al., 2013](#)) y neuroanatómicas ([Cortese et al., 2012](#); [van Ewijk et al., 2012](#)) en regiones concretas relacionadas con las funciones cognitivas. Hasta hace unos años se consideraba que el TDAH consistía en un trastorno de conducta perturbador caracterizado por una disfunción en el control inhibitorio ([Barkley, 1997](#)). Se considera como un trastorno complejo de las funciones ejecutivas ([Castellanos et al., 2006](#)), reconociendo la implicación de procesos de control cognitivo de orden superior esencial para las tareas de la vida cotidiana ([Barkley, 2010](#)). A día de hoy, se reconceptualiza este modelo integrando la asociación de las funciones ejecutivas puramente cognitivas (identificados como circuitos *fríos*, [Rubia \(2011\)](#)) y las funciones ejecutivas afectivas y motivacionales (identificados como circuitos *calientes*, [Rubia \(2011\)](#)). Este nuevo modelo integrador abarca las complejidades del TDAH ([Nigg y Casey, 2005](#); [Castellanos et al., 2006](#)).

Además, hay datos consistentes que el TDAH se asocia con otros trastornos adicionales ([MTA, 1999](#)) y con frecuencia se acompaña de trastornos del aprendizaje ([Dykman y Ackerman, 1991](#); [Hinshaw, 1992](#)), trastornos de ansiedad ([Biederman, et al., 1996](#)) y trastornos depresivos ([Blackman et al., 2005](#)) desde la primera infancia.

1.5. Planteamiento del estudio

Desde el punto de vista clínico, el MPH actúa tanto a nivel cognitivo, mejorando la atención, la memoria a corto plazo y el aprendizaje, como a nivel conductual, disminuyendo la hiperactividad, la impulsividad y los comportamientos oposicionistas y perturbadores (Advokat, 2009; Arnsten, 2006; Brown et al., 2005; Seeman y Madras, 1998; Smoot et al., 2007; Stray et al., 2009). Los fármacos psicoestimulantes han mostrado ser eficaces y seguros para tratar el TDAH, pero alrededor de un 30% de los niños no responden de manera eficaz (Banaschewski, Buitelaar, Coghill, Sergeant, Sonuga-Barke, Zuddas, Taylor y TDAH European Guidelines Group, 2009; Song, Choi, Jung, Ha, Kim, Shin, Shin, Yoo y Cheon, 2012; Pozo et al., 2005; Saucedo y Maldonado, 2005). A día de hoy, las causas por las cuales aparece esta variabilidad en la respuesta al tratamiento son todavía desconocidas, sin embargo, parece haber una serie de factores que podrían modular la respuesta al MPH entre los cuales el más estudiado es la existencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos (Blouin et al., 2010; Jensen et al., 2001; Ter-Stepanian et al., 2010; MTA, 1999; van der Oord et al., 2008). Se reconoce que los niños con TDAH presentan síntomas de trastornos emocionales y cognitivos que interactúan entre sí, como los trastornos del humor, desde disforias leves hasta depresiones graves, problemas de ansiedad y problemas de comportamiento disruptivo.

El tratamiento psicoestimulante debe considerarse el tratamiento de primera línea, para los síntomas principales del TDAH que a menudo se vincula con un efecto beneficioso sobre la regulación emocional (Advokat, 2009; Arnsten, 2006; Brown, Amler, Freeman, Perrin, Stein, Feldman, Pierce, Wolraich y the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement and the American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder 2005; Seeman y Madras, 1998; Smoot, Boothby y Gillett, 2007; Stray, Stray, Iversen, Ruud y Ellertsen, 2009).

Por otro lado, al carecer de una base de pruebas para el tratamiento farmacológico de segunda línea orientado a la disregulación emocional en el TDAH, la elección del tratamiento se basa en gran medida en la presencia de trastornos comórbidos (Daviss, 2008).

Para comprender mejor el efecto del MPH en los niños con TDAH, la pregunta planteada para esta investigación fue: ¿Qué variables psicopatológicas, cognitivas y sociodemográficas en la valoración basal están asociadas a menor efectividad del MPH, en una muestra de niños con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica? Con el fin de responder a esta cuestión se analizó y describió la asociación entre una amplia gama de factores demográficos, cognitivos y psicopatológicos relacionados con la respuesta al MPH.

De este modo, se analizaron variables de expresión de la emoción, mediante un examen de los ítems de labilidad emocional de la *Conners' Parent Rating Scale* (CPRS) (Conners, 1998a; Childress, 2014). Los ítems seleccionados incluían *„llora con facilidad“*, *„malhumorado y resentido“* y *„cambios de humor rápidos“*. Siguiendo en la misma línea, se examinaron los dominios Agresividad, Ansiedad-depresión y Atención, para detectar la disregulación emocional de la CBCL (Biederman, et al., 2012). En el mismo sentido, para resolver dudas sobre el efecto del MPH en la afectación cognitiva, se incluyeron variables como la Capacidad Intelectual y áreas específicas de la inteligencia evaluadas mediante el WISC-IV (van der Oord et al., 2008) y el CPT.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivos

El principal objetivo del presente estudio se focalizó en identificar características fenotípicas en situación basal, en niños con TDAH para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico con MPH.

Los objetivos específicos fueron:

1. Identificar qué variables psicopatológicas medidas a través de la CBCL y la CPRS relacionadas con dificultades emocionales y conductuales intervienen en la respuesta al MPH en los niños con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica.
2. Identificar qué variables cognitivas-atencionales medidas a través de la WISC-IV y la CPT intervienen en la respuesta al MPH en los niños con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica.
3. Identificar qué variables sociodemográficas intervienen en la respuesta al MPH en los niños con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica.

Hipótesis

Las hipótesis de este trabajo fueron las siguientes:

1. Existen diferencias significativas en los problemas emocionales y de conducta entre la población de 5 a 14 años con TDAH según la respuesta al MPH.
2. Existen diferencias significativas en la afectación cognitiva entre la población de 5 a 14 años con TDAH según la respuesta al MPH.
3. No existen diferencias significativas en las características sociodemográficas entre la población de 5 a 14 años con TDAH según la respuesta al MPH.

3. MÉTODO

3.1. Procedimiento

En el presente estudio se describe la relación entre una gama de características basales relacionadas con buena o mala respuesta al MPH, según criterios de buena respuesta descritos *a priori* ($CGI-S \leq 3$ y $CGAS > 70$ a las 4 semanas de tratamiento) y calificados por el psiquiatra como primer punto de recogida de datos (línea de base).

Los pacientes fueron derivados desde el Servicio de Pediatría al Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil (CSMIJ) Sant Martí Sud de Barcelona para la detección y diagnóstico de TDAH. El procedimiento diagnóstico fue llevado a cabo por el equipo clínico, psiquiatra y psicólogos del Centro, con experiencia clínica en la evaluación y tratamiento de niños con TDAH trabajando con los criterios DSM-IV TR (véase [cuadro 1.1.](#)).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del *Institut Municipal d'Investigació Mèdica* (IMIM) y una vez realizado el diagnóstico, los padres o tutores legales firmaron un consentimiento informado conforme se les había explicado en qué consistía el estudio, aceptaban el tratamiento farmacológico y que su participación era totalmente voluntaria.

3.1.1. Diseño del estudio

Para llevar a cabo este trabajo se empleó un estudio de cohortes longitudinal prospectivo. Se consideró como variable dependiente o de resultado, la respuesta al fármaco (buena y mala respuesta al MPH) y como variables independientes o de exposición, se consideraron las variables sociodemográficas, cognitivas y psicopatológicas.

3.1.2. Participantes

La muestra se reclutó con pacientes ambulatorios, durante el periodo de Enero de 2009 hasta Mayo de 2010 (véase [tabla 3.1.](#)). Fueron derivados por los pediatras para la valoración 160 sujetos con sospecha diagnóstica. De éstos, llegaron 152 que se evaluaron en la fase de preinclusión para determinar si los sujetos eran elegibles para

participar en el estudio; 55 pacientes quedaron excluidos por ausencia de diagnóstico, continuando en el estudio 97 pacientes con diagnóstico de TDAH. Con el fin de obtener una muestra homogénea y con objeto de identificar déficits específicos del trastorno, fue criterio de exclusión la presencia de comorbilidad psiquiátrica y/o consumo de tóxicos, por este motivo, 14 sujetos se retiraron del estudio. Los datos de los 14 sujetos con trastornos comórbidos, presentaron TND (n = 9), trastorno depresivo mayor (n = 1), trastorno de ansiedad (n = 3) y abuso de cannabis (n = 1). Los individuos que se retiraron del estudio, tenían una edad media de 9,15 años, un 75% fueron varones, 1 sujeto era adoptado, 3 sujetos eran inmigrantes y 3 sujetos tenían los padres separados.

De los 83 sujetos participantes, 2 sujetos no aceptaron el tratamiento farmacológico, motivo por el cual, salieron del estudio y a 4 pacientes se les prescribió otro fármaco. Una vez cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio, descritos en la [tabla 3.1.](#), las familias aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado, realizaron la visita basal 77 sujetos. Por lo tanto, se incluyeron los datos de 77 participantes en los análisis estadísticos finales (véase [figura 3.1.](#)).

Tabla 3.1.

Criterios de inclusión

-
1. Pacientes ambulatorios.
 2. Pacientes de ambos géneros de entre 5 y 14 años.
 3. Obtener una CI ≥ 70 .
 4. Pacientes con diagnóstico de TDAH según criterios diagnósticos DSM IV TR.
 5. Sin historia previa de medicación.
 6. Ser tributarios de tratamiento farmacológico.
 7. Ausencia de comorbilidad psiquiátrica y/o consumo de tóxicos.
 8. Ausencia de antecedentes de anoxia perinatal y traumatismo cerebral.
 9. Ausencia de trastorno neurológico como diagnóstico principal y que pueda afectar tanto al estudio como al curso de la enfermedad.
 10. Pacientes que no están tomando psicofármacos.
 11. Que hagan constar el consentimiento informado por escrito de su representante legal antes del inicio del estudio y puedan cumplir los requisitos del protocolo.
-

Nota: CI, Capacidad Intelectual; TDAH, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; MPH, Metilfenidato.

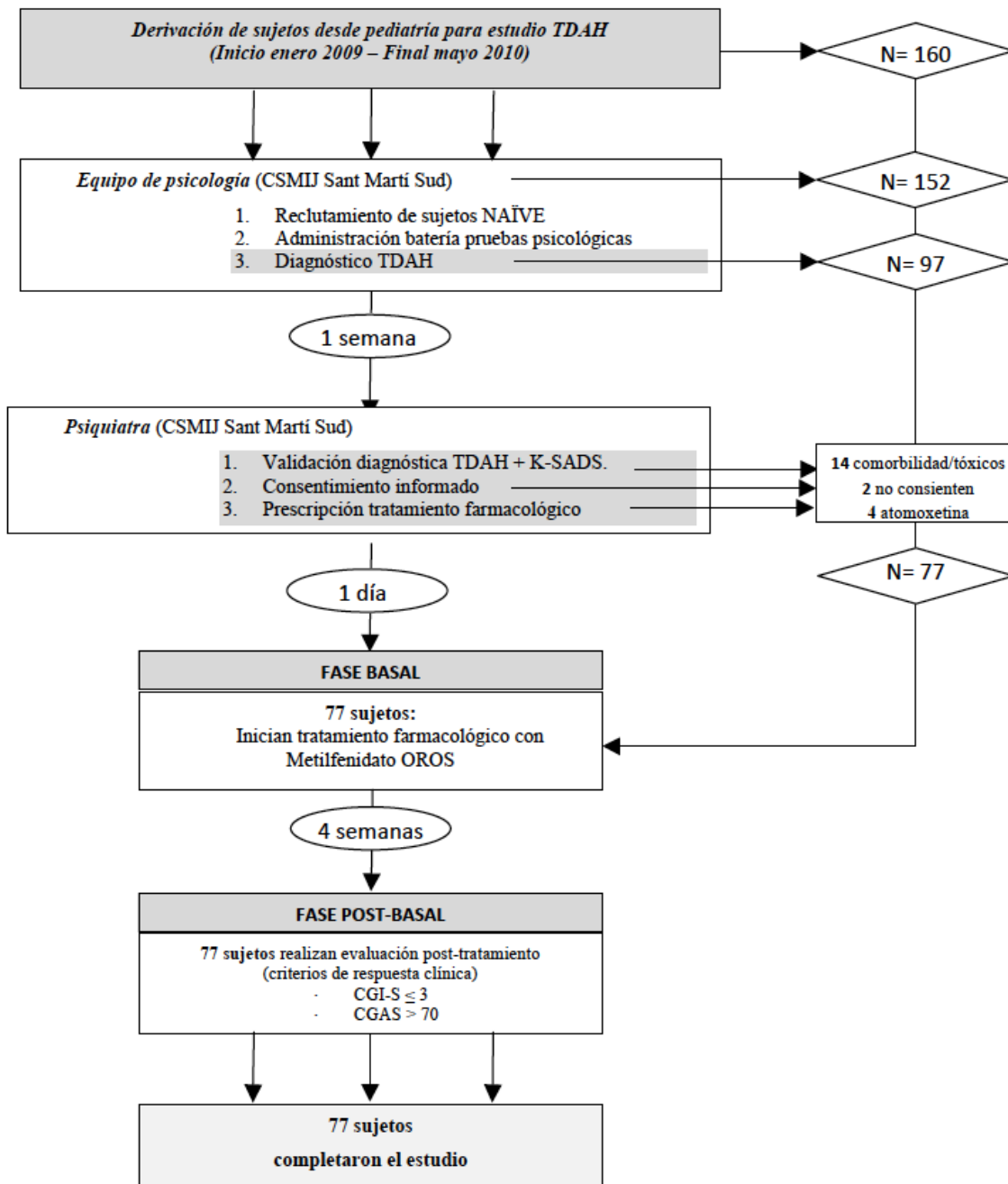


Figura 3.1. Selección de la muestra.

Nota: TDAH, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; CSMIJ, Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil; K-SADS, Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version; OROS, Osmotic-Release Oral System; CGI-S, Clinical Global Impression-Severity scale; CGAS, Children's Global Assessment Scale.

Descripción de la muestra

Los datos fueron recogidos durante la entrevista clínica con los padres. Las *características sociodemográficas* registradas fueron: edad, género, escolarización, situación conyugal de los padres (padres separados), situación de adopción, inmigrante y presencia de intervención de la Dirección General de Atención a la Infancia y Adolescencia (DGAIA).

La [tabla 3.2.](#) muestra las características sociodemográficas de los 77 niños con TDAH reclutados, obteniendo los siguientes resultados: la edad media de los participantes fue de 8,78 años con una desviación estándar de 2,30. Algo más de un 76,6% (n = 59) de los niños eran varones y el 23,4% (n = 18) fueron niñas. El 100% de los niños estaban escolarizados. El 18,2% de los niños tenían los padres separados. Un 9,1% de los niños eran adoptados. El 19,5% de los niños eran inmigrantes. El 2,6% estaban intervenidos DGAIA.

Tabla 3.2.

Características sociodemográficas de la muestra (n = 77)

| <i>Variable</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>(%)</i> |
|------------------------|-------------------|------------|
| Edad (5-14 años) | 8,78 (2,30) | |
| Género ♂ | | 76,6 |
| Escolarización, sí | | 100 |
| Padres separados, sí | | 18,2 |
| Adoptados, sí | | 9,1 |
| Inmigrantes, sí | | 19,5 |
| Intervención DGAIA, sí | | 2,6 |

Nota: DE, Desviación Estándar; DGAIA: Dirección General de Atención a la Infancia y Adolescencia.

3.1.3. Medicación del estudio

Se trata de un estudio abierto de 4 semanas con MPH-OROS en niños con medicación naïve. Realizaron la *visita basal* 77 niños con diagnóstico de TDAH, sin comorbilidad psiquiátrica ni consumo de tóxicos. Se registraron las medidas de los síntomas basales y todos recibieron tratamiento farmacológico con MPH-OROS a dosis única diaria. Se les indicó su administración diariamente, entre las 7h y las 8h de la mañana. Se aseguró el cumplimiento del tratamiento supervisado por los padres. Todos los sujetos iniciaron la terapia a 18 mg/día y la respuesta clínica se midió después de una semana. Si la respuesta al tratamiento fue insuficiente, según la definición de buena respuesta farmacológica descrita *a priori* (véase [tabla 4.3.](#)), la dosis se ajustó al alza ([Rapport, Denney, DuPaul y Gardner, 1994](#)) (incrementos de 18 mg) a intervalos de 1 semana para un máximo de 4 semanas, la dosis máxima fue de 54 mg/día. La dosis OROS no podía ser ajustada después de que los sujetos alcanzaran los criterios de mejoría clínica significativa, es decir, buena respuesta farmacológica. Por lo tanto, en este estudio, nos referimos a la dosis seleccionada como la dosis mínima efectiva.

3.1.4. Instrumentos de evaluación

En este apartado se describirán brevemente los diferentes instrumentos de evaluación que se utilizaron para llevar a cabo el diagnóstico de los participantes y para el análisis del estudio (véase [tabla 3.3.](#)).

El diagnóstico se basó en el DSM-IV-TR ([APA, 2004](#)) administrando la escala *ADHD-Rating-Scales-IV-Padres* (ADHD-RS-IV) ([DuPaul y Power, 1998](#)) que se utiliza para la evaluación del TDAH.

Para los síntomas de TDAH se utilizó la escala abreviada de CPRS-48 y la escala extendida de *Conners' Teachers Rating Scale* (CTRS-39) ([Conners, Sitarenios, Parker y Epstein, 1998a](#); [Conners, Sitarenios, Parker y Epstein, 1998b](#)).

Con el objetivo de descartar los pacientes que presentaban comorbilidad psiquiátrica se utilizó la entrevista semiestructurada *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL), diseñada para evaluar

episodios actuales y pasados de psicopatología en niños y adolescentes de acuerdo con los criterios DSM-IV (Kaufman, Birmaher, Brent, Rao, Flynn, Moreci, Williamson y Ryan, 1997).

Los padres completaron el cuestionario CBCL, sobre los problemas de conducta del niño (Achenbach y Ruffle, 2000). Se utilizó el perfil CBCL-AAA, medida psicopatológica que incluye 3 subescalas: problemas de atención, comportamiento agresivo y ansiedad/depresión, para identificar la DESR (Spencer et al., 2011; Biederman et al., 2012; Biederman, Spencer, Lomedico, Day, Petty y Faraone, 2012).

La gravedad clínica se evaluó mediante la *Clinical Global Impression-Severity scale* (CGI), un cuestionario que clasifica la gravedad de los síntomas, puntuando de 1 (sin síntomas) a 7 (síntomas extremadamente graves) (Guy, 1976; National Institute of Mental Health, 1985) y la *Children's Global Assessment Scale* (CGAS), adaptación de la escala de Evaluación Global en adultos, utilizada como medida de gravedad general de perturbación (Shaffer, Gould, Brasic, Ambrosini, Fisher, Bird y Aluwahlia, 1983). Una puntuación de CGAS < 60 fue utilizado como punto de referencia en las pruebas de campo del DSM-IV para definir el nivel por debajo del cual se produce un deterioro significativo y un diagnóstico clínico apropiado (Coghill et al., 2006). Ambas escalas son ampliamente utilizadas tanto en el ámbito clínico como de investigación. Estas escalas tienen fiabilidad y validez buena-excelente tanto en muestras estadounidenses como europeas (Bird, Canino, Rubio-Stipec y Ribera, 1987; Steinhausen, 1987; Steinhausen y Metzke, 2001).

Los pacientes también fueron sometidos a pruebas neuropsicológicas mediante la WISC-IV (Wechsler, 2005), para evaluar la CI y el CPT (Conners, 1994) para medir la atención selectiva y la atención sostenida. El CPT se ha asociado con el diagnóstico de TDAH (Sergeant, Geurts y Oosterlaan, 2002).

Tabla 3.3.

Instrumentos de evaluación psicopatológica

| Abreviaturas | Escalas de calificación | Descripción | Puntuación posible |
|--------------|--|--|--|
| DSM-IV-TR | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4 ^a edición revisada, APA (2004) | | |
| ADHD-RS-IV | Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad- Rating Scale, DuPaul et al. (1998) | 18 ítems, evaluación clínica y gravedad de los síntomas TDAH según DSM-IV | 0 - 54 |
| CPRS-48 | Conners' Parent Rating Scale, Conners et al. (1998a; b) | 48 ítems, informados por los padres, diagnóstico del TDAH | 0 - 144 |
| CTRS-39 | Conner's Teachers Rating Scale, Conners et al. (1998a; b) | 39 ítems, informados por los maestros, diagnóstico del TDAH | 0 - 117 |
| K-SADS-PL | Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime Version, Kaufman et al. (1997) | Entrevista semiestructurada. Evalúa episodios actuales y pasados de psicopatología en niños y adolescentes (6-17 años) | |
| CBCL | The Child Behaviour Checklist, Achenbach y Ruffle (2000) | 113 ítems, informado por los padres sobre problemas de conducta en el niño. Versión: 4 a 11 años 12 a 18 años | 8 subescalas Gravedad clínica T ≥ 70 |

Tabla 3.3. (continuación)

Instrumentos de evaluación cognitiva

| Abreviaturas | Escalas de calificación | Descripción | Puntuación posible |
|--------------|---|---|--|
| WISC-IV | Escala de Inteligencia de Wechsler, Wechsler (2005) | 15 test, mide la CIT y áreas específicas de la inteligencia (CV, RP, MT y VP). Test específicos del TDAH: codificación aritmética, búsqueda y retención de dígitos | Funcionamiento medio (CI = 90-100) Funcionamiento medio-bajo (CI = 80-89) Funcionamiento bajo (CI = 70-79) |
| CPT | Continuous Performance Test Conners, Conners (1994) | Número de respuestas correctas, errores de omisión, errores de comisión y tiempo de respuesta | |

Tabla 3.3. (continuación)

Instrumentos de evaluación de gravedad clínica y buena respuesta al MPH

| Abreviaturas | Escalas de calificación | Descripción | Puntuación posible |
|--------------|--|---|--------------------|
| CGI-S | Escala de Impresión Clínica Global- Gravedad, Guy (1976) | 1 único ítem de evaluación de gravedad clínica | 1 - 7 |
| CGAS | Escala de Evaluación del Funcionamiento Global para Niños, Shaffer et al. (1983) | 10 ítems, evalúa la gravedad global en niños (4-16 años). Informa de la necesidad de servicios clínicos y la eficacia del tratamiento | 1 - 100 |

Nota: TDAH, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; CIT, Capacidad Intelectual Total; CV, Comprensión Verbal; RP, Razonamiento Perceptivo; MT, Memoria de Trabajo; VP, Velocidad de Procesamiento.

3.1.5. Estudio de las variables

Variable dependiente (Buena o mala respuesta al MPH)

La buena o mala respuesta al MPH se realizó según los criterios (elegidos *a priori*) de buena respuesta al tratamiento con MPH. La CGAS ([Shaffer et al., 1983](#)) y la CGI-S ([Guy, 1976](#); [National Institute of Mental Health, 1985](#)) fueron las dos escalas utilizadas para determinar los criterios de buena respuesta dentro de la muestra.

Estudios previos han utilizado estas dos escalas para determinar el deterioro clínicamente significativo en el TDAH ([Coghill et al., 2006](#)) y para determinar la eficacia al tratamiento con MPH ([Ghuman, Aman, Lecavalier, Riddle, Gelenberg, Wright, Rice, Ghuman y Fort, 2009](#)). Ambas escalas son ampliamente utilizadas tanto en el ámbito clínico como de investigación. Estas escalas tienen fiabilidad y validez buena-excelente tanto en muestras estadounidenses como europeas ([Bird et al., 1987](#); [Steinhausen, 1987](#); [Steinhausen y Metzke, 2001](#)).

Para los fines de la presente investigación, se consideró como mejoría clínicamente significativa cuando se identificaban niveles subclínicos, es decir, puntuaciones de CGI-S ≤ 3 (*Normal, no enfermo = 1; Dudosamente enfermo = 2 y Levemente enfermo = 3*) y puntuaciones de CGAS > 70 (*„Deterioro Mínimo de Funcionamiento en casa, la escuela o con los padres“*), en la fase post-basal (después de 4 semanas de tratamiento) (véase [figura 3.2](#)).

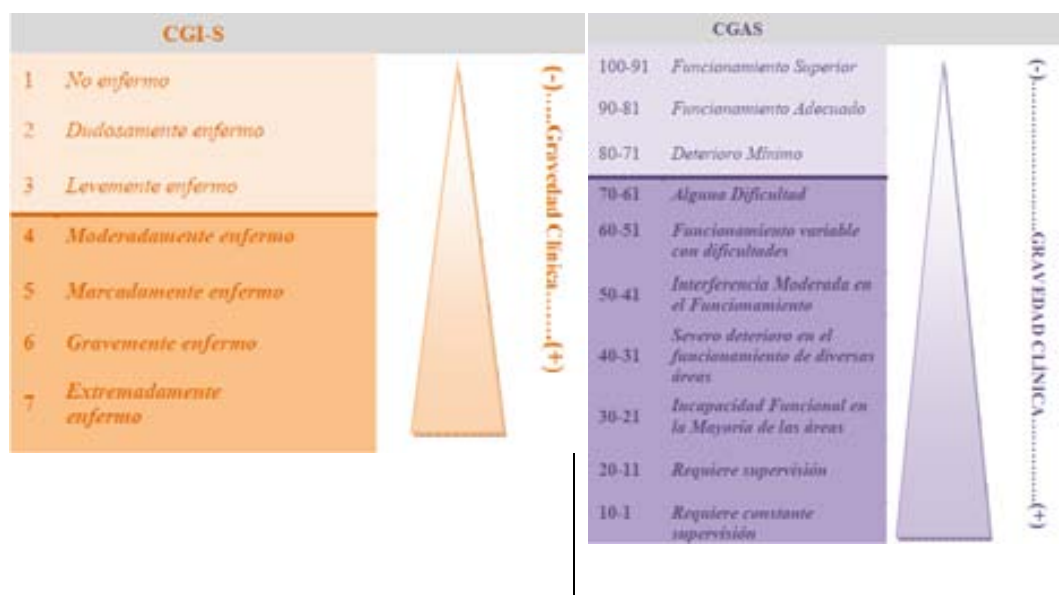


Figura 3.2. Escalas de Impresión Clínica Global–Gravedad (CGI-S) y Evaluación Clínica Global (CGAS).

(Guy, 1976; National Institute of Mental Health, 1985).

(Shaffer et al., 1983; Coghill et al., 2006; Bird et al., 1987; Steinhausen, 1987; Steinhausen y Metzke, 2001).

Nota: CGI-S, Clinical Global Impression-Severity Scale.

Nota: CGAS, Children’s Global Assessment Scale.

Para determinar empíricamente si estas medidas eran buenos indicadores de buena respuesta al tratamiento, se realizaron pruebas t en los resultados de la CGI-S y CGAS en la visita basal y a las 4 semanas del inicio del tratamiento con MPH (visita post-basal) (véase [tabla 4.3.](#)).

Para valorar la significación clínica de la repercusión del tratamiento en los resultados, se calcularon las magnitudes de los efectos mediante la d'' de Cohen. Cohen define la d'' como la diferencia entre medias M_1-M_2 , dividida por la desviación estándar, s , de cada grupo. $d'' = [M_1-M_2] / s$. Cohen argumenta que para el cálculo de la d'' se puede utilizar la desviación estándar de cualquier grupo cuando las varianzas de los dos grupos sean homogéneas. En la práctica es comúnmente utilizada la s combinada que se calcula a partir de la siguiente formulación: $d'' = [M_1-M_2] / s_{combinada}$ donde $s_{combinada} = \sqrt{[(s_1-s_2) / 2]}$; cuando las dos desviaciones estándar son similares, este cálculo no difiere mucho de

la media simple de las dos varianzas (Cohen, 1988). Para las variables que mostraron ser significativas, CGI-S y CGAS, se compararon los resultados de la visita basal y la visita post-basal (a las 4 semanas de tratamiento), teniendo en cuenta los valores de referencia según Cohen: $d'' = 0,15-0,40$ (efecto pequeño), $d'' = 0,40-0,75$ (efecto moderado) y $d'' \geq 0,75$ (efecto grande) (Cohen, 1988). Constatando que los cambios en la CGI-S y CGAS después de 4 semanas de tratamiento con MPH fueron significativos, pudiéndolos considerar como indicadores de buena respuesta al MPH.

Estas medidas fueron buenas, el grupo de buena respuesta clínica mostró disminuciones significativas en la CGI-S con una $p < 0,001$ y un aumento significativo en las puntuaciones de la CGAS con una $p < 0,001$ después de 4 semanas de iniciar el tratamiento con MPH.

En los análisis se utilizó el criterio de “buen respondedor”, cuando los sujetos recibieron una puntuación de 1, 2 o 3 en la escala CGI-S y puntuaciones por encima de 70 en la escala CGAS (véase figura 3.2.).

Variables independientes

(dificultades emocionales y conductuales, variables cognitivas y socio-demográficas)

Para identificar las **dificultades emocionales y conductuales**, se utilizó la escala CBCL para niños de entre 4 y 11 años y la CBCL para niños de 12 a 18 años Achenbach (1991), para obtener los informes estandarizados de los padres sobre los problemas de comportamiento de los niños. Se evaluaron un total de 113 ítems, basados en lo ocurrido los 6 meses previos, mediante una escala de tres puntos (0 = no cierto, 1 = a veces cierto, 2 = muy cierto). Anteriormente se ha demostrado la fiabilidad y la validación de la traducción española (http://www.ued.uab.cat/pub/Baremos_espanol). La CBCL fue completada por los padres en la valoración basal. En los análisis se utilizaron las puntuaciones de las 8 subescalas: introversión, quejas somáticas, ansiedad/depresión, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta delictiva y conducta agresiva. Además permite el examen de dos

grandes grupos de síndromes, los problemas de internalización (introversión, quejas somáticas, ansiedad/depresión) y problemas de externalización (problemas sociales, conducta delictiva y comportamiento agresivo). Las calificaciones se convierten en puntuaciones T, para cumplir criterios de gravedad, se considera puntuaciones clínicas, $T \geq 70$ (> percentil 95) ajustada por edad y género (Achenbach, 1991; Ivanova, Dobrea, Dopfner, Erol, Fombonne, Fonseca y Chen, 2007).

Para identificar específicamente los problemas emocionales, se utilizó el *CBCL-AAA*, descrito un perfil específico del CBCL que identifica el fenotipo de Disregulación Emocional Severa asociado al TDAH. Este perfil se caracteriza por valores extremos simultáneos en las subescalas Ansioso/depresivo, problemas de Atención y comportamiento Agresivo (perfil AAA) del CBCL (Althoff et al., 2010; Holtmann et al., 2011). Es decir, los pacientes que alcanzan una puntuación clínica ($T \geq 70$) en las tres subescalas: problemas de Atención, comportamiento Agresivo y Ansiedad/depresión o la suma es ≥ 210 (2DS), son considerados como *CBCL-DP-Severo* (Perfil de Disregulación Severa). Cuando la suma total del perfil AAA es ≥ 180 y < 210 (1DS), se denomina perfil *CBCL-DESR* (Déficit de Regulación Emocional). Estos dos perfiles del CBCL pueden discriminar los niveles del déficit de regulación emocional en los niños con TDAH (Biederman et al., 2012; 2012; Spencer et al., 2011). Por este motivo, en este estudio analizamos el perfil AAA del CBCL según la respuesta farmacológica al MPH.

Otra escala utilizada para detectar dificultades emocionales y conductuales, fue el cuestionario de Conners, instrumento muy utilizado para evaluar el TDAH. Consiste en un listado de síntomas que se responden con un formato de escala tipo Likert con 4 opciones de respuesta: 3 = siempre, 2 = a veces, 1 = rara vez y 0 = nunca. En este estudio se utilizaron el *Conners" Parent Rating Scale (CPRS-48)* y *Conners" Teachers Rating Scale (CTRS-39)*.

En la versión padres de la CPRS-48 se evalúan los siguientes factores: *problemas de conducta, problemas de aprendizaje, somatizaciones, impulsividad-hiperactividad y ansiedad*. En la versión maestros CTRS-39 se evalúan la *hiperactividad, los problemas de conducta, la emocionabilidad, la ansiedad/pasividad y las conductas antisociales*.

Para identificar los problemas emocionales, específicamente, la labilidad emocional, se utilizaron medidas como las descritas en el estudio de Childress, Arnold, Adeyi, Dirks,

Babcock, Scheckner, Lasser y Lopez (2014) a través de los ítems de labilidad emocional: „llora con facilidad“, „malhumorado y resentido“ y „cambios de humor rápidos“; definida como tener al menos un síntoma con una puntuación ≥ 2 , considerado como „a veces“ o „siempre“. Estos ítems hacen referencia a los cambios de humor impredecibles, a las rabietas, al llanto y a la baja tolerancia a la frustración siendo un indicador de medida adecuado de irritabilidad en los niños con TDAH (Aebi, Muller, Asherson, Banaschewski, Buitelaar, Ebstein, Eisenberg, Gill, Manor, Miranda, Oades, Roeyers, Rothenberger, Sergeant, Sonuga-Barke, Thompson, Taylor, Faraone y Steinhausen, 2010). En el estudio se utilizan estos ítems por obtener un poder discriminativo sobre la labilidad emocional, además de los síntomas típicos del TDAH (Westerlund, Ek, Holmerg, Naswall y Fernell, 2009; Sobanski et al., 2010). Además se pueden detectar los factores de impulsividad y los de disregulación emocional especialmente en la dimensión impulsividad/hiperactividad (Barkley, 2010).

Las **variables cognitivas** se evaluaron con las escalas neuropsicológicas WISC-IV (Wechsler, 2005) que se utilizó para evaluar la CI y las funciones ejecutivas. También se utilizó el CPT (Conners, 1994) para medir la atención selectiva y la atención sostenida. El WISC-IV mide la Capacidad Intelectual Total del niño (CIT) y su funcionamiento en diferentes áreas específicas de la inteligencia, como la comprensión verbal, el razonamiento perceptivo, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento. Esta escala está compuesta por 15 test, de los cuales 10 se consideran principales (cubos, semejanzas, dígitos, conceptos, claves, vocabulario, letras y números, matrices, comprensión y búsqueda de símbolos) y 5 optativos (figuras incompletas, animales, información, aritmética y adivinanzas).

Las variables del WISC-IV más relacionadas con el TDAH son la codificación aritmética, búsqueda de dígitos y las sección de retención de dígitos de la WISC-IV (Mayes y Calhoun, 2006). Algunos estudios han descrito diferentes niveles de rendimiento cognitivo general, nivel de funcionamiento medio (CI = 90-100), nivel de funcionamiento medio-bajo (CI = 80-89) y nivel de bajo funcionamiento (CI = 70-79) en niños con TDAH (Wechsler, 2005; Thaler, Bello y Etcoff, 2013). El CPT es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la atención sostenida y en menor medida la impulsividad. Esta prueba consiste en presentar de manera aleatoria letras del abecedario de una en una y en donde el participante tiene que apretar un botón cada vez

que ve una letra excepto cuando aparece la X. Con la aplicación de esta prueba obtenemos la puntuación de diferentes medidas: 1) Número de respuestas correctas; 2) Número de errores de omisión, que señalan el número de errores cometidos al no haber indicado el estímulo que había que señalar, en este caso la X. Esta medida nos informa sobre la pérdida de atención del paciente; 3) Número de errores de comisión, que indican el número de errores cometidos al haber dado una respuesta ante un estímulo que no había que señalar, en este caso cuando el paciente pulsa el botón al ver la X. Esta medida nos informa sobre la dificultad para inhibir la respuesta motora; 4) Tiempo de reacción: promedio del tiempo que tarda el paciente en dar una respuesta; 5) Variabilidad del tiempo de respuestas del sujeto a lo largo de la tarea, nos informa sobre la fluctuación atencional; 6) Respuestas anticipatorias, hacen referencia a cuando el sujeto da una respuesta antes de que aparezca el estímulo; 7) Número de respuestas múltiples, indica que el paciente ha dado más de una respuesta ante un estímulo; 8) Errores estándar, nos informa sobre la pérdida de atención a la hora de mantener la rapidez en las respuestas y 9) Índice general, hace una valoración global de diferentes datos y nos informa si el paciente presenta dificultades de atención. Para el presente estudio, se utilizó una versión del CPT que únicamente ha proporcionado información sobre las siguientes medias: número de respuestas correctas, número de errores de omisión, número de errores de comisión, tiempo de reacción cuando el niño ha dado una respuesta correcta y el tiempo de reacción cuando el niño ha dado una respuesta errónea (Piper, 2012).

Las **variables sociodemográficas** que se tuvieron en cuenta fueron edad, género, escolarización, padres separados, condición de adopción, inmigrantes y estar vinculados con DGAIA (institucionalizados).

3.2. Análisis

Para llevar a cabo este trabajo se empleó un estudio de cohortes longitudinal prospectivo. Se consideró como variable dependiente o de resultado, la respuesta al fármaco (buena o mala respuesta al MPH) y como variables independientes o de exposición, se consideraron las variables sociodemográficas, cognitivas y psicopatológicas. En las variables psicopatológicas, para evaluar las dificultades emocionales y conductuales se tuvieron en cuenta las puntuaciones en las escalas clínicas del CBCL-padres y el cuestionario de Conners para padres y para la evaluación cognitiva se utilizaron las escalas neuropsicológicas WISC-IV y el test CPT.

Se tuvo en cuenta que la prueba t de Student supone que la distribución muestral de las diferencias entre las dos medias sigue una ley normal y también que las dos poblaciones tienen igual varianza. Al tener un tamaño muestral superior a 30 sujetos, se asumió normalidad en la mayoría de las variables. Se realizó el test de Levene para analizar la homogeneidad de varianzas, donde resultó significativo, por lo tanto, no se asumieron varianzas iguales.

Los datos sociodemográficos, cognitivos y psicopatológicos se analizaron con el programa estadístico [SPSS-16.0](#).

Para determinar si la diferencia entre el grupo de buena y mala respuesta era significativa y extraer las variables predictoras, en primer lugar se analizaron las características basales y las diferencias de resultados entre los dos grupos (buena y mala respuesta) con pruebas t de Student para dos muestras o con pruebas de chi-cuadrado.

Las diferencias entre grupos en cuanto a las variables sociodemográficas y de estudio, se evaluaron con pruebas t de Student para variables continuas y χ^2 para variables categóricas. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$. Para establecer la magnitud del efecto, calculamos la d'' de Cohen (diferencia normalizada de las medias) para las variables continuas y las *odds ratio* (asociación entre variables) para las variables categoriales.

Los resultados basados en las puntuaciones continuas de la CPRS-48 se presentan en la [tabla 4.7](#). Los resultados basados en las puntuaciones de CPRS-48 categorizadas, se presentan en la [tabla 4.8](#). Las calificaciones se convierten en puntuaciones T, para

cumplir criterios de gravedad, se consideran puntuaciones clínicas $T \geq 70$ (> percentil 95) ajustada por edad y género (Conners, 1994).

Con el fin de estudiar si la labilidad emocional estaba asociada a la buena o mala respuesta al MPH, se analizaron los síntomas de *labilidad emocional* de la CPRS-48 (*„llora con facilidad“*-ítem 7; *„malhumorado y resentido“*-ítem 21; *„cambios de humor rápidos“*-ítem 33), (los ítems son etiquetados por el sistema de numeración de la CPRS-48). Los resultados del análisis de la labilidad emocional en función de la respuesta al metilfenidato, se presentan en la [tabla 4.9](#). Para determinar si los síntomas graves de labilidad emocional discriminaban la respuesta al MPH se analizaron los ítems seleccionados con un punto de corte ≥ 2 (Conners et al., 1998a; b). Del mismo modo, para identificar los sujetos con síntomas de labilidad emocional más grave, es decir, aquellos niños con presencia simultánea y grave de los tres síntomas, se consideró la suma de los ítems seleccionados con un punto de corte ≥ 6 (Childress et al., 2014). A través de χ^2 , se calculó el porcentaje de niños distribuidos en cada grupo (véase [tabla 4.10](#)).

Los resultados basados en las puntuaciones continuas de la CBCL se presentan en la [tabla 4.11](#). Los resultados basados en las puntuaciones de CBCL dicotomizadas, se presentan en la [tabla 4.12](#). Se utilizó una puntuación T de corte para cumplir criterios de gravedad, considerándose puntuaciones clínicas, $T \geq 70$ (> percentil 95) ajustada por edad y género (Achenbach, 1991).

En segundo lugar, para investigar los efectos de las variables predictoras sobre la buena o mala respuesta, todas las variables de valoración, se analizaron con el empleo de regresiones multivariantes logísticas y lineales. Los resultados de las regresiones lineales, basadas en las puntuaciones de la CBCL-AAA y Disregulación Emocional Severa, se presentan en la [tabla 4.13](#) y [4.14](#) respectivamente.

Para estudiar las variables asociadas a la mala respuesta al MPH se realizó una regresión logística multivariante que incluía las covariables con una significación estadística igual o inferior a 0,20 y se realizó un análisis paso a paso con un criterio de extracción de $p \geq 0,20$. Las covariables que permanecieron en el modelo final fueron edad, género, CIT, dosis de MPH, adopción, inmigración y DGAIA. A pesar de ello, las variables adopción, inmigración y DGAIA mostraron inconsistencia en los diferentes modelos, en algunos mostraban significancia estadística y en otros no. De este modo, todos los

análisis de regresión logística multivariada, se ajustaron respecto a los factores que podrían asociarse a buena o mala respuesta. Se introdujeron la edad, género, CIT y dosis de MPH, como covariables, para asegurar que toda posible asociación fuera específica para los problemas emocionales y la respuesta farmacológica y no fueran un reflejo del sesgo negativo entre estas variables y la mala respuesta al metilfenidato.

Para la comparación de predictores de respuesta al metilfenidato, se utilizó una regresión logística, tomando como variables predictivas la Disregulación Emocional Severa y la labilidad emocional grave (véase [figura 4.2.](#) y [4.3.](#)).

4. RESULTADOS

4.1. Datos sociodemográficos

El grupo de sujetos con TDAH se evaluó desde el punto de vista sociodemográfico.

En la [tabla 4.1.](#) se detalla la descripción de la muestra.

Tabla 4.1.

Características sociodemográficas de la muestra (n = 77)

| <i>Variable</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>(%)</i> |
|------------------------|-------------------|------------|
| Edad (5-14 años) | 8,78 (2,30) | |
| Género ♂ | | 76,6 |
| Escolarización, sí | | 100 |
| Padres separados, sí | | 18,2 |
| Adoptados, sí | | 9,1 |
| Inmigrantes, sí | | 19,5 |
| Intervención DGAIA, sí | | 2,6 |

Nota: DE, Desviación Estándar; DGAIA: Dirección General de Atención a la Infancia y Adolescencia.

4.2. Características basales en función de la respuesta al MPH

4.2.1. Distribución de los pacientes

El criterio de “buen respondedor” se definió *a priori*, siendo los sujetos que recibieron una puntuación de 1, 2 o 3 en la escala CGI-S y puntuaciones por encima de 70 en la escala CGAS (véase [figura 3.2.](#)).

De este modo, fueron reconocidos como buenos respondedores el 67,5% de los sujetos (52/77) constituyendo el grupo “TDAH con buena respuesta al MPH”. El 32,5% de los sujetos restantes (25/77) no obtuvo criterios de buena respuesta, formando el grupo “TDAH con mala respuesta al MPH”, con un rango de dosis diaria que oscilaba entre 0,3-1,5 mg/kg (véase [tabla 4.2.](#)).

Tabla 4.2.

Porcentaje de niños con mejoría clínicamente significativa según escalas CGI-S y CGAS, (n = 77)

| <i>Variable</i> | <i>n (%)</i> | Mejoría clínicamente significativa |
|--|--------------|------------------------------------|
| Impresión Clínica Global (CGI-S \leq 3) | 64 (83,1) | |
| Evaluación Clínica Global (CGAS > 70) | 53 (68,8) | |
| Impresión Clínica y Evaluación Clínica Global (CGI-S \leq 3 + CGAS > 70) | 52 (67,5) | |

Nota: CGI-S, Clinical Global Impression-Severity Scale; CGAS, Children’s Global Assessment Scale.

Determinación empírica de la validez de los criterios (elegidos a priori) como buenos indicadores de buena respuesta al tratamiento

Para determinar empíricamente si estas medidas eran buenos indicadores de buena respuesta al tratamiento, se realizaron pruebas t en los resultados de la CGI-S y CGAS en la visita basal y a las 4 semanas del inicio del tratamiento con MPH (visita post-basal) y para establecer la magnitud del efecto, calculamos la d'' de Cohen (véase [tabla 4.3.](#)).

Tabla 4.3.

Impresión Clínica y Evaluación Clínica Global en la visita basal y post-basal en función de la respuesta al MPH (n = 77)

| | Visita Basal | Visita Post-Basal (4 sem) | | |
|--|--------------------------|---------------------------|------------------|---|
| <i>Impresión Clínica Global (CGI-S)</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>p*</i> | <i>Tamaño del efecto de Cohen (d')</i> |
| Buena respuesta | 4,42 (0,7) | 2,03 (0,7) | <0,001 | 3,414 |
| Mala respuesta | 5,20 (0,8) | 5,20 (0,9) | 1,000 | 0 |
| Total | 4,54 (0,8) | 2,49 (1,3) | <0,001 | 1,899 |
| <i>Evaluación Clínica Global (CGAS)</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>p*</i> | <i>Tamaño del efecto de Cohen (d')</i> |
| Buena respuesta | 50,3 (6,0) | 74,1 (9,0) | <0,001 | - 3,111 |
| Mala respuesta | 47,0 (8,0) | 44,0 (14,0) | 0,279 | 0,263 |
| Total | 49,9 (6,0) | 69,7 (14,0) | <0,001 | - 1,838 |

***Prueba t para dos muestras apareadas para variables cuantitativas.**

Nota: DE, Desviación Estándar; p , valor de la significación; CGI-S, Clinical Global Impression-Severity Scale; CGAS, Children's Global Assessment Scale.

Los resultados mostraron significación clínica, el grupo de buena respuesta clínica mostró disminuciones significativas en la CGI-S con una $p < 0,001$, con un tamaño del efecto de Cohen grande ($d'' = 3,414$) y un aumento significativo en las puntuaciones de la CGAS con una $p < 0,001$ después de 4 semanas de iniciar el tratamiento con MPH, mostrando un tamaño de efecto de Cohen grande ($d'' = - 3,111$). Para el cálculo del tamaño del efecto de Cohen (véase [punto 3.1.5.](#)).

Constatando que los cambios en la CGI-S y CGAS después de 4 semanas de tratamiento con MPH fueron significativos, pudiéndolos considerar como indicadores de buena respuesta al MPH.

4.2.2. Dosificación del MPH

En la semana 4, la dosis media diaria de MPH ajustada por peso en todos los sujetos fue de $0,78 \pm 0,26$ mg/kg con un rango de dosis entre 0,3-1,5 mg/kg. A pesar de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupo de buena y mala respuesta, se detectó un tamaño moderado del efecto de Cohen (0,308) y una dosis media inferior para el grupo de mala respuesta en comparación al grupo de buena respuesta (0,73 mg/kg) (véase [tabla 4.4.](#)).

Tabla 4.4.

Dosificación del MPH según la respuesta farmacológica (n = 77)

| | Buena Respuesta (n = 52) | Mala Respuesta (n = 25) | | |
|-----------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------|
| <i>Variable</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>p*</i> | <i>Cohen's d'</i> |
| MPH | 0,81 (0,26) | 0,73 (0,26) | 0,10 | 0,308 |
| Dosis mg/kg | | | | |

* **Prueba t para dos muestras independientes para variables cuantitativas.**

Nota: DE, Desviación Estándar; *p*, valor de la significación; MPH, Metilfenidato de liberación prolongada.

4.2.3. Características sociodemográficas

Las características sociodemográficas del grupo de buena respuesta (n = 52) y mala respuesta (n = 25) se muestran en la [tabla 4.5.](#) Hubo diferencias significativas para la edad, entre el grupo de buena respuesta y mala respuesta, siendo menor la edad media en el grupo de mala respuesta (7,76 años), mostrando un tamaño del efecto de Cohen de 0,739 próximo a un efecto grande (0,8) en esta escala. También hubo diferencias significativas para la presencia de DGAIA, siendo que todos los niños con intervención de DGAIA, estuvieron en el grupo de mala respuesta. No hubo diferencias significativas

entre el grupo de buena respuesta y mala respuesta para el género, escolarización de los niños, niños con padres separados, niños adoptados e inmigrantes (véase [tabla 4.5.](#)).

Tabla 4.5.

Características sociodemográficas en visita basal según la respuesta al MPH (n = 77)

| <i>Variable</i> | Buena Respuesta (n = 52) | | Mala Respuesta (n = 25) | | <i>p</i> * | <i>Cohen's d'</i> |
|------------------------|-----------------------------|------|----------------------------|------|------------|-------------------|
| | <i>Media (DE)</i> | (%) | <i>Media (DE)</i> | (%) | | |
| Edad | 9,27 (2,46) | - | 7,76 (1,51) | - | <0,01 | 0,739 |
| Género ♂ | | 76,9 | | 76,0 | 0,93 | - |
| Escolarización sí, | | 100 | | 100 | - | - |
| Padres separados, sí | | 15,4 | | 24,0 | 0,36 | - |
| Adoptados, sí | | 5,8 | | 16,0 | 0,14 | - |
| Inmigrantes, sí | | 15,4 | | 28,0 | 0,19 | - |
| Intervención DGAIA, sí | | 0 | | 8,0 | 0,04 | - |

* Prueba t para dos muestras independientes para variables cuantitativas y prueba de χ^2 para las variables cualitativas.

Nota: DE, Desviación Estándar; *p*, valor de la significación; DGAIA, Dirección General de Atención a la Infancia y Adolescencia.

4.2.4. Características cognitivas

Las características cognitivas del grupo de buena respuesta (n = 52) y mala respuesta (n = 25) se muestran en la [tabla 4.6.](#) No hubo diferencias significativas entre ambos grupos para los resultados de las variables del CPT ni para las variables del WISC-IV. No obstante para la variable CIT basal, se observó un tamaño moderado del efecto de Cohen (0,522).

Tabla 4.6.

Características cognitivas en visita basal según la respuesta al MPH (n = 77)

| | Buena Respuesta (n = 52) | Mala Respuesta (n = 25) | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------|
| <i>Variable</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>p*</i> | <i>Cohen's d'</i> |
| Continuous Performance Test (CPT) | | | | |
| Respuestas correctas | 287,31 (16,5) | 281,50 (16,4) | 0,343 | 0,353 |
| Errores de omisión | 14,72 (14,1) | 20,40 (19,3) | 0,327 | - 0,336 |
| Errores de comisión | 21,83 (7,4) | 21,90 (8,8) | 0,980 | - 0,008 |
| T.R aciertos en ms | 460,28 (83,7) | 507,50 (56,0) | 0,107 | - 0,663 |
| T.R errores en ms | 454,34 (109,3) | 510,80 (166,7) | 0,228 | - 0,400 |
| Escala de Inteligencia de Wechsler (WISC-IV) | | | | |
| Comprensión Verbal | 99,94 (16,09) | 92,63 (14,25) | 0,06 | 0,481 |
| Razonamiento Perceptivo | 96,84 (15,50) | 92,46 (13,65) | 0,24 | 0,299 |
| Memoria de Trabajo | 88,71 (13,41) | 83,67 (13,82) | 0,14 | 0,370 |
| Velocidad de Procesamiento | 95,12 (12,89) | 92,79 (13,62) | 0,48 | 0,175 |
| CIT | 93,31 (13,46) | 86,96 (10,69) | 0,05 | 0,522 |

*** Prueba t para dos muestras independientes para variables cuantitativas.**

Nota: DE, Desviación Estándar; *p*, valor de la significación; T.R., Tiempo de Respuesta; ms, milisegundos; CIT, Capacidad Intelectual Total.

A pesar de no observar diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, podemos observar que para el CPT, en las variables errores de omisión y en variabilidad del tiempo de respuesta existe un tamaño del efecto de Cohen moderado. Asimismo para la WISC-IV observamos un tamaño moderado del efecto de Cohen para las variable CIT, Comprensión Verbal y Memoria de Trabajo.

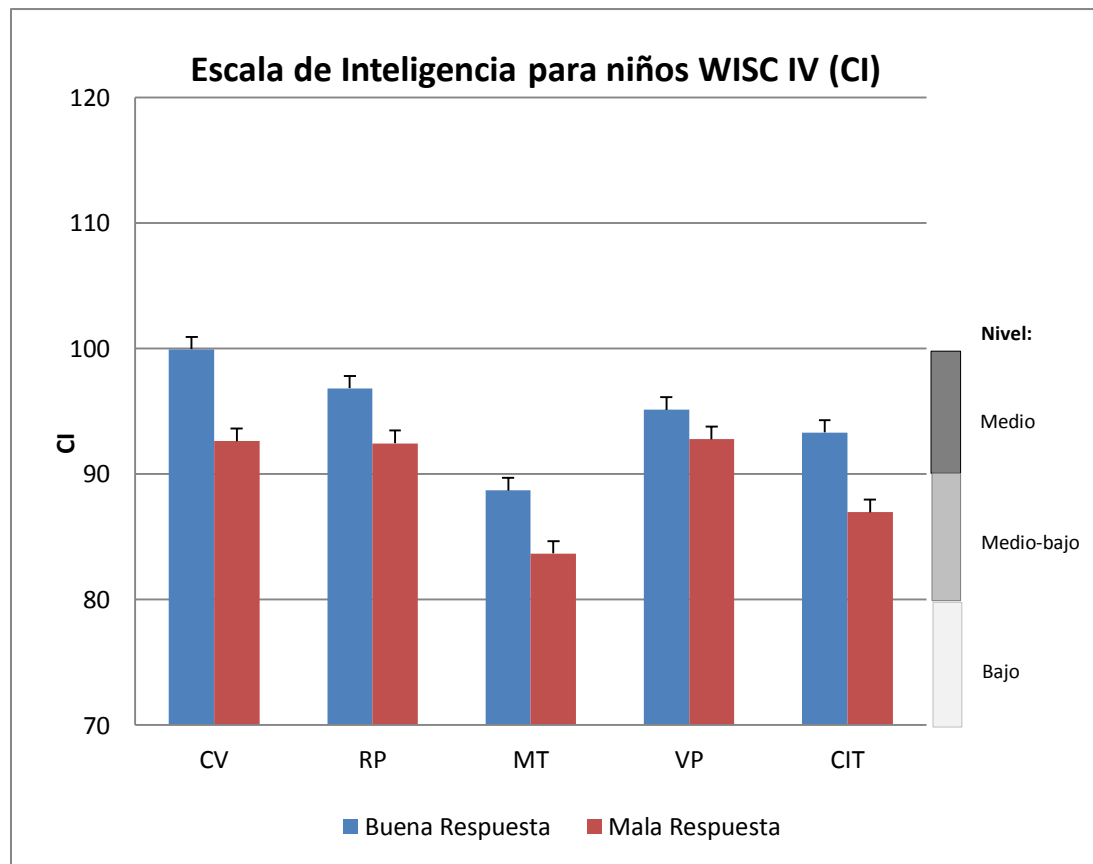


Figura 4.1. Representación gráfica del análisis t en las subescalas del WISC-IV.

Nota: CV, Compresión Verbal; RP, Razonamiento Perceptivo; MT, Memoria de Trabajo; VP, Velocidad de Procesamiento; CIT, Capacidad Intelectual Total.

Análisis t del WISC-IV: los resultados indicaron que en el grupo de niños con mala respuesta al metilfenidato presentan una tendencia a mostrar puntuaciones más bajas en todas las dimensiones: Compresión Verbal, Razonamiento Perceptivo, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento, sin mostrar diferencias significativas. En relación a la Memoria de Trabajo, las puntuaciones están en un nivel medio-bajo en ambos grupos, esta medida es la más afectada en los niños con TDAH (véase [figura 4.1.](#))

4.2.5. Características psicopatológicas

Con el objetivo de determinar si los resultados podrían explicar la asociación entre la mala respuesta al MPH con unas características clínicas determinadas, a través de un análisis univariado, examinamos la relación entre la respuesta al MPH y las variables psicopatológicas de:

- CPRS-48,
- CTRS-39 y
- CBCL.

Dominios en el Conners "Parent Rating Scale (CPRS-48)

Los padres completaron la escala de calificación CPRS-48. El cuestionario consta de 48 ítems calificados en una escala tipo Likert de cuatro puntos para la severidad de los síntomas, es decir, nunca = 0, rara vez = 1, a veces = 2 y siempre = 3.

Los 48 ítems se resumen en seis escalas: problemas de conducta, problemas de aprendizaje, somatizaciones, hiperactividad/impulsividad, ansiedad e índice de hiperactividad. Las calificaciones se convierten en puntuaciones T, para cumplir criterios de gravedad, se consideran puntuaciones clínicas en la escala, puntuaciones $T \geq 70$ (> percentil 95) ajustada por edad y género (Conners, 1994).

La [tabla 4.7](#). recoge las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones de la CPRS-48 que se administraron en la visita basal, antes de iniciar el tratamiento farmacológico con MPH.

Tabla 4.7.

Puntuaciones de los Dominios CPRS-48 en visita basal según la respuesta al MPH (n = 77)

| | Buena Respuesta (n = 52) | Mala Respuesta (n = 25) | | |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------|
| Variable | Media (DE) | Media (DE) | p* | Cohen's d' |
| Problemas de conducta | 60,45 (15,9) | 64,42 (16,40) | 0,31 | - 0,245 |
| Problemas de aprendizaje | 84,94 (11,6) | 82,88 (12,85) | 0,48 | 0,168 |
| Somatizaciones | 63,29 (16,74) | 62,37 (19,72) | 0,84 | 0,050 |
| Hiperactividad/impulsividad | 69,75 (11,45) | 71,25 (13,16) | 0,62 | - 0,121 |
| Ansiedad | 55,89 (11,68) | 60,46 (12,33) | 0,13 | - 0,380 |
| Índice de hiperactividad | 77,24 (10,92) | 78,29 (12,47) | 0,71 | - 0,089 |

*** Prueba t para dos muestras independientes para variables cuantitativas.**

Nota: DE, Desviación Estándar; p, valor de la significación.

A pesar de no observar diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las puntuaciones de la CPRS-48, observamos un tamaño del efecto de Cohen para el dominio de ansiedad moderado (-0,380) y sensiblemente mayor al del resto de ítems, esto nos llevó a analizar más en profundidad este dominio.

Dominio “Ansiedad” en la CPRS-48

Para determinar si los síntomas graves de ansiedad discriminaban las respuesta al MPH se estableció un punto de corte sobre las puntuaciones clínicas ($T \geq 70$) definido por [Conners \(1994\)](#), es decir se analizaron los sujetos que presentaban dificultades graves de ansiedad. A través de χ^2 , se calculó el porcentaje de niños distribuidos en cada grupo (véase [tabla 4.8.](#)).

Tabla 4.8..

Porcentaje de pacientes con el dominio Ansiedad de la CPRS-48 en visita basal según la respuesta al MPH (n = 77)

| | Buena Respuesta (n = 52) | Mala Respuesta (n = 25) | |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|
| <i>Variable</i> | <i>(%)</i> | <i>(%)</i> | <i>p*</i> |
| Ansiedad, T \geq 70 | (8,2) | (20,8) | 0,12 |

*** Prueba de χ^2 para las variables cualitativas.**

Nota: p, valor de la significación.

Los resultados no mostraron diferencias significativas para esta variable.

Síntomas de labilidad emocional en la CPRS-48

Con el fin de estudiar si la labilidad emocional estaba asociada a la buena o mala respuesta al MPH, se analizaron las variables de *labilidad emocional* de la CPRS-48.

ítem 7. *„llora con facilidad“*

ítem 21. *„malhumorado y resentido“*

ítem 33. *„cambios de humor rápidos“*

Los ítems son etiquetados por el sistema de numeración de la CPRS-48.

Para discriminar mejor la variable labilidad emocional, se analizó la presencia simultánea de los tres síntomas (suma de los tres ítems 7, 21 y 33), descrita como labilidad emocional.

Tabla 4.9.

Puntuaciones medias de los síntomas de labilidad emocional de la CPRS-48 en visita basal según la respuesta al MPH (n = 77)

| | Buena Respuesta (n = 52) | Mala Respuesta (n = 25) | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------|
| <i>Variable</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>p*</i> | <i>Cohen's d'</i> |
| Ítem 7: "llora con facilidad" | 1,10 (1,02) | 1,58 (0,88) | 0,05 | - 0,503 |
| Ítem 21: "malhumorado y resentido" | 0,75 (0,78) | 1,08 (1,10) | 0,15 | - 0,346 |
| Ítem 33: "cambios de humor rápidos" | 1,02 (0,85) | 1,42 (1,14) | 0,10 | - 0,397 |
| labilidad emocional (ítem7+21+33) | 2,88 (1,80) | 4,08 (2,57) | 0,02 | -0,540 |

* **Prueba t para dos muestras independientes para variables cuantitativas.**

Nota: DE, Desviación Estándar; *p*, valor de la significación.

La [tabla 4.9.](#) muestra los resultados de las variables labilidad emocional del *Conners* "Parent Rating Scale-48 (CPRS-48). El grupo de mala respuesta al MPH obtuvo puntuaciones más elevadas en todas las variables, siendo la diferencia estadísticamente significativa para la variable síntomas de labilidad emocional, con una $p = 0,02$ y con un tamaño del efecto de Cohen moderado (-0,540). Para las variables "llora con facilidad" = ítem 7, "malhumorado y resentido" = ítem 21 y "cambios de humor rápidos" = ítem 33, aunque no mostraron diferencias significativas, se observó una tendencia al alza en el grupo de mala respuesta respecto al grupo de buena respuesta, así como tamaños moderados del efecto de Cohen.

Para determinar si los síntomas graves de labilidad emocional discriminaban la respuesta al MPH se estableció un punto de corte (≥ 2) en las respuesta a los ítems 7, 21 y 33 (Conners et al., 1998a; b). Del mismo modo para identificar los sujetos con síntomas de labilidad emocional más grave, es decir, aquellos niños con presencia simultánea y grave de los tres síntomas, se consideró la suma de las respuestas a los ítems 7, 21 y 33, con un punto de corte ≥ 6 . A través de χ^2 , se calculó el porcentaje de niños distribuidos en cada grupo (véase [tabla 4.10.](#))

Tabla 4.10.

Porcentaje de pacientes con síntomas graves de labilidad emocional en la CPRS en visita basal según la respuesta al MPH ($n = 77$)

| | Buena Respuesta ($n = 52$) | Mala Respuesta ($n = 25$) | |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| <i>Variable</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>p*</i> |
| ítem 7, „llora con facilidad“; ≥ 2 | 19 (36,5) | 15 (60,0) | 0,08 |
| ítem 21 „malhumorado y resentido“; ≥ 2 | 8 (15,4) | 9 (36,0) | 0,04 |
| ítem 33 „cambios de humor rápidos“; ≥ 2 | 15 (28,8) | 10 (40,0) | 0,26 |
| labilidad emocional grave (ítem 7+21+33) ≥ 6 | 6 (11,5) | 8 (32,0) | 0,03 |

* Prueba de χ^2 para las variables cualitativas.

Nota: p , valor de la significación.

La [tabla 4.10](#) muestra el porcentaje de pacientes con criterios clínicos de labilidad emocional de la CPRS-48 según la buena o mala respuesta al metilfenidato cuando en punto de corte para cada ítem es ≥ 2 .

El grupo de niños con mala respuesta al MPH tuvo mayor afectación en todos los síntomas de labilidad emocional, siendo significativo el ítem „malhumorado y resentido“ = ítem 21 ($p = 0,04$) y la labilidad emocional grave (7+21+33) con una ($p = 0,03$).

Dominios en el Connors “Teachers Rating Scale (CTRS-39)

En relación al cuestionario administrado a los profesores, CTRS-39, no se recibieron todos los cuestionarios, solo se recuperaron un total de 59 cuestionarios. De éstos, 37 cuestionarios fueron de niños con buena respuesta al MPH y sólo 22 cuestionarios fueron niños con mala respuesta. Debido a la pérdida importante de cuestionarios no pudimos analizar estos resultados.

Dominios en el Child Behaviour Checklist (CBCL)

La [tabla 4.11](#). recoge las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones de los dominios del CBCL que se administró antes de iniciar el tratamiento farmacológico con MPH.

Tabla 4.11.

Dominios del CBCL en visita basal según la respuesta al MPH (n = 77)

| | Buena Respuesta (n = 52) | Mala Respuesta (n = 25) | | |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------|
| <i>Variable</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>Media (DE)</i> | <i>p*</i> | <i>Cohen's d'</i> |
| I-Introversión | 59,26 (6,99) | 60,75 (8,32) | 0,42 | - 0,193 |
| II-Quejas somáticas | 59,34 (8,43) | 57,54 (9,19) | 0,41 | 0,204 |
| III-Ansiedad/depresión | 59,58 (7,17) | 64,75 (8,36) | <0,01 | - 0,663 |
| IV-Problemas sociales | 63,76 (10,87) | 66,96 (9,81) | 0,23 | - 0,309 |
| V-Problemas pensamiento | 59,14 (7,18) | 59,29 (10,16) | 0,94 | - 0,017 |
| VI-Problemas atención | 73,22 (9,57) | 73,29 (9,31) | 0,98 | - 0,007 |
| VII-Conducta delincuente | 61,46 (8,01) | 63,83 (8,86) | 0,25 | - 0,280 |
| VIII-Conducta agresiva | 62,12 (10,33) | 67,33 (12,36) | 0,06 | - 0,457 |
| Internalizante | 60,92 (8,81) | 64,38 (8,46) | 0,11 | - 0,400 |
| Externalizante | 60,60 (11,06) | 65,83 (9,49) | 0,05 | - 0,507 |
| Total | 65,41 (8,31) | 69,12 (7,18) | 0,06 | - 0,477 |
| <i>CBCL-AAA</i> | 194,92 (21,96) | 205,37 (23,32) | 0,06 | - 0,461 |

*** Prueba t para dos muestras independientes para variables cuantitativas.**

Nota: DE, Desviación Estándar; *p*, valor de la significación; CBCL, The Child Behavior Checklist; AAA, Aggression/Anxiety-Depression/Attention.

Tal y como muestra la [tabla 4.11.](#), los niños con mala respuesta al MPH obtuvieron puntuaciones más altas en el dominio de *CBCL-ansiedad/depresión* con una significación estadística de $p < 0,01$. En cuanto a los dominios de conducta agresiva, problemas de externalización y problemas totales, así como para la variable DESR-CBCL-AAA, aunque no mostraron diferencias significativas entre grupos, el grupo de niños con mala respuesta mostró una tendencia al alza en las puntuaciones en comparación con el grupo de buena respuesta.

Dominios en el CBCL con mayor diferencia entre grupos

Con el objetivo de examinar las posibles variables predictoras, reanalizamos el análisis teniendo en cuenta los dominios con mayor diferencia entre los grupos de buena y mala respuesta. Se incluyeron los dominios de *Ansiedad*, *Atención*, *Agresividad*, *Externalización* y *Total*. Del mismo modo, para determinar si los síntomas graves de *Ansiedad*, *Atención*, *Agresividad*, *Externalización* y *Total* discriminaban la respuestas al MPH se definió un punto de corte de $T \geq 70$, definido por [Achenbach \(1991\)](#), es decir, aquellos sujetos que presentaban dificultades graves en estos dominios.

Tabla 4.12..

Porcentaje de niños con puntuaciones clínicas ($T \geq 70$) en los dominios del CBCL en visita basal según la respuesta al MPH ($n = 77$)

| | Buena Respuesta ($n = 52$) | Mala Respuesta ($n = 25$) | |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Variable | (%) | (%) | p^* |
| Ansiedad, $T \geq 70$ | (10) | (37,5) | 0,005 |
| Atención, $T \geq 70$ | (66,7) | (70) | 0,77 |
| Agresividad, $T \geq 70$ | (16) | (37,5) | 0,04 |
| Externalización, $T \geq 70$ | (16) | (37,5) | 0,04 |
| Total, $T \geq 70$ | (32,6) | (50) | 0,15 |

*** Prueba de χ^2 para las variables cualitativas.**

Nota: p , valor de la significación.

Resultados [tabla 4.12.](#): el grupo de niños con mala respuesta al MPH, presentaba mayor afectación en los dominios de ansiedad, agresividad, externalización y total, con diferencias significativas en el dominio de ansiedad ($p = 0,005$), dominio agresividad ($p = 0,04$), dominio externalización ($p = 0,04$). En relación al dominio atención, no hubo diferencias significativas. Este resultado se podría explicar porque ambos grupos presentan déficit atencional.

Perfil DESR en el CBCL-AAA

La [tabla 4.13.](#) muestra los resultados del análisis multivariante para explorar la asociación entre la respuesta al MPH y el perfil de disregulación identificado en el CBCL-AAA. Se analizaron los 52 niños con TDAH con buena respuesta al MPH, de los cuales 11 niños (21,2%) no presentaban DESR, 29 niños (55,8%) presentaban DESR y 12 niños (23%) presentaban DESR severa.

Por otro lado se analizaron los 25 niños con TDAH con mala respuesta al MPH, de éstos, 4 niños (16%) no presentaban DESR, 9 niños (36%) presentaban DESR y 12 niños (48%) presentaban DESR severa.

Las pruebas de χ^2 de Pearson y la asociación lineal por lineal, mostraron significancia estadística para la variable AAA ($p = 0,04$ y $p = 0,02$ respectivamente), demostrando así la existencia de una clara asociación entre esta variable y la respuesta al MPH

Tabla 4.13.

Perfil DESR (CBCL-AAA) en visita basal según la respuesta al MPH (n = 77)

| | | Buena Respuesta (n = 52) | Mala Respuesta (n = 25) | | |
|-----------------|-----------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|------------|
| Variable | | n (%) | n (%) | p* | p** |
| No DESR | AAA < 180 | 11(21,2) | 4 (16,0) | | |
| DESR | AAA ≥ 180 < 210 | 29 (55,8) | 9 (36,0) | 0,04 | 0,02 |
| DESR Severa | AAA ≥ 210 | 12 (23,0) | 12(48,0) | | |

p* , χ^2 Pearson; p , Lineal por Lineal**

Nota: p, valor de la significación; DESR, Disregulación Emocional; AAA, Aggression/Anxiety-Depression/Attention.

Severidad DESR (CBCL-DP/DBP), (CBCL-AAA \geq 210)

En el siguiente paso reagrupamos la muestra con el fin de discriminar la asociación entre la respuesta al MPH y la severidad de la DESR (CBCL AAA \geq 210).

La [tabla 4.14](#) muestra los resultados donde se analizaron los 52 niños con TDAH con buena respuesta al MPH, 40 niños (77%) presentaban DESR y 12 niños (23%) presentaban DESR severa.

Al analizar los 25 niños con TDAH con mala respuesta al MPH se obtuvo que 13 niños (52%) presentaron DESR y 12 niños (48%) presentaron DESR severa.

La prueba χ^2 de Pearson mostró significancia estadística ($p = 0,04$), demostrando la existencia de una clara asociación entre variables.

Tabla 4.14.

Severidad DESR (CBCL-DP/DBP) en visita basal según la respuesta al MPH (n = 77)

| | | Buena respuesta (n = 52) | Mala Respuesta (n = 25) | |
|-----------------|----------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|
| <i>Variable</i> | | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>p*</i> |
| DESR | AAA < 210 | 40 (77,0) | 13 (52,0) | 0,04 |
| DESR Severa | AAA \geq 210 | 12 (23,0) | 12 (48,0) | |

p, χ^2 Pearson*

Nota: *p*, valor de la significación; DESR, Disregulación Emocional; AAA, Aggression/Anxiety-Depression/Attention.

4.3. Variables asociadas a mala respuesta al MPH

Con la finalidad de seleccionar las covariables del modelo de regresión, en una primera aproximación, en el modelo univariado, se incluyeron aquellas variables que clínicamente se reconocían como variables que podían estimar la respuesta al tratamiento: edad, género y dosis de MPH.

Posteriormente, para proporcionar información acerca de qué variables tenían realmente una capacidad explicativa significativa, se añadieron las variables cuya significación estadística era igual o inferior a 0,20, de esta manera se incluyeron las variables adopción, inmigración, DGAIA y CIT y se excluyeron del modelo aquellas variables cuya contribución explicativa resultaba más dudosa. Una vez introducidas las variables en el modelo multivariado, se realizó un análisis paso a paso eliminando aquellas variables cuyo nivel de significación era de $p \geq 0,20$ con la finalidad de reducir el riesgo de sobreajuste. Las covariables que permanecieron en el modelo final fueron edad, género, CIT, dosis de MPH, adopción, inmigración y DGAIA. A pesar de ello, las variables adopción, inmigración y DGAIA mostraron inconsistencia en los diferentes modelos, en algunos mostraban significancia estadística y en otros no.

El análisis multivariante permitió ajustar el modelo respecto a los factores que podrían asociarse a buena o mala respuesta. Se introdujeron las variables edad, género, CIT y dosis de MPH, como covariables, con el fin de demostrar que toda posible asociación encontrada fuera específica para los problemas emocionales y la respuesta farmacológica, de este modo se eliminaba que dicha asociación fuera un reflejo del sesgo negativo entre estas covariables y la mala respuesta al MPH. Asimismo se aseguró que la introducción de nuevas variables en el modelo reflejaría la significancia estadística libre de sesgo.

En el paso final de la regresión multivariante se tuvieron en cuenta las covariables que permanecieron en el modelo y además se añadieron por partes las variables Disregulación Emocional Severa (CBCL-AAA ≥ 210) (véase [tabla 4.15.](#)) y labilidad emocional grave (ítems 7+21+33 de la CPRS-48) (véase [tabla 4.16.](#)) con el propósito de valorar el grado de asociación de las diferentes variables introducidas en el modelo y la respuesta al MPH.

Los resultados mostraron significancia estadística en ambos casos, para las variables de Disregulación Emocional Severa, síntomas graves de labilidad emocional y para la variable edad, mostrando una fuerte asociación entre estas variables y la respuesta al MPH. Por tanto, se pudo concluir que la asociación era específica para los problemas emocionales. Estos resultados, libres de sesgo, son consistentes con las pruebas estadísticas realizadas hasta este momento. Asimismo se descartó la asociación significativa para las variables género, CIT y dosis de MPH con la respuesta al MPH.

Tabla 4.15.

Asociación entre Disregulación Emocional Severa y mala respuesta al metilfenidato

| <i>Variable</i> | <i>OR*</i> | <i>IC</i> | <i>p</i> |
|--|-------------|---------------------|--------------|
| Edad | 0,62 | (0,43-0,90) | 0,012 |
| Género ♂ | 0,36 | (0,07-1,82) | 0,22 |
| Coficiente Intelectual Total | 0,95 | (0,91-1,00) | 0,06 |
| MPH (Dosis mg/kg) | 0,072 | (0,004-1,37) | 0,08 |
| Disregulación Emocional Severa CBCL AAA ≥ 210 | 4,12 | (1,02-16,68) | 0,048 |

*** Regresión logística multivariada ajustada por edad, género, Capacidad Intelectual Total, dosis de MPH, adopción, inmigración y DGAIA.**

Nota: OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confianza; *p*, valor de la significación; MPH, Metilfenidato de liberación prolongada; CBCL-AAA, Child Behavior Checklist - Aggression/Anxiety-Depression/Attention.

A destacar el valor de OR para la variable Disregulación Emocional Severa (OR = 4,60, $p = 0,029$) que muestra una fuerte asociación entre esta variable y la respuesta al MPH, así como la significancia estadística observada para la variable edad ($p = 0,012$).

Tabla 4.16.

Asociación entre síntomas graves de labilidad emocional y mala respuesta al metilfenidato

| <i>Variable</i> | <i>OR*</i> | <i>IC</i> | <i>p</i> |
|---|-------------|---------------------|--------------|
| Edad | 0,62 | (0,43-0,90) | 0,012 |
| Género ♂ | 0,36 | (0,07-1,82) | 0,22 |
| Capacidad Intelectual Total | 0,95 | (0,91-1,00) | 0,06 |
| MPH (Dosis mg/kg) | 0,072 | (0,004-1,37) | 0,08 |
| labilidad emocional grave (ítem 7+21+33) ≥ 6 | 6,96 | (1,52-31,96) | 0,013 |

*** Regresión logística multivariada ajustada por edad, género, Capacidad Intelectual Total, dosis de MPH, adopción, inmigración y DGAIA.**

Nota: OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confianza; *p*, valor de la significación; MPH, Metilfenidato de liberación prolongada.

A destacar el valor de OR para la variable labilidad emocional grave (OR = 6,96, $p = 0,013$) que muestra una fuerte asociación entre esta variable y la respuesta al MPH, así como la significancia estadística observada para la variable edad ($p = 0,012$).

4.3.1. Asociación entre los dominios del CBCL y mala respuesta al MPH

Para estudiar en profundidad los diferentes dominios del CBCL, considerados a priori como posibles predictores, se estudiaron las subescalas de Ansiedad, Agresividad, Externalización y Problemas Totales con puntuaciones clínicas ($T \geq 70$) de la CBCL y el perfil CBCL AAA ≥ 210 . Indicaron que los problemas de ansiedad (OR = 6,36, $p = 0,016$), los problemas de agresividad (OR = 5,50, $p = 0,024$), los problemas de externalización (OR = 5,50, $p = 0,024$), los problemas totales (OR = 3,96, $p = 0,046$) y la DESR severa (OR = 4,12, $p = 0,048$) presentaban una asociación con la mala respuesta al MPH (véase [figura 4.2.](#)).

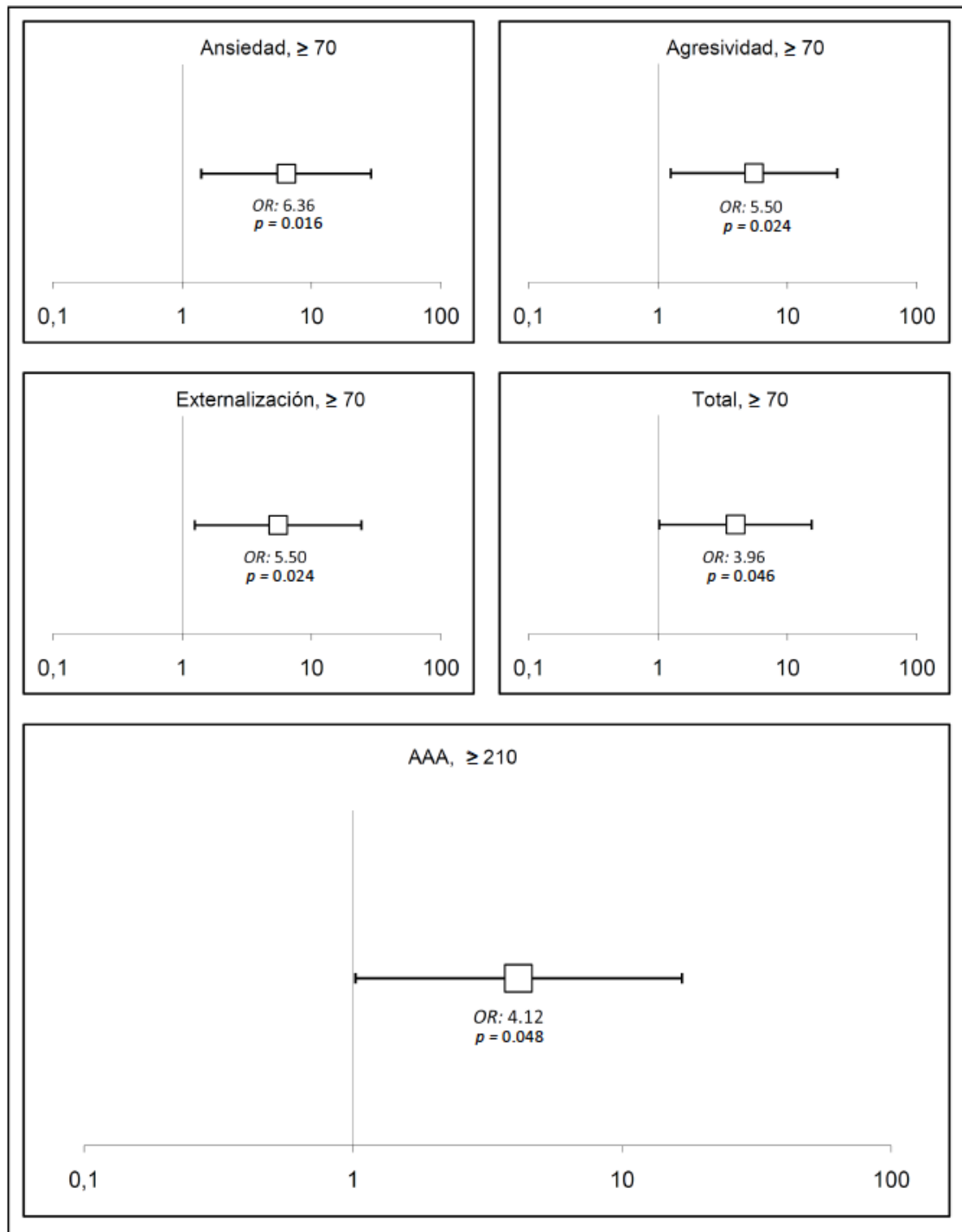


Figura 4.2. Representación gráfica de los Odds Ratio CBCL, en escala logarítmica, de las variables: Ansiedad, Agresividad, Externalización, Total y CBCL AAA ≥ 210 . Modelo multivariado ajustado por edad, género, Capacidad Intelectual Total, dosis de MPH, adopción, inmigración y DGAIA.

4.3.2. Asociación entre labilidad emocional en la CPRS-48 y mala respuesta al MPH

Para estudiar en profundidad la asociación entre labilidad emocional total de la CPRS-48 y la respuesta al MPH, se observaron las puntuaciones de OR para los ítems *llora con facilidad*, *malhumorado y resentido* y *cambios rápidos de humor*, así como las puntuaciones para la suma de los 3 ítems. Los resultados obtenidos se detallan a continuación:

Los análisis logísticos realizados para las variables que discriminan la presencia de labilidad emocional en la CPRS-48, indicaron que la presencia clínicamente significativa (≥ 2) del síntoma *malhumorado y resentido*, (OR = 6,56, $p = 0,015$) y la presencia simultánea clínicamente significativa (≥ 6) de los tres síntomas de labilidad emocional (OR = 6,96, $p = 0,013$) presentaban fuerte asociación con mala respuesta al MPH (véase [figura 4.3](#)).

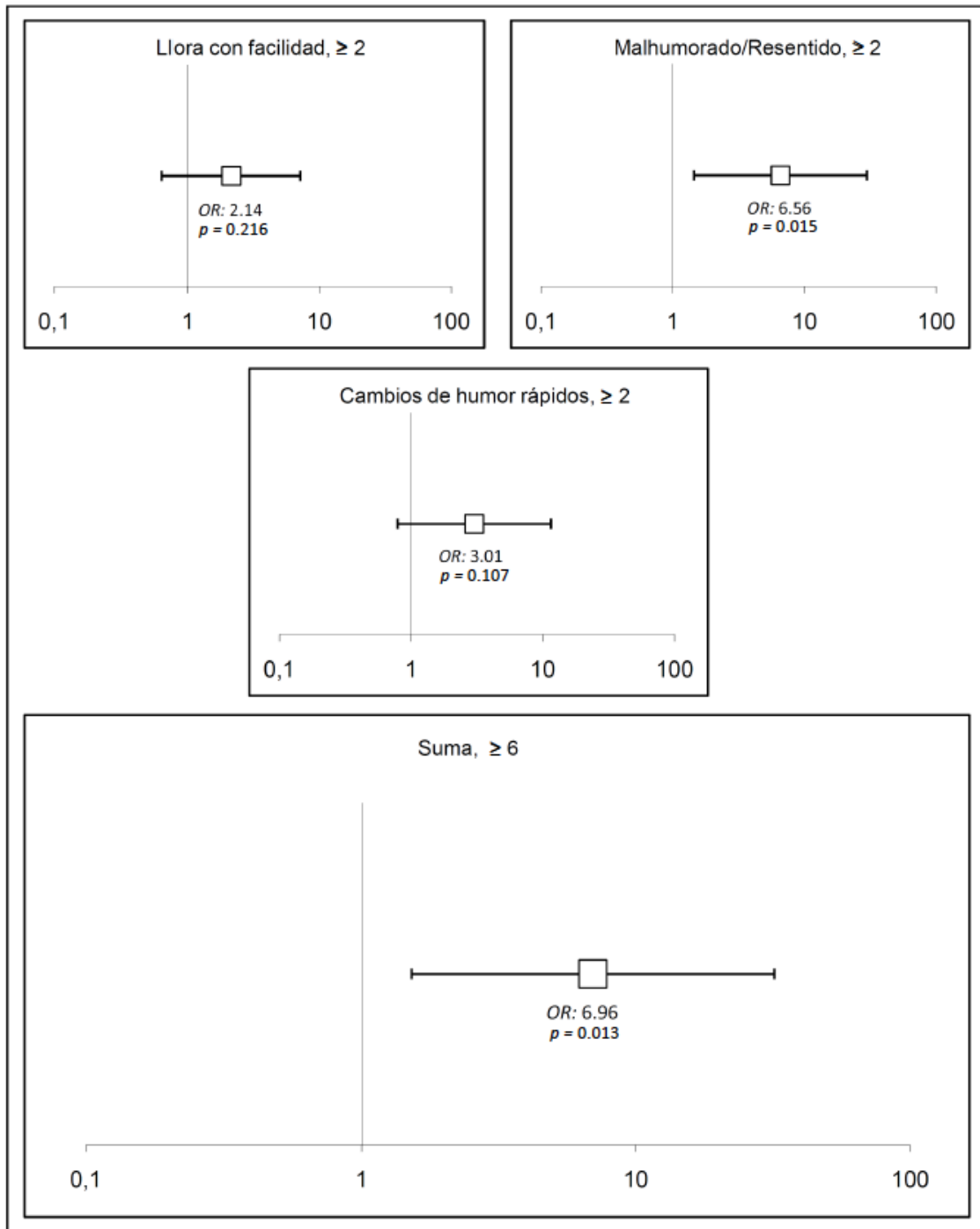


Figura 4.3. Representación gráfica de los Odds Ratio CPRS, en escala logarítmica, de las variables: ‘Llora con facilidad’ (Item7), ‘Malhumorado y Resentido’ (ítem 21), ‘Cambios de humor rápidos’ (ítem 33) y síntomas graves de labilidad emocional: Suma Item7+ítem21+ítem 33. Modelo multivariado ajustado por edad, género, Capacidad Intelectual Total, dosis de MPH, adopción, inmigración y DGAIA.

4.3.3. Comparación de predictores de respuesta al MPH

Teniendo en cuenta la fuerte asociación observada para las variables Disregulación Emocional Severa y labilidad emocional grave con la respuesta al MPH, se realizó el cálculo de OR para ambas variables y poder discriminar así el grado de asociación de cada una de ellas. En este punto se incluyeron en el modelo de regresión las variables relacionadas con la emocionalidad, descartando así las variables edad, género, CIT y dosis de MPH.

De manera que para el análisis a partir de una regresión logística, se tuvieron en cuenta la Disregulación Emocional Severa y la labilidad emocional grave, como variables predictivas.

Tabla 4.17.

Comparación de predictores de mala respuesta al MPH

| <i>Variable</i> | <i>OR*</i> | <i>IC</i> | <i>p</i> |
|---|------------|--------------|----------|
| Disregulación Emocional Severa CBCL-AAA \geq 210 | 2,74 | (0,59-12,75) | 0,197 |
| labilidad emocional grave, (ítem7+21+33) \geq 6 | 6,35 | (1,10-36,65) | 0,039 |

***Regresión logística multivariada ajustada por: edad, género, dosis MPH, Capacidad Intelectual Total, adopción, inmigración y DGAIA.**

Nota: OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confianza; *p*, valor de la significación; CBCL, The Child Behavior Checklist; AAA, Aggression/Anxiety-Depression/Attention.

Tabla 4.17.: Los resultados del modelo de regresión logística multivariada mostraron que la labilidad emocional grave estaba fuertemente asociada con la mala respuesta al MPH (OR = 6,35; *p* = 0,039). En cuanto a la variable DESR Severa, aunque no mostró

significancia estadística, se mantuvo en el modelo hasta el último paso de la regresión y por tanto se consideró como relevante en el marco de nuestro estudio.

Resumen

Resultados

1. El tratamiento con MPH fue efectivo en el 67,5% de los niños con TDAH.
2. El 32,5% restante, no mostró criterios de buena respuesta farmacológica. El presente estudio aporta las siguientes evidencias para este grupo:
 1. Los niños con TDAH con síntomas graves de labilidad emocional en el CPRS presentaron menor efectividad al tratamiento con MPH.
 2. Los niños TDAH con síntomas graves de ansiedad, agresividad, conducta externalizante y Disregulación Emocional Severa en la CBCL, presentaron menor efectividad al tratamiento con MPH.
 3. A pesar de no observarse diferencias significativas en las pruebas cognitivas (CPT y WISC-IV), los niños con mala respuesta farmacológica, obtuvieron puntuaciones más bajas en los dominios del WISC-IV.
 4. Las variables sociodemográficas en los niños con TDAH implicadas en la respuesta al MPH son la edad temprana y el antecedente de institucionalización.

5. DISCUSIÓN

5.1. Resultados generales

El TDAH es la patología infantil del neurodesarrollo más frecuente en las consultas de psiquiatría y afecta a un 5-7% de los niños en edad escolar (Polanczyk et al., 2007; Cardó et al., 2007). A pesar de los estudios realizados sobre este trastorno, actualmente se desconocen las causas exactas y se acepta que el TDAH es un trastorno complejo donde participan tanto factores genéticos de riesgo que explicarían el 70-80% de la variabilidad fenotípica observada, como factores ambientales que explicarían el 20-30% de la variabilidad (Fernández-Jaen et al., 2012). Estudios familiares, estudios realizados en gemelos y estudios de adopción han estimado una heredabilidad media del TDAH del 76% (Thapar et al., 2007). Los niños con TDAH representan un grupo de alto riesgo de sufrir problemas emocionales y de conducta y problemas de funcionamiento en diversos ambientes, familiares, sociales y educativos. Estos problemas de funcionamiento en estas áreas pueden tener un impacto duradero en la educación, calidad de vida y estado de salud de estos niños a medida que maduran hacia la edad adulta (Strine, Lesesne, Okoro, McGuire, Chapman, Balluz y Mokdad, 2006). En la actualidad se dispone de tratamientos psicológicos y farmacológicos eficaces para el TDAH (Mulas, Gandía, Roca, Etchepareborda y Abad, 2012). Los fármacos de primera línea se dividen en dos grupos: estimulantes y no estimulantes. Los dos tipos de fármacos aprobados en España son el MPH en el grupo de los fármacos estimulantes y atomoxetina en el grupo de fármacos no estimulantes (Soutullo et al., 2012; NICE, 2008). Estos fármacos han mostrado ser eficaces, siendo la magnitud media del efecto de los estimulantes de 0,91 para los de liberación inmediata y 0,95 para las versiones de acción prolongada, resultando mayor que el efecto medio de los no estimulantes (0,73), si bien existe una gran variabilidad dentro de cada clase (Faraone et al., 2006). El uso del MPH produce una mejoría clínica en el comportamiento, la atención, el autocontrol, la impulsividad, las relaciones interpersonales, el rendimiento académico y las actividades escolares (Barkley, 2006; Schachter, Pham, King y Langford, 2001). Sin embargo, alrededor de un 30% de los niños que reciben tratamiento con MPH no van a experimentar mejoría. Las razones por las cuales aparece esta variabilidad en la respuesta al tratamiento en el TDAH son todavía desconocidas. No obstante, parece haber una serie de factores que podrían modular la respuesta al MPH, el género

femenino, mayor CI, una considerable falta de atención, menor edad y comorbilidades asociadas (Buitelaar et al., 1995; MTA, 1999; Pozo et al., 2005, van der Oord et al., 2008; Tamm, Trello–Rishel, Riggs, Nakonezny, Acosta, Bailey y Winhusen, 2013).

La prioridad de este trabajo fue continuar avanzando en la investigación clínica y explorar los predictores de respuesta al MPH a fin de conseguir una imagen más completa de las características diferenciadoras de los subgrupos de respuesta (buena respuesta y mala respuesta al MPH).

En primer lugar, examinamos la **dosis óptima de MPH**. En el presente estudio, a partir de una muestra de 77 niños de entre 5 y 14 años de edad (76,6% varones) con TDAH, sin historia previa de medicación, tratados con MPH durante 4 semanas y teniendo en cuenta que todos los niños recibieron MPH con una titulación de dosis en escalada, en el que la dosis seleccionada es la dosis mínima efectiva. Los resultados obtenidos mostraron que la dosis media diaria de MPH recibida fue de $0,78 \pm 0,26$ mg/kg, con un rango de dosis que oscilaba entre 0,3-1,5 mg/kg. Las dosis informadas en estudios previos, fueron de 0,87 mg/Kg después de 3 semanas de tratamiento con MPH, en niños sin historia previa de medicación y con aumento de la dosis según el peso y la edad (Lee, Hong, Kim, Kim, Kim, Kim, Park, Park, Park, Oh, Lim, Cheong, Cho y Choi, 2007). En otro estudio, la dosis óptima fue de 0,74 mg/kg por día después de 3 semanas de tratamiento con MPH en niños TDAH con medicación naïve (Shin, Yang, Jang, Hong, 2007). Otro ejemplo, es el estudio de Newcorn, Stein y Cooper (2010), la dosis informada fue de 0,84 mg/kg, sugiere que alcanzar una dosis de 1,0 mg/kg por día, a través del ajuste gradual secuencial, debe ser suficiente para la mayoría de los sujetos con TDAH. Según el estudio del MTA (1999), las dosis medias de MPH diarias ajustadas por peso estudiadas fueron de 0,6 y 1 mg/kg. Similar a la media utilizada en el trabajo de Greenhill, Swanson, Vitiello, Davies, Clevenger, Wu, Arnold, Abikoff, Bukstein, Conners, Elliott, Hechtman, Hinshaw, Hoza, Jensen, Kraemer, March, Newcorn, Severe, Wells y Wigal (2001). Greenhill en este estudio analizó la respuestas a diferentes dosis de MPH en niños con TDAH. En este ensayo intentaba identificar la mejor dosis de MPH en cada niño con TDAH. Fue un ensayo a doble ciego con placebo y MPH, durante 28 días. La dosis media total diaria de MPH varió de 0,8 a 1,15 mg/kg.

En segundo lugar examinamos **la dosis media en función de la respuesta**. Nuestros resultados mostraron que el 67,5% (véase [tabla 4.2](#)) de los niños consiguieron criterios

de buena respuesta farmacológica con una dosis media recibida de $0,81 \pm 0,26$ mg/kg. En la misma línea, el estudio del grupo de investigadores de [Song et al. \(2012\)](#) analizaron la eficacia y seguridad del MPH, durante 12 semanas, en una muestra de 143 niños coreanos de 6 a 18 años con TDAH sin historia previa de medicación. La dosis media diaria ajustada por el peso fue de $0,90 \pm 0,31$ mg/kg, obteniendo criterios de respuesta farmacológica alrededor del 65% de los sujetos. Continuando con nuestros resultados, el grupo de mala respuesta, recibió una dosis media diaria de MPH de $0,73 \pm 0,26$ mg/kg (véase [punto 4.2.2.](#)). En comparación con el grupo de buena respuesta, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En consonancia con el estudio de [Park, Kim, Cho, Kim, Shin, Yoo, Han y Cheong \(2013\)](#) donde examinaron variables de respuesta subjetivas y objetivas en niños coreanos de entre 6 y 12 años de edad, con TDAH y tratamiento con MPH durante 12 semanas. Park, en este estudio, sugiere que dosis más altas de MPH aportan mayor respuesta objetiva en comparación con pacientes que no responden. En contraste, en la reciente investigación de [Hautmann, Rothenberger y D pfner \(2013\)](#) mediante un estudio prospectivo observacional con 822 niños de entre 6 y 17 años de edad, con TDAH, examinaron la eficacia y seguridad del MPH en dosis única diaria, sugieren que los niños con dosis bajas de MPH en un principio tienen mayor probabilidad de estar en el grupo de pacientes con una respuesta fuerte al tratamiento con MPH ([Hautmann et al., 2013](#)). En cambio, existen estudios en que la dosis de MPH es independiente de los resultados, como la investigación de [van der Oord et al. \(2012\)](#), donde examinaron la inhibición de respuesta como predictor del tratamiento con MPH. Incluyeron 34 niños con TDAH de entre 8 y 12 años de edad, en tratamiento con MPH durante 10 semanas. Van der Oord, en este estudio, concluyó que los niños con niveles bajos de inhibición de respuesta muestran peores resultados después de 10 semanas de tratamiento, independientemente de la dosis de medicación. Otro ejemplo es el estudio de [Hale et al. \(2011\)](#), donde investigaron la disfunción ejecutiva como predictor de respuesta del MPH. Reclutaron 46 niños con TDAH de entre 6 y 16 años de edad, participaron en un estudio de doble ciego, placebo y MPH mediante condiciones de altas y bajas dosis de MPH, evaluaron la memoria de trabajo ejecutiva y la conducta. Hale en este estudio sugiere que la mejor dosis para el funcionamiento neuropsicológico, incluso para los fuertemente respondedores, es menor que la dosis más adecuada para la conducta. En este sentido, conviene señalar que en nuestros resultados en relación a la dosis óptima, a pesar de no existir diferencias significativas entre ambos grupos, el grupo de mala respuesta recibió menor dosis que el

grupo de buena respuesta. Sin embargo, dado que en los modelos especificados para nuestro análisis se introdujo un control para la variable dosis de MPH, las asociaciones con la respuesta al fármaco y los resultados posteriores parecen sólidas.

5.2. Discusión de los resultados obtenidos en cada una de las hipótesis

Afectación emocional, cognitiva, perfil sociodemográfico y respuesta al MPH

5.2.1. Afectación de la regulación emocional y respuesta al MPH

Disregulación Emocional Severa (DESR)

Generalidades

Teniendo en cuenta la autorregulación como concepto, se encuentra dividida en tres componentes ([Barkley, 1997](#)): *afectivo* (deterioro en la capacidad de regular el estado de ánimo, depresión o trastorno bipolar), *conductual* (conductas perturbadoras o abuso de sustancias) y *cognitivo* (preocupaciones, ansiedad, inatención) ([Holtmann et al. 2011](#), [Althoff et al., 2010](#); [Bierderman et al., 2012](#)). Nuestra hipótesis es pues, que los niños con TDAH sin comorbilidad psiquiátrica, con mayor afectación en los dominios Ansiedad/depresión, Agresividad y Atención y por consiguiente con DESR, predecirán un peor resultado en el tratamiento con MPH. Estos tres aspectos de la conducta de autorregulación pueden medirse con el empleo de CBCL. Su perfil característico en la CBCL muestra unas puntuaciones elevadas en las subescalas de CBCL-AAA ([Althoff et al., 2010](#); [Holtmann et al., 2011](#); [Spencer et al., 2011](#); [Bierderman et al., 2012](#)). [Mick et al. \(2003\)](#) en un metaanálisis concluyó que los niños con manía tenían un cuadro persistente de puntuaciones altas ($T \geq 70$; 2SD) en las escalas del comportamiento Agresivo, Ansiedad/depresión y problemas de Atención ([Mick et al., 2003](#)).

En la investigación de [Biederman et al. \(2012\)](#) definieron el concepto de *deficiencia en la autorregulación emocional (DESR)* como un punto de corte total entre 180 y 210 (1DE) en las subescalas CBCL-AAA, CBCL-DESR y la *DESR severa* como punto de corte total de > 210 (2DE) en las mismas escalas (CBCL-severa disregulación). Se ha demostrado que esta combinación de problemas, Ansiedad-depresión, conducta Agresiva y problemas de Atención en la CBCL es hereditaria ([Hudziak et al., 2005](#)) y que se mantiene estable durante toda la infancia, con una estabilidad debida a factores genéticos ([Boomsma et al., 2006](#)). En esta misma línea, [McGough et al. \(2008\)](#), utilizando el fenotipo cuantitativo del CBCL-DP, aporta evidencia de la existencia de un vínculo genético molecular específico en el cromosoma 2 en familias con trastorno bipolar. Además se asocia a problemas específicos en el sistema serotoninérgico ([Zepf, Wöckel, Poustka y Holtmann, 2008](#)) y a una función tiroidea anormal ([Holtmann et al., 2010](#)) que es informado por múltiples informantes ([Althoff et al., 2010](#)) y que tiene una intensa asociación con los pensamientos y conductas suicidas descritos por el propio paciente y por los padres ([Althoff, Rettew, Faraone, Boomsma y Hudziak, 2006](#)). Se han realizado varios estudios en los que se han examinado los resultados en la CBCL-*Perfil de Disregulación*. En el trabajo de [Meyer et al. \(2009\)](#) presentaron la primera prueba indicativa del valor predictivo del CBCL-*Perfil de Disregulación*. Estos autores examinaron retrospectivamente los datos de la CBCL en 101 adultos, hijos de madres con trastorno del ánimo y demostraron que los niños con CBCL-*Perfil de Disregulación*, manifestaban posteriormente tasas elevadas de trastornos del estado de ánimo, abuso de sustancias y trastornos de personalidad en la edad adulta, áreas que corresponden a un deterioro de la autorregulación ([Meyer et al., 2009](#)). [Biederman et al. \(2009\)](#) realizaron un seguimiento longitudinal en un estudio de familias de alto riesgo en el que incluyeron 204 niños con TDAH. Estos investigadores observaron que los niños con TDAH que mostraban también el CBCL-*Perfil de Disregulación*, tenían unas tasas notablemente elevadas de trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastornos de conducta perturbadores y un peor resultado global después de más de 7 años ([Biederman et al., 2009](#)). [Althoff et al. \(2010\)](#) realizaron un seguimiento longitudinal de 14 años con 2076 niños de entre 4 y 16 años de edad, demostraron que el hecho de que un niño se encuentre en la clase CBCL-*Perfil de Disregulación* se asocia a un aumento de riesgo de problemas de regulación del afecto, la conducta y la función cognitiva en la edad adulta ([Althoff et al., 2010](#)). [De Caluwé, Decuyper y De Clercq \(2013\)](#) han realizado recientemente un seguimiento longitudinal de 4 años en adolescentes con

CBCL-*Perfil de Disregulación*, incluyeron 243 niños de 8 a 14 años de edad. Los resultados mostraron que los niños asignados a la clase CBCL-*Perfil de Disregulación* están en riesgo con puntuaciones elevadas en una amplia gama de rasgos de personalidad patológicos según el DSM-5 (APA, 2013). Estos resultados plantean la identificación de manifestaciones tempranas de los problemas de regulación persistentes, debido a su impacto duradero sobre el desarrollo de la personalidad del niño (De Caluwé et al., 2013). En definitiva se han realizado diversos estudios que apuntan a la posible validez del CBCL-*Perfil de Disregulación* en el estudio de los niños con una disregulación elevada. En el presente trabajo hemos denominado al CBCL-*Perfil de Disregulación* como CBCL-*DESR* (Spencer et al., 2011; Bierderman et al., 2012).

Aplicación en nuestro estudio

En el presente estudio se consideró que era probable encontrar relación entre mayor afectación en los dominios Ansiedad, Agresividad y Atención en el CBCL, CBCL-*Perfil de Disregulación*, CBCL-*DESR* con un peor resultado en el tratamiento con MPH.

Con el fin de investigar la relación entre los síntomas clínicos en la regulación emocional en los niños con TDAH y mala respuesta al MPH, analizamos los dominios del CBCL. Se calculó a través del análisis univariado, cuál de los dominios se asociaba a peor respuesta al MPH. Se observó que los problemas de ansiedad, problemas de agresividad, problemas de conducta externalizante, problemas totales y *DESR* severa se asociaban a peores resultados en la respuesta al MPH. Para asegurar que las variables predictoras se mantenían, se reanalizaron estos datos utilizando criterios de gravedad clínica, es decir, un punto de corte $T \geq 70$ y mediante análisis logísticos, observamos que los resultados se mantenían. Nuestros datos indican que los problemas de ansiedad los problemas de agresividad, los problemas de externalización, los problemas totales y *DESR* severa, predicen mala respuesta al MPH.

A continuación discutimos con más detalle los dominios del CBCL que mostraron predicción a obtener mala respuesta al MPH:

La **primera hipótesis** postula que existen diferencias significativas en los problemas emocionales y de conducta entre la población de 5 a 14 años con TDAH según la respuesta al MPH.

En primer lugar es importante señalar que en nuestro análisis en relación a los **problemas de ansiedad**, se asociaron significativamente con el grupo de mala respuesta, de tal manera que los niños con TDAH y problemas de ansiedad graves, predecían peor resultado a la respuesta al MPH (véase [tabla 4.12.](#)). Esta asociación es coherente con investigaciones previas que apuntan la asociación entre problemas de ansiedad en los niños con TDAH y una respuesta más pobre al MPH que los sujetos con TDAH sin ansiedad ([Taylor et al., 1987](#); [Pliszka, 1989](#); [Buitelaar et al., 1995](#); [Ter-Stepanian et al., 2010](#); [Blouin et al., 2010](#)). En contraste, en el estudio del grupo de investigadores [van der Oord et al. \(2008\)](#), analizaron la capacidad de predicción de la ansiedad en el resultado del tratamiento en niños con TDAH, con 50 niños con TDAH entre 8 y 12 años de edad, fueron asignados al azar a un tratamiento de 10 semanas con MPH o bien a un tratamiento combinado de MPH y terapia conductual multimodal. Los niños con más ansiedad y mayor CI obtuvieron mejores resultados en el tratamiento. En el estudio de MTA, los niños con TDAH y comorbilidad con ansiedad, respondieron mejor al tratamiento combinado de MPH y terapia conductual que a la terapia conductual únicamente ([MTA, 1999](#)).

Nuestro estudio se extiende en la literatura, en concordancia con otros estudios, indicando que los niños con TDAH y problemas de ansiedad pueden experimentar dificultades en la autorregulación emocional ([Carthy, Horesh, Apter y Gross, 2010](#)).

En segundo lugar, nuestro análisis dimensional indica que los **problemas de agresividad** en los niños con TDAH se asocian significativamente a mala respuesta al MPH. Nuestro resultado sobre la subescala agresividad en el CBCL va a ser discutido con más detalle. En el presente estudio, observamos una asociación significativa entre la agresividad y la mala respuesta al MPH (véase [figura 4.2.](#)), a pesar de que la puntuación media de la subescala Agresividad del CBCL en ambos grupos es inferior al punto de corte clínico ($T \geq 70$) definido por Achenbach ([Achenbach, 1991](#)) (véase [tabla 4.11.](#)). Probablemente nuestro resultado fue debido al hecho de que nuestro grupo de estudio no incluyó los sujetos con comorbilidad diagnóstica de trastorno de conducta según criterios DSM-IV ([APA, 1994](#)). Sin embargo, nuestro análisis dimensional, pone de

manifiesto que los problemas de agresividad predicen peor respuesta al MPH. Este resultado concuerda con la evidencia de que los niños con TDAH y con elevados niveles de agresividad presentan un riesgo significativamente mayor en comparación con los niños TDAH sin agresividad (Jester, Nigg, Buu, Puttler, Glass, Heitzeg, Fitzgerald y Zucker, 2008) y además tienden a tener escasas habilidades de regulación emocional en comparación con niños con TDAH y bajos niveles de agresividad (Melnick y Hinshaw, 2000; Graziano, McNamara, Geffken y Reid, 2013).

En tercer lugar, nuestro análisis dimensional indica que para los **problemas de externalización**, existe una fuerte asociación entre la variable externalización y la mala respuesta al MPH (véase figura 4.2.). Este resultado está en consonancia con la literatura (Waxmonsky, Pelham, Gnagy, Cummings, O'Connor, Majumdar, Verley, Hoffman, Massetti, Burrows-MacLean, Fabiano, Waschbusch, Chako, Arnold, Walker, Garefino y Robb, 2008) e indica además a través del tamaño moderado del efecto de Cohen (véase tabla 4.11.) que problemas de externalización graves en los niños con TDAH predicen peores resultados en la respuesta al MPH. En consonancia con nuestros resultados se ha demostrado que las rutinas en los niños con TDAH y problemas de conducta externalizantes influyen positivamente en los resultados del comportamiento de estos niños, las investigaciones más recientes demuestran que los problemas conductuales específicos, por ejemplo, problemas de conducta en la hora de la comida o la negativa del sueño, pueden reducirse con el uso de rutinas (Harris, Stoppelbein, Greening, Becker, Luebbe y Fite, 2013).

Para comprender mejor el papel de la **DESR** y la mala respuesta al MPH, exploramos las características psicopatológicas según la respuesta al tratamiento. Nuestro análisis dimensional indica que la DESR en el perfil CBCL-AAA del cuestionario CBCL, mostró una tendencia al alza en el grupo mala respuesta respecto al grupo de TDAH con buena respuesta al MPH. Además se observó un tamaño del efecto de Cohen moderado para este dominio (véase tabla 4.11.).

Reanalizamos estos datos enfocando un punto de corte según la intensidad de los síntomas y para discriminar la respuesta al MPH, de tal manera que agrupamos los sujetos TDAH según gravedad clínica, configurando un grupo de niños con DESR (CBCL-AAA < 210) y otro grupo de niños con DESR *severa* (CBCL-AAA \geq 210;

CBCL-DP) y observamos que los niños con DESR *severa* predecían mala respuesta al MPH (véase [tabla 4.14.](#)).

El análisis de regresión logística multivariado de las variables predictoras del CBCL mostró que los niños con problemas graves de ansiedad, agresividad, problemas de externalización, problemas totales y DESR *severa*, predijeron mala respuesta al MPH. En esta misma línea, la capacidad de autocontrol corresponde a la habilidad para regular y adaptar el comportamiento hacia situaciones determinadas. Puntuaciones elevadas en estos dominios pueden reflejar déficits en mecanismos *top-down* de orden superior, tales como la capacidad de control cognitivo y la función ejecutiva ([Asch, Cortese, Perez Diaz, Pelissolo, Aubron, Orejarena, Acquavia, Mouren, Michel, Gorwood y Purper-Ouakil, 2009](#)) (véase [figura 1.1.](#)).

De acuerdo con la literatura actual el CBCL-DP está identificado como un factor de riesgo para desarrollar grave psicopatología y deterioro psicosocial ([Biederman et al., 2009](#); [Halperin, Rucklidge, Powers, Miller y Newcorn, 2011](#); [Holtmann et al., 2010](#); [Meyer et al., 2009](#)). Además otros estudios informan que la gravedad de los síntomas ha demostrado ser predictor de persistencia del trastorno ([Newcorn et al., 2010](#)). Por otro lado, los estudios han demostrado que la gravedad clínica inicial, informada por los padres es predictiva en la respuesta al fármaco ([Park et al., 2013](#)). En este sentido, en nuestro análisis dimensional, a través del cuestionario informado por los padres, se detectó que una mayor gravedad clínica inicial predice peor respuesta al MPH mostrando coherencia con la literatura previa. En contraste con nuestros resultados, hay autores que demuestran que los sujetos con mayor gravedad de los síntomas de TDAH, tienen mejores resultados en el tratamiento ([Tamm et al., 2013](#)). En este sentido, hay que tener en cuenta que nuestros resultados predicen mala respuesta al MPH en aquellos sujetos con TDAH con una afectación grave en la autorregulación. En contraposición algunos estudios no han podido demostrar que los niños con TDAH con CBCL-DP obtuvieran peores resultados al MPH ([Peyre, Speranza, Cortese, Wohl y Purper-Ouakil, 2012](#)).

Para comprender mejor el papel de la **DESR *severa*** y la relación con la mala respuesta al MPH, revisamos brevemente la literatura basada en neurociencia básica junto con la descripción de los circuitos implicados en el TDAH.

Una revisión de [Arnsten y Rubia \(2012\)](#) sobre los circuitos neurobiológicos que regulan la atención, el control cognitivo, la motivación y la emoción, muestra que distintas regiones de la CPF regulan una variedad de funciones, de tal manera que la *CPF dorsolateral* es la responsable de regular la atención, la planificación y la memoria operativa ([Arnsten, 2011](#)). La *CPF inferior* se encarga de funciones de control cognitivo como el control inhibitorio, el control de interferencia y la flexibilidad cognitiva. La dismorfología de la *CPF inferior* junto con regiones del estriado son la clave en los déficits del control cognitivo en el TDAH. *La corteza orbitofrontal y la CPF ventromedial* regulan la emoción y la motivación. *La corteza del cíngulo anterior* puede considerarse como una subregión de la CPF, organizada de tal manera que la mayor parte de la región caudal regula el movimiento, las regiones más anteriores regulan la atención/cognición y las regiones más rostrales y ventrales regulan la emoción y la motivación. Las vías de activación que modulan los circuitos cerebrales intervienen en la atención y la emoción, de tal manera que las regiones dorsales de la CPF dependen especialmente de las catecolaminas, mientras que la CPF ventromedial y orbitofrontal, están interconectadas con estructuras que participan en la emoción, incluidas la amígdala, el hipotálamo, el núcleo accumbens y los núcleos del tronco encefálico y la neurotransmisión se basa especialmente en la serotonina ([Arnsten y Castellanos, 2003](#)). Estas diferentes sensibilidades pueden explicar por qué los trastornos cognitivos se tratan con compuestos catecolaminérgicos, mientras que los trastornos afectivos suelen tratarse con compuestos serotoninérgicos ([Arnsten y Pliszka, 2011](#)). Sin embargo, regiones comunes del cerebro se han asociado con el comportamiento de falta de atención, impulsividad, hiperactividad y la emocionalidad mal regulada ([Posner et al., 2013](#)), que incluye lóbulos frontales relacionadas con las funciones inhibitorias y de atención y el sistema límbico y ganglios basales subcorticales, vinculados a procesos de motivación y aprendizaje ([Arnsten y Rubia, 2012](#)). Mientras que otras investigaciones muestran evidencia de que existe una relación inversa entre la serotonina del SNC y la agresividad en niños con TDAH ([Zepf et al., 2008](#); [Stadler, Zepf, Demisch, Schmitt, Landgraf y Poustka, 2008](#); [Zepf, Holtmann, Stadler, Magnus, Wöckel y Poustka, 2009](#)). En otras palabras, sería posible una mejora de los síntomas de agresividad al reforzar la regulación de la emoción en la corteza orbitofrontal, como sugieren los datos recientes sobre la guanfacina la cual podría reducir los síntomas desafiantes en el TDAH, dado que puede producir una mejora de la función de la corteza orbitofrontal ([Connor,](#)

Findling, Kollins, Sallee, López, Lyne y Tremblay, 2010). En consonancia con lo indicado por los estudios previos y teniendo en cuenta que las dosis terapéuticas de MPH aumentan tanto la NA como la DA en la CPF (Arnsten y Rubia, 2012) y que tienen menos efectos sobre la liberación de DA subcortical, en áreas como el núcleo accumbens (Berridge, Devilbiss y Andrzejewski, 2006) parece lógico suponer que los niños con TDAH con DESR severa, tendrían afectados la CPF orbital lateral y ventromedial (Nigg y Casey, 2005) zonas de neurotransmisión serotoninérgica (Arnsten y Rubia, 2012).

Continuando con el análisis dimensional para los **problemas de atención** evaluados en la subescala del CBCL, los resultados revelaron que todos los sujetos presentaban dificultades graves de atención ($T \geq 70$) definidos por Achenbach (1991) (véase tabla 4.11.). Sin evidenciar diferencias significativas entre ambos grupos. Estos resultados se explican por el hecho de considerar como criterio de inclusión para el presente estudio, todos los subtipos de TDAH según el DSM-IV (APA, 1994), caracterizado por síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad.

Finalmente, el análisis dimensional de los dominios restantes del CBCL (Introversión, Quejas Somáticas, Problemas Sociales, Problemas de Pensamiento, Conducta Delincuente y Problemas Internalizantes) no predijeron peores resultados al tratamiento con MPH, ya que no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Un posterior análisis de la magnitud del efecto de Cohen tampoco mostró ningún valor relevante (véase tabla 4.11.). Estos resultados son consistentes con la definición de la disregulación emocional (Biederman et al., 2009; Althoff et al., 2010).

Labilidad emocional

A continuación, describimos brevemente a partir de la actual literatura científica, el concepto de labilidad emocional en el TDAH. Teniendo en cuenta que son varios los términos relacionados con las emociones y el estado de ánimo, descritos como DESR, labilidad afectiva o inestabilidad del ánimo y que a menudo se han utilizado indistintamente en la literatura (Sobanski et al., 2010).

Generalidades

La labilidad emocional es una característica clínica bien conocida en los niños con TDAH (Maedgen y Carlson, 2000; Brotman, Schmajuk, Rich, Dickstein, Guyer, Costello, Egger, Angold, Pine y Leibenluft, 2006; Asherson, Brookes, Franke, Chen, Gill, Ebstein, Buitelaar, Banaschewski, Sonuga-Barke, Eisenberg, Manor, Miranda, Oades, Roeyers, Rothenberger, Sergeant, Steinhausen y Faraone, 2007; Stringaris y Goodman, 2009; Sobanski et al., 2010). Es un término que se utiliza para los síntomas tales como irritabilidad, baja tolerancia a la frustración y cambios repentinos e impredecibles hacia emociones negativas como la ira, la disforia y la tristeza, que se producen con una intensidad o frecuencia que se considera culturalmente inapropiado en relación al contexto situacional, la edad y la etapa de desarrollo (Maedgen y Carlson, 2000; Brotman et al., 2006; Asherson, Chen, Craddock y Taylor, 2007).

Aplicación en nuestro estudio

Una de las escalas útiles para evaluar la labilidad emocional es la CPRS-R con puntuaciones T y se utiliza para evaluar la autorregulación emocional en niños. La CPRS-R consta de cinco dominios: Problemas de Conducta, Problemas de Aprendizaje, Somatizaciones, Hiperactividad/impulsividad y Ansiedad y el Índice de Hiperactividad. La CPRS-R contiene la *Conner's Global Index* que se divide en dos subescalas, labilidad emocional e Inquietud-Impulsividad (Conners, 2001). Las versiones en español, sólo están disponibles en las formas principales. En el presente estudio, los padres completaron la CPRS-48 en situación basal. Nuestros resultados no fueron concluyentes, ninguno de los dominios de la CPRS-48 predijo peor respuesta al MPH. Sin embargo el dominio Ansiedad mostró un tamaño del efecto de Cohen moderado (véase tabla 4.7.). Reanalizamos estos datos definiendo un punto de corte sobre puntuaciones clínicas, $T \geq 70$, para discriminar los niños con ansiedad grave. Observamos que los resultados se mantenían inalterados, aunque se observó una tendencia a presentar ansiedad grave en el grupo de niños con mala respuesta (véase tabla 4.8.).

En el siguiente paso, se realizó el análisis dimensional de la labilidad emocional, a partir de los síntomas de labilidad emocional de la CPRS: „llora con facilidad”;

„malhumorado y resentido“ y „cambios de humor rápidos“ y la presencia simultánea de los tres síntomas. Nuestros resultados fueron estadísticamente significativos para la variable *síntomas graves de labilidad emocional*. Aunque el resto variables no mostró significancia estadística, se observó una tendencia al alza en el grupo de mala respuesta (véase [tabla 4.9](#)). Reanalizamos estos datos, utilizando un punto de corte de significación clínica, observamos que los resultados se mantuvieron para los *síntomas graves de labilidad emocional* y además, la variable que mostró ser significativa y por tanto predictiva para la mala respuesta al tratamiento resultó ser la variable „malhumorado y resentido“ (véase [tabla 4.10](#)). El análisis de asociación entre variables mediante *odds ratio* mostró una asociación positiva entre cada una de las variables „llora con facilidad“, „malhumorado y resentido“ y „cambios de humor rápidos“ y dificultades graves en labilidad emocional y la mala respuesta al MPH (véase [figura 4.3](#)).

Disregulación Emocional Severa versus labilidad emocional grave

Finalmente, para determinar qué predictor de la emocionalidad, es decir, la DESR *Severa* y dificultades graves en labilidad emocional, era el más potente, introdujimos ambos predictores a la vez en el análisis de regresión logística. La variable labilidad emocional grave en situación basal, resultó significativa, es decir, los niños con TDAH con mala respuesta al MPH, presentaban dificultades graves de labilidad emocional en situación basal (véase [tabla 4.17](#)).

La investigación ha demostrado que los niños con TDAH tienen dificultades para regular sus emociones, estos niños presentan índices más altos de afecto negativo, mayor reactividad emocional y menores niveles de empatía respecto a los controles normales (Braaten y Rosen, 2000; Hinshaw y Melnick, 1995; Jensen y Rosen, 2004; Maedgen y Carlson, 2000; Martel, 2009; Melnick y Hinshaw, 2000; Walcott y Landau, 2004). Sobre la base de las consideraciones teóricas y empíricas, se esperaba que algunos niños con TDAH, mostraran importantes dificultades en la regulación de las emociones según lo determinado por las puntuaciones de los padres en las medidas de labilidad emocional. Estas características también se deben esperar en una muestra de

población general de niños con TDAH (Maedgen y Carlson, 2000; Brotman et al., 2006; Asherson et al., 2007; Stringaris y Goodman, 2009). Aunque estos resultados apoyan la noción de que existen deficiencias en la autorregulación de las emociones en los niños con TDAH, todavía está por determinar si las dificultades que regulan las emociones son una característica central del TDAH y confieren riesgo de experimentar deterioro funcional y de comorbilidad (Barkley, 2010; Anastopoulos, Smith, Garrett, Morrissey-Kane, Schatz, Sommer, Kollins y Ashley-Koch, 2011; Bierderman et al., 2012). De acuerdo con nuestra hipótesis, se confirma que los niños con TDAH con dificultades graves *labilidad emocional*, responden peor al MPH. Se debe tener en cuenta que este hecho ocurre en ausencia de trastorno de conducta comórbido que pueda relacionarse con los déficits de autorregulación de la emoción. Por lo tanto estos datos pueden ser un ‘marcador específico’ para un subgrupo de niños con TDAH con mala respuesta al MPH.

Para que este ‘marcador específico’ tenga sentido, sería necesario demostrar un cierto grado de importancia clínica. Como una manera de abordar esta cuestión, el presente estudio realizó un análisis dimensional detallado para identificar las características de este ‘marcador específico’.

Con respecto a la presencia de dificultades graves de ansiedad, agresividad y conducta externalizante y la relación con la emocionalidad, entenderíamos la relación con las dimensiones conductuales (problemas de agresividad y problemas externalizantes) si se tiene en cuenta que la irritabilidad y la ira son componentes importantes en las dos dimensiones del comportamiento (Sobanski et al., 2010; Stringaris y Goodman, 2009). En este sentido, la irritabilidad es un tema controvertido en la literatura actual pediátrica. Hay autores que describen la forma de presentación episódica o crónica de la irritabilidad, para diferenciar el TDAH del Trastorno Bipolar Pediátrico (TBP), ya que, mientras la irritabilidad no es un criterio diagnóstico de TDAH, la presencia de estallidos de mal genio y déficits en la regulación emocional (irritabilidad crónica), a menudo se ven en los niños con TDAH. Esta diferenciación es necesaria puesto que la distracción, el aumento de las actividades dirigidas a un objetivo, la presión del habla y la agitación psicomotriz se producen tanto en la manía como en el TDAH con hiperactividad (Leibenluft, Charney, Towin, Bhangoo y Pine, 2003; Leibenluft et al., 2003; Leibenluft et al., 2006; Duffy, 2012). Siguiendo en la misma línea, datos

epidemiológicos sugieren que el TDAH y el trastorno bipolar comparten una arquitectura genética común (Biederman, Faraone, Mick, Wozniak, Chen, Ouellette, Marrs, Moore, Garcia, Mennin y Lelon, 1996). En efecto, estudios de investigación genética aportan datos sobre la asociación del gen DAT1 que predispone a padecer un subtipo de trastorno bipolar, caracterizado por síntomas prodrómicos tempranos que incluyen déficits atencionales (Greenwood et al., 2013).

Además, la investigación en la psicopatología del desarrollo, hizo hincapié en la importancia de la irritabilidad crónica y el Síndrome de Disregulación Afectiva (Brotman et al., 2006). En esta misma línea, el DSM-5 (APA, 2013) aporta una nueva entidad categorial, el *Disruptive Mood Dysregulation Disorder* (296,99). Del mismo modo que hay autores que sugieren la necesidad de una distribución dimensional de la población pediátrica (Leibenluft et al., 2006; Krieger, Leibenluft, Stringaris y Polanczyk, 2013), teniendo en cuenta que los fenotipos amplios de DESR incluyen trastornos de internalización y de externalización, vinculados a trastornos depresivos (Krieger et al., 2013).

Las dificultades graves de ansiedad se comprenden desde la línea que es probable que la dificultad en la regulación emocional influya en la expresión y la naturaleza de los síntomas del estado de ánimo observados (Skirrow et al., 2009). Tal y como se muestra en niños con altos niveles de reactividad emocional y escasas habilidades en la regulación emocional que sufren ansiedad en concurrencia con síntomas TDAH (Carthy et al., 2010). La reciente investigación apunta que los jóvenes con trastornos de ansiedad, presentan mayor irritabilidad y deterioro funcional comparándolos con sujetos sanos, incluso puede ser comparable con el deterioro observado en jóvenes con trastornos graves del humor. En este sentido sería interesante en futuras investigaciones examinar la fisiopatología de la ansiedad, relacionada con la irritabilidad y sus implicaciones en el tratamiento (Stoddard, Stringaris, Brotman, Montville, Pine y Leibenluft, 2013).

5.2.2. Afectación cognitiva y respuesta al MPH

La **segunda hipótesis** de nuestro estudio postula que existen diferencias significativas en la afectación cognitiva entre la población de 5 a 14 años con TDAH según la respuesta al MPH. A partir de nuestra hipótesis, analizamos las variables cognitivas en situación basal.

Evaluación de las funciones ejecutivas mediante el CPT

El CPT es la prueba neuropsicológica que mejor discrimina los grupos de niños con TDAH (Corkum y Siegel, 1993). De hecho, es la única medida neuropsicológica que evalúa directamente los síntomas centrales del TDAH (Gordon, Barkley y Lovett, 2006). Nuestros resultados en relación a la evaluación neuropsicológica basal examinados con el CPT, referidos a la falta de atención medida con los errores de omisión y la inconsistencia de atención medida con los tiempos de respuesta, no fue predictiva de respuesta al MPH. Sin embargo, a pesar de que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, la valoración basal del grupo de sujetos TDAH con mala respuesta al MPH mostró una tendencia al alza en los errores de omisión y en la variabilidad del tiempo de respuesta respecto al grupo de TDAH con buena respuesta. Asimismo se observó un tamaño del efecto de Cohen moderado en las mismas variables (véase [tabla 4.6.](#)). Nuestros resultados están en consonancia con el estudio de Lee, Song, Kim, Joung, Ha, Cheon, Shin, Yoo y Shin (2009) donde analizaron la variabilidad del tiempo de respuesta en una prueba computarizada de rendimiento de atención continua, con la hipótesis de que una gran variabilidad en el tiempo de respuesta, estaría relacionado a la mala respuesta al tratamiento con MPH. Examinaron niños de entre 6 y 18 años de edad con TDAH y administraron MPH durante 12 semanas. Concluyeron que la presencia de una alta variabilidad en el tiempo de respuesta puede predecir mala respuesta al tratamiento con MPH en niños con TDAH. En contraposición, la investigación de Park et al. (2013), sugieren que los niños con TDAH con síntomas graves de inatención, según las pruebas neuropsicológicas, tienen más probabilidad de encontrar beneficios y mejora neuropsicológica después del tratamiento con MPH (Park et al., 2013). En el mismo sentido Newcorn et al. (2010); Buitelaar, Kooij, Ramos-Quiroga, Dejonckheere, Casas, van Oene, Schauble y Trott (2011); Hale et al. (2011)

han revelado que aquellos pacientes con TDAH que presentan un mayor deterioro a nivel basal en diversas funciones cognitivas, entre ellas la atención, la memoria de trabajo y la autorregulación, suelen presentar una mejor respuesta al MPH. Sin embargo otros estudios encuentran un tamaño del efecto medio en la evaluación del CPT en los niños desatentos (Grizenko, Rodrigues-Pereira y Joobar, 2013). Existen pues, discrepancias entre diferentes investigadores y el CPT, algunos investigadores con niños mayores han demostrado datos inconsistentes entre el CPT y las puntuaciones clínicas del TDAH. Egeland, Johansen y Ueland (2009) encuentran que los errores de comisión en el CPT no muestran significación con los informes de los padres y los maestros. En un estudio de McGee, Clark y Symons (2000) no pudieron demostrar ninguna relación significativa entre las puntuaciones medias del CPT y las puntuaciones de los informes de los padres y los maestros. Los errores de omisión resultaron modestamente relacionados con las puntuaciones de los maestros en hiperactividad, un resultado inconsistente con la hipótesis que los errores de omisión específicamente están relacionados con la desatención. Epstein, Erkanli, Conners, Klaric, Costello y Angold (2003) examinaron la relación de los datos del CPT en relación a las puntuaciones de los informes de los padres, que resultó inconsistente. Estos datos indican que en muestras de edad escolar, la relación entre medidas objetivas y puntuaciones de los informantes, padres y maestros, en el comportamiento característico del TDAH son débiles e inconsistentes (Sims y Lonigan, 2012).

En resumen, en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas entre buenos y malos respondedores en lo que se refiere a los dominios del CPT. A pesar de que las medidas atencionales no difieren entre grupos de respuesta; tal y como se ha demostrado en la anterior hipótesis, sí que difieren en términos de disregulación emocional. Esta evidencia refuerza la idea de que el TDAH no es una cuestión de grado, sino que los sujetos son diferentes en cuanto a la disregulación. Esta afirmación refuerza la primera hipótesis, el punto de mira se debe dirigir, por tanto, hacia los problemas emocionales y de conducta como predictores clínicos para la respuesta farmacológica.

Evaluación de las funciones ejecutivas mediante el WISC-IV

En esta sección analizamos las características cognitivas en situación basal, mediante los resultados de las puntuaciones medias obtenidas en el WISC-IV (Wechsler, 2005), teniendo en cuenta que a partir de esta prueba se obtiene una estimación de la CI (Wechsler, 2003).

En primer lugar se analizó la **CI** teniendo en cuenta que todos los sujetos incluidos en el estudio obtenían unas puntuaciones de $CI \geq 70$ (véase [tabla 3.1.](#)). El grupo de TDAH con mala respuesta al MPH mostró una tendencia a la baja en las puntuaciones medias del la CIT, a pesar de que nuestros resultados no fueron significativos. Sin embargo, el tamaño del efecto de Cohen fue moderado (véase [tabla 4.6.](#)). Hay estudios que describen la mayor afectación de la CI como uno de los factores predictores en la persistencia del TDAH y problemas de funcionamiento (Cherkasova, Sulla, Dalena, Pondé y Hechtman, 2013). Además informan que los sujetos con puntuaciones bajas en la CI es un factor de riesgo para la disfunción conductual (Allen, Leany, Thaler, Cross, Sutton y Mayfield, 2010).

Posteriormente se analizaron las subescalas del WISC-IV: Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptivo, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento. Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. A pesar de que en el grupo de niños con mala respuesta al metilfenidato se observó una tendencia a la baja en las puntuaciones medias de todas las subescalas (véase [tabla 4.6.](#) y [figura 4.1.](#)).

Aunque los resultados cognitivos no fueran concluyentes, a continuación detallamos los análisis de la Comprensión Verbal y la Memoria de Trabajo ya que es donde pudimos observar un tamaño del efecto de Cohen sensiblemente mayor.

En el análisis de la **Comprensión Verbal** los resultados obtenidos en ambos grupos, muestran unas puntuaciones medias en un nivel de funcionamiento medio. A pesar de no obtener diferencias significativas en ambos grupos, el grupo de buena respuesta muestra una tendencia al alza en la puntuación media respecto al grupo de mala respuesta. En relación a la subescala Comprensión Verbal como predictor de respuesta al MPH, a día de hoy, no hemos encontrado ningún trabajo relacionado.

En el análisis de la **Memoria de trabajo**, los resultados obtenidos en ambos grupos, muestran unas puntuaciones medias en un nivel de funcionamiento medio-bajo (Thaler et al., 2013), sin diferencias significativas entre los dos grupos (véase [tabla 4.6.](#) y [figura 4.1.](#)). La literatura considera la memoria de trabajo como un elemento distintivo de la función ejecutiva (Barkley, 2006). En el TDAH, se acepta que los mecanismos cognitivos básicos disfuncionales son la memoria de trabajo y el déficit de inhibición de respuesta (Barkley, 2006; Martinussen, Hayden, Hogg-Johnson y Tannock, 2005). En consonancia con la literatura, nuestros resultados mostraron que la memoria de trabajo está afectada en ambos grupos. Este resultado era de esperar debido a que todos los sujetos incluidos en el estudio, tuvieron criterios de déficit de atención en las pruebas de selección. A pesar de no mostrar diferencias significativas, hubo una tendencia a la baja en la puntuación media en el grupo de TDAH con mala respuesta al MPH. Esto concuerda con estudios previos que han descrito una asociación entre el déficit en la memoria de trabajo y el déficit en la función ejecutiva y un empobrecimiento académico e interpersonal tanto en niños como en adultos con TDAH (Rubia, Taylor, Smith, Oksanen y Overmeyer, 2001; Castellanos et al., 2002; Rapport, Friedman, Tzelepis y VanVoorhis, 2002; Seidman, Valera y Bush, 2004; Alloway, Rajendran y Archibald, 2009). Otros estudios sugieren que la capacidad en la memoria de trabajo basal es la referencia de la capacidad de síntesis de DA en el cuerpo estriado (Cools, Gibbs, Miyakawa, Jagust y D'Esposito, 2008; Landau, Lal, O'Neil, Baker y Jagus, 2009) y que sujetos con mayor capacidad de memoria de trabajo está asociado a mejoría en el aprendizaje recompensa-castigo, mientras que sujetos con baja capacidad de memoria de trabajo presentan deterioro en el aprendizaje recompensa-castigo (van der Schaaf, Fallon, ter Huurne, Buitelaar y Cools, 2013).

En conclusión, en lo que se refiere a las características neuropsicológicas, nuestro estudio no encontró diferencias significativas en las puntuaciones cognitivas medias ni en las tareas neuropsicológicas estudiadas. Los test neuropsicológicos utilizados no distinguen entre los pacientes TDAH con buena y mala respuesta al MPH. Concluyendo que las características cognitivas incluidas en este estudio, no son específicas para predecir la respuesta farmacológica de los pacientes con TDAH (error tipo II). El estudio de Peyre et al. (2012), analizó variables cognitivas predictoras de respuesta al MPH en niños con TDAH y tampoco encontró significación estadística.

En otras palabras y en concordancia con la literatura previa, concluimos que las medidas neuropsicológicas sólo ofrecen modestas contribuciones en la predicción de respuesta clínica al MPH en niños con TDAH. (Rhodes, Coghil y Matthews, 2006; Coghil, Rhodes y Matthews, 2007; Hellwig-Brida, Daseking, Keller, Petermann y Goldbeck, 2011). De forma similar a lo que se observó al estudiar el CPT, estos resultados refuerzan la primera hipótesis del presente estudio, a pesar de que las funciones ejecutivas no difieren entre grupos de respuesta, sí que difieren en términos de disregulación y por tanto estamos frente a sujetos diferentes evaluados en términos de problemas emocionales y de conducta.

En relación a la afectación de la memoria de trabajo en los niños con TDAH y teniendo en cuenta que la disfunción ejecutiva en edad temprana predice la persistencia de los síntomas, la literatura actual sugiere que el entrenamiento de la memoria de trabajo mejora el funcionamiento ejecutivo general (Beck, Hanson, Puffenberger, Benninger y Benninger, 2010).

5.2.3. Factores sociodemográficos y respuesta al MPH

Finalmente, la **tercera hipótesis** postula que no existen diferencias significativas en las características sociodemográficas entre la población de 5 a 14 años con TDAH según la respuesta al MPH.

Las variables analizadas incluían edad, género, escolarización, niños con familias monoparentales, niños adoptados, niños inmigrantes y vinculados con DGAIA (institucionalizados). Nuestros resultados fueron significativos para las variables edad y niños institucionalizados (véase [tabla 4.5](#)). En otras palabras, para los niños con TDAH más pequeños y para todos los niños institucionalizados, la efectividad al MPH fue menor. A pesar de que nuestros resultados no apoyan la hipótesis, la literatura da evidencia de que los niños criados en instituciones, a menudo experimentan privación grave de estimulación social, emocional y cognitiva (McLaughlin et al., 2010). Aunque esta privación es probable que altere el desarrollo neurológico, la asociación entre ambiente adverso temprano y psicopatología siguen siendo poco conocidos (Slopen, McLaughlin, Fox, Zeanah y Nelson, 2012). La prevalencia de problemas psiquiátricos

en niños previamente institucionalizados es particularmente elevada (Rutter et al., 2001; Gunnar y Van Dulmen, 2007). La evidencia reciente sugiere que la presencia de psicopatología se explica, al menos en parte, por las alteraciones en los aspectos específicos del neurodesarrollo, hipoactivación cortical, debido a la privación en la niñez temprana (McLaughlin et al., 2010; Gunnar y Van Dulmen, 2007). Por ejemplo los patrones atípicos de la actividad eléctrica del cerebro relacionados con la hipoactivación cortical están asociados con el TDAH en los niños con antecedentes de institucionalización (McLaughlin et al., 2010). Es admisible que la amígdala pueda estar indirectamente involucrada, según la evidencia de que por un lado la amígdala es particularmente sensible a la adversidad social en la vida temprana (Pechtel y Pizzagalli, 2011; Tottenham, Hare, Quinn, McCarry, Nurse, Gilhooly, Millner, Galvan, Davidson, Eigsti, Thomas, Freed, Booma, Gunnar, Altemus, Aronson y Casey, 2010) y por otro lado, la amígdala está implicada en la percepción de los rostros (Thomas, Drevets, Whalen, Eccard, Dahl, Ryan y Casey, 2001). Finalmente la estructura y la función anormal de la amígdala están asociadas a la psicopatología, incluyendo el TDAH (Brotman et al., 2010; Frodl, Stauber, Schaaff, Koutsouleris, Scheuerecker, Ewers, Omerovic, Opgen- Rhein, Hampel, Reiser, Moller y Meisenzahl, 2010).

Por otro lado, la edad de los pacientes parece ser una variable que genera controversia. Nuestros resultados mostraron que los niños de mayor edad presentaron mayor efectividad al MPH, en comparación con los niños más pequeños con una media de edad de 7,76 años (véase [tabla 4.5.](#)). Hay trabajos que apuntan que los niños de edades inferiores a 6 años responden de manera más desfavorable al fármaco (Loney et al., 1978b). En la misma línea, hay trabajos que sugieren que una edad temprana se correlaciona con mayor incidencia de síntomas agresivos (Connor, Edwards, Fletcher, Baird, Barkley y Steingard, 2003). A la vez que existen trabajos que apoyan la idea de que edades entre 6 y 7 años tienen mayor probabilidad de responder positivamente al tratamiento farmacológico respecto a sujetos de edades superiores (Buitelaar et al., 1995; Halperin et al.;1986; McBride, 1988).

Siguiendo con los resultados sociodemográficos, para el resto de las variables, nuestros resultados apoyaron la hipótesis, no son predictivas de respuesta al MPH. Aunque se observó una tendencia a presentar menor efectividad al MPH en los niños adoptados, niños inmigrantes y familias monoparentales. En consonancia, existen estudios que analizan la relación entre el género, raza, nivel socioeconómico en niños con TDAH y la

respuesta al MPH, concluyendo que estos factores sociodemográficos, no parecen ejercer ningún tipo de efecto sobre la respuesta al tratamiento (Barkley, 1976; Effron et al., 1997; Loney et al., 1978b; Pelham et al., 1989; Chazan et al., 2011). Por el contrario, el estudio de Strine et al. (2006) analizó los factores sociales que intervienen en las dificultades emocionales y de comportamiento y el deterioro funcional en los niños con TDAH. Los resultados sugirieron que los niños con TDAH que viven en la pobreza, con familias monoparentales o tienen una sanidad con soporte estatal, presentan puntuaciones más altas en las dificultades emocionales y de comportamiento. Strine sugiere que los factores sociales de riesgo podrían predecir en parte la respuesta al MPH.

5.3. Consideraciones finales

En resumen, los resultados del presente estudio son consistentes con la premisa de que los niños con TDAH y dificultades graves de regulación emocional en la niñez temprana son más propensos a mala respuesta al MPH. Una edad de inicio temprana puede tener un riesgo más elevado de presentar trastornos de comportamiento y afectivos comórbidos. En esta misma línea, cabe destacar el primer estudio en examinar la eficacia y tolerabilidad del MPH en niños con TDAH y *Severe Mood Dysregulation* (SMD). Este estudio investigó a 33 niños de entre 5 y 12 años de edad con TDAH y SMD, comparado con un grupo control. Utilizaron 3 grupos de dosis de MPH (0,15 mg/kg; 0,3 mg/kg y 0,6 mg/kg) *versus* placebo. Todos los grupos recibieron terapia de modificación de conducta. Llegaron a la conclusión que los niños con TDAH y SMD, a pesar de las dosis optimizadas, continuaron mostrando niveles elevados de disregulación afectiva y comportamientos desafiantes en comparación con los niños con TDAH y TND que no cumplían criterios SMD (Waxmonsky et al., 2008). Tales resultados están en la línea de la reciente literatura empírica y la nueva conceptualización del TDAH (Althoff et al., 2010; Barkley, 2010; Bierderman et al., 2012; Holtmann et al., 2011; Nigg y Casey, 2005; Posner et al., 2013). En esta misma línea y en consonancia con investigaciones previas, se ha demostrado que la combinación de problemas graves de ansiedad/depresión, conducta impulsiva-agresiva

y dificultades cognitivas (especialmente falta de atención) sitúan a estos niños en un elevado riesgo de presentar una evolución negativa en la edad adulta, en forma de trastornos de personalidad, abuso de sustancias y una amplia variedad de psicopatología del adulto (Biederman, 2012; Althoff et al., 2010; Brotman et al., 2006).

Por otro lado, existe un creciente debate en torno a la relevancia del diagnóstico de SMD y otros síntomas maníacos-like en los niños con TDAH (Waxmonsky et al., 2008). Sin embargo, existe poca investigación sobre el impacto de estos síntomas en la eficacia de los tratamientos para el TDAH. La evidencia del tratamiento incluye la terapia cognitivo-conductual, en especial la intervención de los padres (Waxmonsky, Wymbs, Pariseau, Belin, Waschbusch, Babocsai, Fabiano, Akinnusi, Haak y Pelham, 2013), al mismo tiempo que impera la necesidad para la investigación sobre el tratamiento farmacológico coadyuvante.

5.4. Conclusiones

Conclusión-1. El MPH es efectivo para el tratamiento de los síntomas nucleares del TDAH, observándose una mejoría clínica en el 67,5% de los casos.

Conclusión-2. La afectación grave en la regulación emocional en los niños con TDAH reduce la efectividad del tratamiento con MPH. La evaluación de la regulación emocional en niños con TDAH proporciona información importante en relación a la respuesta al tratamiento con MPH. Para una mejor comprensión clínica es crucial evaluar la afectación emocional en el proceso diagnóstico.

Conclusión-3. Las pruebas neuropsicológicas utilizadas en este estudio no son válidas para predecir la respuesta al tratamiento con MPH. Este resultado, refuerza la primera hipótesis del presente estudio, que define los problemas emocionales y de conducta como predictores clínicos en la respuesta farmacológica.

Conclusión-4. La edad temprana al inicio de los síntomas de TDAH del niño predice menor efectividad al tratamiento con MPH. La identificación temprana del TDAH puede contribuir a un diagnóstico más exacto y a la aplicación de un tratamiento más adecuado.

Conclusión-5. El impacto negativo de las experiencias adversas tempranas en la vida, como por ejemplo la institucionalización es un factor relevante para predecir menor efectividad al MPH.

5.5. Puntos Fuertes

Los principales puntos fuertes de esta investigación pueden resumirse en que los niños TDAH son medicación-naïve, sin comorbilidad psiquiátrica y con el mismo tipo de MPH. Este hecho facilita obtener una muestra homogénea en relación a la respuesta farmacológica. Además el análisis de la respuesta al tratamiento con MPH fue a corto plazo (4 semanas), reduciendo la posible interferencia de tratamientos psicoterapéuticos adicionales y por último la utilización de medidas psicopatológicas dimensionales que permiten un examen más matizado de los patrones de conducta.

5.6. Limitaciones

Varias limitaciones deben tenerse en cuenta al interpretar nuestros resultados.

En primer lugar hay que tener en cuenta cómo se define la autorregulación de la emoción en la presente investigación. En este estudio, las puntuaciones de emocionalidad se obtuvieron a partir de los cuestionarios de observación de conducta del niño informados por los padres. Estas puntuaciones sirvieron como marcador para señalar las dificultades de regulación emocional. Dentro de este campo, existen métodos más directos y precisos para evaluar este constructo, que podrían ser incorporados en futuros estudios que examinen estos temas. Como se ha señalado recientemente, una

información más detallada sobre el tipo y la calidad de los problemas emocionales, por ejemplo, la irritabilidad, pueden tener consecuencias importantes para la evaluación clínica y la planificación del tratamiento (Deveney, Connolly, Haring, Bones, Reynolds, Kim, Pine y Leibenluft, 2013; Krieger et al., 2013).

La segunda limitación importante, es que el SMD es relativamente de nueva construcción y como tal, la validez de esta categoría diagnóstica no ha sido definitivamente establecida. Sin embargo, trabajos recientes han encontrado evidencia de la heredabilidad y deficiencias en el procesamiento emocional en los niños con SMD versus los niños con trastornos conductuales sin complicaciones (Brotman, et al., 2006; 2010).

Dado que se utilizaron criterios de exclusión para la comorbilidad psiquiátrica, los resultados obtenidos no se pueden generalizar en condiciones de comorbilidad diagnóstica. Así mismo, el presente estudio se centra en niños y adolescentes, por lo que no se puede generalizar en la población adulta con TDAH.

En este estudio se había previsto recoger información sobre informes de maestros. Sin embargo y debido a dificultades prácticas, no se obtuvieron un número suficiente de informes para calcular de forma fidedigna estos perfiles. En consecuencia, las medidas psicopatológicas dimensionales analizadas, se obtuvieron únicamente sobre informes de los padres. La disponibilidad de las aportaciones de los maestros sería de interés en futuros estudios, puesto que esta información también va dirigida sobre el funcionamiento del niño en el área escolar.

En relación al análisis de la respuesta al MPH, para los criterios de buena respuesta, se tuvieron en cuenta escalas de mejoría clínica no específicas para el TDAH. En este sentido, existen métodos más precisos para evaluar cambios clínicos que podrían ser incorporados en futuros estudios que examinen estos temas.

Otra cuestión, está en relación a la variable género. En el presente estudio, alrededor del 75% de la muestra la constituyeron niños varones, en concordancia con estudios epidemiológicos actuales, coincide en que la afectación en los varones es mayor que en el género femenino (Merikangas, He, Burstein, Swendsen, Avenevoli, Case, Georgiades, Heatan, Swanson y Olfson, 2011).

La evaluación cognitiva se limita a una selección de pruebas ejecutivas y no ejecutivas.

Otra consideración en un estudio como este, con un tamaño moderado de la muestra y basado sin un grupo de comparación control, es más difícil de detectar estadísticamente los posibles factores de confusión y por lo tanto puede limitar la generalización de nuestros hallazgos.

Finalmente, en el presente estudio no tuvimos en cuenta los antecedentes familiares psiquiátricos (Sonuga-Barke, Cartwright, Thompson, Brown, Bitsakou, Daley, Gramzow, Psychogiou y Simonoff, 2013), ni tampoco el nivel socioeconómico (Banerjee et al., 2007; Lasky-Su et al., 2007; Strine et al., 2006), variables que podrían modular la predicción de respuesta al fármaco.

A pesar de las limitaciones, los hallazgos de este estudio, tienen importantes implicaciones para la práctica clínica y la investigación.

5.7. Implicaciones para la práctica clínica

Proceso diagnóstico:

1. El presente estudio muestra la relevancia de un modelo dimensional clínico utilizando métodos psicométricos aplicados a la psicopatología del desarrollo, con cuestionarios completados por los padres. Estas escalas de observación de conducta informadas por los padres, tienen el beneficio de calificar la gravedad de los síntomas, lo que facilita al médico diferenciarlo de la evaluación cognitiva. Además, estas escalas nos proporcionan datos que complementan la información obtenida a través de métodos basados en el rendimiento ejecutivo (Mahone y Schneider, 2012).
2. Nuestros resultados proporcionan evidencia y permiten identificar características fenotípicas en los niños con TDAH que predicen mala respuesta al MPH. En este sentido se propone que los niños con TDAH que presentan un patrón clínico basado en elevaciones en las tres subescalas de la CBCL, ansiedad, agresividad y externalización y/o DESR severa predecirán mala respuesta al MPH. Del mismo modo que los niños con dificultades graves de labilidad emocional detectada en CPRS también mostraran mala respuesta al MPH.

3. Los trabajos previos que han estudiado los factores que intervienen en la variabilidad en la respuesta al MPH desde un punto de vista clínico, se basaron en la existencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, utilizando métodos diagnósticos categoriales. Por ejemplo, en el trabajo de [Blouin et al. \(2010\)](#) analizaron la predicción de respuesta al MPH en niños con TDAH y comorbilidad con ansiedad. Para este estudio, evaluaron una muestra de 18 niños de 5 a 16 años de edad con TDAH. Las medidas diagnósticas utilizadas fueron mediante los criterios DSM-IV, la escala de síntomas de TDAH de Brown ([Brown, 1995](#)), la escala de *Swanson, Nolan, Atkins and Pelham Questionnaire* (SNAP-IV) ([Swanson, 1992](#)) y la *Diagnostic Interview Schedule for Children–Parent Version* (DISC-P) ([Shaffer, Fisher y Dulcan, 1996](#)). La comorbilidad con ansiedad se evaluó mediante la DISC-P. Todos los sujetos recibieron tratamiento con MPH. Los participantes se categorizaron en dos grupos según la presencia o ausencia de ansiedad. Concluyeron que la presencia de ansiedad, tuvo efectos sobre la respuesta del tratamiento sobre el funcionamiento cognitivo, aunque parece no afectar a la respuesta conductual. En la misma línea de investigación, en el trabajo de [Ter-Stepanian et al. \(2010\)](#) analizaron la respuesta clínica del MPH en niños con TDAH y comorbilidad con trastornos psiquiátricos. Para este estudio, evaluaron a 267 niños entre 6 y 12 años de edad diagnosticados de TDAH. Las medidas utilizadas para el diagnóstico de TDAH fueron los criterios del DSM-IV y al evaluar la comorbilidad psiquiátrica se utilizó la DISC-IV ([Shaffer, Fisher y Lucas, 2000](#)). Para evaluar la capacidad cognitiva se utilizó WISC-III ([Wechsler, 1991](#)). Fue un estudio a doble ciego, con placebo y MPH. Obtuvieron el 27,7% de los niños con trastorno de conducta, el 40,8% de los niños con TND, el 47,2% con ansiedad y el 7,9% con trastorno depresivo. Concluyeron que la respuesta al MPH en niños con TDAH depende del tipo de comorbilidad psiquiátrica que presente ([Ter-Stepanian et al., 2010](#)).
4. Conviene señalar que en nuestro estudio, los niños con TDAH y otros diagnósticos psiquiátricos claramente definidos con el empleo de K-SADS ([Kaufman et al., 1997](#)), se excluyeron del estudio. A pesar de ello, la observación de un perfil de riesgo asociado a síntomas simultáneos graves de ansiedad, agresividad, externalización y labilidad emocional predijeron peor resultado al tratamiento con MPH. En efecto, nuestro trabajo complementa los sistemas de clasificación categorial, a través de un enfoque multidimensional

específico, que sintetiza la heterogeneidad clínica de los niños con TDAH en unos fenotipos con componentes más delimitados y ello permite mayor especificidad psicopatológica para establecer un tratamiento más eficaz.

5. Finalmente, este perfil psicopatológico específico identificado puede ser una herramienta de trabajo útil en el ámbito de la psiquiatría en atención primaria para identificar a los niños que puedan favorecerse del MPH e identificar aquellos niños que necesitan opciones de tratamiento alternativas.

5.8. Implicaciones para la investigación

Proceso diagnóstico: Son necesarias replicaciones en muestras más grandes en niños de temprana edad con TDAH. Para los clínicos es necesario estudiar tipos de instrumentos que ayuden a comprender mejor el diagnóstico de TDAH con disregulación emocional.

Género: Es necesaria más investigación focalizada en niñas. Es necesario identificar qué rasgos están relacionados con niños y con niñas. Niñas con TDAH se identifican más tardíamente que los niños, un objetivo futuro es la existencia de diferentes perfiles de TDAH según el género.

Familiares: Es necesaria más investigación acerca de aspectos familiares no sólo parental, sino también entre hermanos y entorno social, podría ser la base para la comprensión en el proceso diagnóstico y la respuesta al tratamiento farmacológico. Es también importante considerar los aspectos familiares relacionados con el desarrollo del TDAH infantil, estos podrían ser introducidos en la investigación del TDAH para el proceso de evaluación.

Estudios longitudinales: En el futuro, los datos longitudinales sobre distintos patrones de los síntomas y la progresión de la comorbilidad ayudarían a mejorar los sistemas de clasificación de enfermedades, fortalecer el poder de los estudios genéticos futuros y finalmente, permitir estrategias de tratamiento más específicos.

Predictores adicionales: Se necesita más investigación para replicar estudios como este y explorar los predictores adicionales para lograr una imagen más completa de las características diferenciadoras de los subgrupos de respuesta. Los análisis actuales

deberían ayudar a identificar a los niños que puedan lograr un supuesto trato de favor con MPH y además, aquellos que están en necesidad de opciones alternativas de tratamiento.

DSM-5: En el DSM-5, en relación al TDAH, amplía la edad mínima (12 años) de aparición de síntomas. Aparece un nuevo trastorno en el capítulo de trastornos depresivos, Disruptive Mood Dysregulation Disorder, el que motiva detectar pacientes que quizás de otra manera quedaban excluidos de diagnóstico. Este estudio está basado en criterios diagnósticos DSM-IV-TR. Es necesario realizar estudios similares basados en criterios del DSM-5.

Bases neurobiológicas: El presente estudio abre líneas de investigación basadas en los factores neurobiológicos de los marcadores de mala respuesta al MPH.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda y el apoyo de personas cercanas a mi. Mi sincera y especial gratitud a:

Todos los niños participantes, sus padres/tutores legales y maestros.

Mis directores de tesis, **Antoni Bulbena Vilarrasa**, por ofrecerme la oportunidad de desarrollar mi trabajo en nuestra Institución, *INAD-PSMar*. **Òscar Vilarroya Oliver** por introducirme en esta tesis y profundizar en el trabajo científico. **Daniel Bergé Baquero** por la continua supervisión en el desarrollo del estudio. Gracias por vuestro apoyo y por compartir vuestros conocimientos en el campo de la neuropsiquiatría y de la investigación.

Luis Miguel Martín López, mi co-supervisor, por alentarme y guiarme en el proceso del doctorado. Gracias por ser un buen amigo, por respaldarme y motivarme además de compartir tus conocimientos conmigo.

Todos los miembros del grupo de evaluación del *Centre de Salut Mental Infantil – Juvenil de Sant Martí* (**Marta Aceña Díaz, Santiago Batlle Vila, Ester Camprodon Rosanas y Nuria Ibáñez Martínez**), mis compañeros y pilar de esta investigación. Gracias por vuestra colaboración, por vuestro coraje y por vuestra amistad.

Núria Ribas Fitó por su generosa ayuda en el asesoramiento del análisis estadístico, por su corrección en las pruebas y por su asistencia en las cuestiones prácticas durante el proceso de la investigación.

Anna Muñoz García por su amabilidad, alentadora y excelente ayuda en las notas finales del trabajo.

Oriol Tuca Vancells por su amable colaboración en el diseño de la portada de mi trabajo.

Mi familia: **Paco**, por estar conmigo en los momentos buenos y malos, por escuchar mis quejas y recordarme, ‘nunca te rindas’. **Mar**, por todo el amor y el apoyo. ¡Os quiero! También me gustaría expresar mi gratitud hacia mis padres, **Teresa y Joan** (en memoria), quienes me han mostrado el camino para una vida con ilusión y llena de proyectos.

Esta investigación fue posible con el sustento de la beca concedida por la Fundación Alicia Koplowitz en ‘Ayudas a la investigación en psiquiatría de la infancia y adolescencia y enfermedades neurodegenerativas tempranas’, en la convocatoria de 2008.

Las editoriales Elsevier, Editorial Médica Panamericana y American Psychiatric Publishing Publications por autorizarme a reproducir parte de su material y Roberto Bergado por concederme el permiso de utilizar su ilustración en la portada de mi tesis.

REFERENCIAS

- Abikoff, H., McGough, J., Vitiello, B., McCracken, J., Davies, M., Walkup, J., Riddle, M., Oatis, M., Greenhill, L., Skrobala, A., March, J., Gammon, P., Robinson, J., Lazell, R., McMahon, D.J., Ritz, L. y RUPP ADHD/Anxiety Study Group. (2005). Sequential Pharmacotherapy for children with comorbid attention deficit/ hyperactivity and anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 418-427.
- Achenbach, T.M. (1990). Conceptualization of developmental psychopathology. In Lewis, M. y Miller, S.M. (Eds.) (1990). *Handbook of developmental psychopathology*. (1st ed.). New York: Plenum Press.
- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Achenbach, T.M. y Edelbrock, C.S. (1986). Empirically based assessment of the behavioral/emotional problems of 2- and 3-year-old children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 629-650.
- Achenbach, T.M. y Edelbrock, C.S. (1989). Diagnostic, taxonomic and assessment issues. In Ollendick, T.H. y Hersen, M. (Eds.) (1989). *Handbook of Child Psychopathology*. (2nd ed. pp. 53-73). New York: Plenum Press.
- Achenbach, T.M. y Ruffle, T.M. (2000). The child behavior checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatrics in Review*, 21, 265-271.
- Adell, A. y Artigas, F. (2004). The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 415-431.
- Advokat, C. (2009). What Exactly Are the Benefits of Stimulants for ADHD?. *Journal of attention disorders*, 12, 495-498.

- Aebi, M., Muller, U.C., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Ebstein, R., Eisenberg, J., Gill, M., Manor, I., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Thompson, M., Taylor, E., Faraone, S.V. y Steinhausen, H.C. (2010). Predictability of oppositional defiant disorder and symptom dimensions in children and adolescents with ADHD combined type. *Psychological Medicine*, 40, 2089-2100.
- Agha, S.S., Zammit, S., Thapar, A. y Langley, K. (2013). Are parental ADHD problems associated with a more severe clinical presentation and greater family adversity in children with ADHD? *European Child and Adolescent Psychiatry*, 22(6), 369-377.
- Albert, J., López-Martin, S., Fernández-Jaen, A. y Carretie, L. (2008). Alteraciones emocionales en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad: Datos existentes y cuestiones abiertas. *Revista de Neurología*, 47, 39-45.
- Allen, D.N., Leany, B.D., Thaler, N.S., Cross, C., Sutton, G.P. y Mayfield, J. (2010). Memory and attention profiles in pediatric traumatic brain injury. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25, 618-633.
- Alloway, T.P., Rajendran, G. y Archibald, L.M.D. (2009). Working memory in children with developmental disorders. *Journal of Learning Disabilities*, 42, 372-382.
- Almeida, L.G. (2005). Alteraciones anatómico-funcionales en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Salud Mental*, 28, 1-12.
- Almeida, L.G., Ricardo-Garcell, J., Prado, H., Barajas, L., Fernández-Bouzas, A., Avila, D. y Martínez, R.B. (2010b). Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *Journal of Psychiatric Research*, 44(16), 1214-1223.
- Althoff, R.R., Rettew, D.C., Ayer, L.A. y Hudziak, J.J. (2010). Cross-informant agreement of the Dysregulation Profile of the Child Behavior Checklist. *Psychiatry Research*, 178(3), 550-555.
- Althoff, R.R., Rettew, D.C., Faraone, S.V., Boomsma, D.I. y Hudziak, J.J. (2006). Latent Class Analysis Shows Strong Heritability of the Child Behavior Checklist–Juvenile Bipolar Phenotype. *Biological Psychiatry*, 60(9), 903-911.

- Althoff, R.R., Verhulst, F., Rettew, D.C., Hudziak, J.J. y van der Ende, J. (2010). Adult Outcomes of Childhood Dysregulation: A 14-year Follow-up Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(11), 1105-1116.
- Aman, M.G., Kern, R.A., McGhee, D.E. y Arnold, L.E. (1993). Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: Clinical and side effects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 851-859.
- Aman, M.G., Marks, R.E., Turbott, S.H., Wilsher, C.P. y Merry, S.N. (1991). Clinical effect of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 246-256.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (2nd ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (3rd ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed. Rev.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2004). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed. Rev). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders* (5th ed.). Arlington: American Psychiatric Association.
- Anastopoulos, A.D., Smith, T.F., Garrett, M.E., Morrissey-Kane, E., Schatz, N.K., Sommer, J.L., Kollins, S.H. y Ashley-Koch, A. (2011). Self-Regulation of Emotion, Functional Impairment, and Comorbidity Among Children With AD/HD. *Journal of Attention Disorders*, 15(7), 583-592.
- Arnold, P.D., Ickowicz, A., Chen, S. y Schachar, R. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder with and without obsessive compulsive behaviours: clinical characteristics, cognitive assessment, and risk factors. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50, 59–66.

- Arnsten, A.F. (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2376-2383.
- Arnsten, A.F. (2007). Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of "representational knowledge": a rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness. *Cerebral Cortex*, 17(S1), i6-i15.
- Arnsten, A.F. (2009). The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *The Journal of Pediatrics*, 154(5), I-S43
- Arnsten, A.F. (2011). Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical network. *Biological Psychiatry*, 69(12), e89-e99.
- Arnsten, A.F. y Castellanos, F.X. (2003). Neurobiology of attention regulation and its disorders. In Martin, A., Scahill, L., Charney, D.S. y Leckman, J.F. (Eds.) (2003). *Pediatric Psychopharmacology: Principles and Practice*. New York, NY: Oxford University Press.
- Arnsten, A.F. y Li, B.M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 57, 1377-1384.
- Arnsten, A.F y Pliszka, S.R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 99, 211-216.
- Arnsten, A.F y Rubia, K. (2012). Neurobiological Circuits Regulating Attention, Cognitive Control, Motivation, and Emotion: Disruptions in Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(4), 356-367.
- Aron, A.R., Robbins, T.W. y Poldrack, R.A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 170-177.

- Arria, A.M., Derauf, C., Lagasse, L.L., Grant, P., Shah, R., Smith, L., Haning, W., Huestis, M., Strauss, A., Della Grotta, S., Liu, J. y Lester, B. (2006). Methamphetamine and other substance use during pregnancy: preliminary estimates from the Infant Development, Environment, and Lifestyle (IDEAL) study. *Maternal and Child Health Journal, 10*, 293-302.
- Artigas-Pallarés, J. (2009). Modelos cognitivos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología, 49*, 587-593.
- Asch, M., Cortese, S., Perez Diaz, F., Pelissolo, A., Aubron, V., Orejarena, S., Acquavia, E., Mouren, M.C., Michel, G., Gorwood, P. y Purper-Ouakil, D. (2009). Psychometric properties of a French version of the junior temperament and character inventory. *European Child and Adolescent Psychiatry, 18(3)*, 144-153.
- Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V. y Van Tol, H.H. (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *Journal of Neurochemistry, 65*, 1157-1165.
- Asherson, P., Brookes, K., Franke, B., Chen, W., Gill, M., Ebstein, R.P., Buitelaar, J., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E., Eisenberg, J., Manor, I., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C. y Faraone, S.V. (2007). Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *American Journal Psychiatry, 164*, 674-677.
- Asherson, P., Chen, W., Craddock, B. y Taylor, E. (2007). Adult attention deficit/hyperactivity disorder: Recognition and treatment in general adult psychiatry. *British Journal of Psychiatry, 190*, 4-5.
- Asvold, B.O., Bjoro, T., Nilsen, T.I., Vatten, L.J. (2007). Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Archives of Internal Medicine, 167*, 1428-1432.
- Ayer, L., Althoff, R., Ivanova, M., Rettew, D., Waxler, E., Sulman, J. y Hudziak, J. (2009). Child Behavior Checklist Juvenile Bipolar Disorder (CBCL-JBD) and CBCL Posttraumatic Stress Problems (CBCL-PTSP) scales are measures of a single dysregulatory syndrome. *Journal of child psychology and psychiatry, 50(10)*, 1291-1300.

- Ballon, N., Leroy, S., Roy, C., Bourdel, M.C., Olie, J.P., Charles-Nicolas, A., Krebs, M.O. y Poirier, M.F. (2007). Polymorphisms TaqI A of the DRD2, BallI of the DRD3, exon III repeat of the DRD4, and 30 UTR VNTR of the DAT: association with childhood ADHD in male African-Caribbean cocaine dependents. *American Journal of Medical Genetics, 144B*, 1034-1041.
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B. y Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry, 19(3)*, 237-257.
- Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D.R., Sergeant, J.A., Sonuga-Barke, E., Zuddas, A., Taylor, E. y ADHD European Guidelines Group. (2009). The MTA at 8. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 48(11)*, 1120-1124.
- Banaschewski, T., Coghill, D., Santosh, P., Zuddas, A., Asherson, P., Buitelaar, J., Danckaerts, M., Döpfner, M., Faraone, S.V., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Sonuga-Barke, E.J. y Taylor, E. (2006). Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *European Child and Adolescent Psychiatry, 15(8)*, 476-495.
- Banerjee, T., Middleton, F. y Faraone, S.V. (2007). Environmental risk factors for attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica, 96*, 1269-1274.
- Barbas, H., Medalla, M., Alade, O., Suski, J., Zikopoulos, B. y Lera, P. (2005). Relationship of prefrontal connections to inhibitory systems in superior temporal areas in the rhesus monkey. *Cerebral Cortex, 15*, 1356-1370.
- Bargagna, S., Canepa, G., Costagli, C., Dinetti, D., Marcheschi, M., Millepiedi, S., Montanelli, L., Pinchera, A. y Chiovato, L. (2000). Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach. *Thyroid, 10*, 243-249.
- Barkley, R.A. (1976). Predicting the response of hyperkinetic children to stimulant drugs: a review. *Journal of Abnormal Child Psychology, 4(4)*, 327-348.
- Barkley, R.A. (1990). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. (1st ed.). New York, NY: The Guildford Press.

- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Barkley, R.A. (2006). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. (3rd ed.). New York, NY: The Guilford Press.
- Barkley, R.A. (2010). Deficient Emotional Self-Regulation: A Core Component of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of ADHD and Related Disorders*, 1(2), 5-85.
- Barkley, R.A. (2012). *Executive Functions: What They Are, How They Work, and Why They Evolved*. (1st ed.) New York, NY: The Guilford Press.
- Barkley, R.A., Grodzinsky, G. y DuPaul G.J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20(2), 163-188.
- Barkley, R.A., McMurray, M.B., Edelbrock, C.S. y Robbins, K. (1989). The response of aggressive and nonaggressive ADHD children to two doses of methylphenidate. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28(6), 873-881.
- Barkley, R.A. y Peters, H. (2012). The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *Journal of Attention Disorders*, 16(8), 623-630 .
- Barr, C.L., Kroft, J., Feng, Y., Wigg, K., Roberts, W., Malone, M., Ickowicz, A., Schachar, R., Tannock, R. y Kennedy, J.L. (2002). The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 255-259.
- Bass, J., Corwin, M., Gozal, D., Moore, C., Nishida, H., Parker, S., Schonwald, A., Wilker, R., Stehle, S. y Kinane, T.B. (2004). The Effect of Chronic or Intermittent Hypoxia on Cognition in Childhood: A Review of the Evidence. *Pediatrics*, 114, 805-816.
- Beck, S.J., Hanson, C.A., Puffenberger, S.S., Benninger, K.L. y Benninger, W.B. (2010). A controlled trial of working memory training for children and adolescents with ADHD. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 39(6), 825-836.

- Beck, L.F., Morrow, B., Lipscomb, L.E., Johnson, C.H., Gaffield, M.E., Rogers, M. y Gilbert, B.C. (2002). Prevalence of selected maternal behaviors and experiences, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51, 1-27.
- Bellgrove, M.A., Barry, E., Johnson, K.A., Cox, M., Daibhis, A., Daly, M., Hawi, Z., Lambert, D., Fitzgerald, M., McNicholas, F., Robertson, I.H., Gill, M. y Kirley, A. (2008). Spatial attentional bias as a marker of genetic risk, symptom severity, and stimulant response in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2536-2545.
- Berquin, P.C., Giedd, J., Jacobsen, L., Hamburger, S., Krain, A., Rapoport, J. y Castellanos, F.X. (1998). The cerebellum in attention-deficit/hyperactivity disorder: a morphometric study. *Neurology*, 50, 1087-1093.
- Berridge, C.W., Devilbiss, D.M. y Andrzejewski, M.E. (2006). Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biological Psychiatry*, 60, 1111-1120.
- Best, M., Williams, J.M. y Coccaro, E.F. (2002). Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 8448-8453.
- Bhaduri, N., Das, M., Sinha, S., Chattopadhyay, A., Gangopadhyay, P.K., Chaudhuri, K., Singh, M. y Mukhopadhyay, K. (2006). Association of dopamine D4 receptor (DRD4) polymorphisms with attention deficit hyperactivity disorder in Indian population. *American Journal of Medical Genetics*, 141B, 61-66.
- Bhutta, A., Cleves, M., Casey, P., Cradock, M. y Anand, K.J. (2002). Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm. *JAMA*, 288, 728-737.
- Bhutta, A. y Anand, K.J. (2001). Abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes. *Trends in Neurosciences*, 24, 129-132.
- Biederman, J. (1995). Developmental subtypes of juvenile bipolar disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 3(4), 227-230.

- Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., Sprich-Bukminister, S., Ugaglia, 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. Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728-738.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Mick, E., Moore, P. y Lelon, E. (1996). Child Behavior Checklist findings further support comorbidity between ADHD and amajor depression in a referred sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(6), 734-742.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Mick, E., Wozniak, J., Chen, L., Ouellette, C., Marrs, A., Moore, P., Garcia, J., Mennin, D. y Lelon, E. (1996). Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35(8), 997-1008.
- Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Curtis, S., Chen, L., Marrs, A., Ouellette, C., Moore, P. y Spencer, T. (1996). Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four year prospective follow up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 343-351.
- Biederman, J., Monuteaux, M.C., Kendrick, E., Klein, K.L. y Faraone, S.V. (2005). The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in a paediatric patients with ADHD. *Archives of disease in childhood*, 90(10), 1010-1015.
- Biederman, J., Petty, C., Day, H., Goldin, R.L., Spencer, T., Faraone, S.V., Surman, C.B. y Wozniak, J. (2012). Severity of the aggression/anxiety-depression/attention child behavior checklist profile discriminates between different levels of deficits in emotional regulation in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 33(3), 236-243.
- Biederman, J., Petty, C., Monuteaux, M.C., Evans, M., Parcell, T., Faraone, S.V. y Wozniak, J. (2009). The CBCL-Pediatric Bipolar Disorder Profile Predicts a Subsequent Diagnosis of Bipolar Disorder and Associated Impairments in ADHD Youth Growing Up: A Longitudinal Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 732-740.

- Biederman, J. y Spencer, T. (2000). Non-stimulant treatments for ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9, 51-59.
- Biederman, J., Spencer, T.J., Lomedico, A., Day, H., Petty, C.R. y Faraone, S.V. (2012). Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *Psychological Medicine*, 42, 639-646.
- Biederman, J., Spencer, T.J., Petty, C., Hyder, L.L., O'Connor, K.B., Surman, C.B.H. y Faraone, S.V. (2012). Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD: prospective controlled study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 267-276.
- Bird, H.R., Canino, G., Rubio-Stipec, M. y Ribera, J.C. (1987). Further measures of the psychometric properties of the Children's Global Assessment Scale. *Archives of General Psychiatry*, 44, 821-824.
- Blackman, G.L., Ostrander, R. y Herman, K.C. (2005). Children with ADHD and depression: a multisource, multimethod assessment of clinical, social, and academic functioning. *Journal of Attention Disorders*, 8, 195-207.
- Blouin, B., Maddeaux, C. y van Stralen, J. (2010). Predicting response of ADHD symptoms to Methylphenidate treatment based on comorbid anxiety. *Journal of Attention Disorders*, 13, 414-419.
- Boles, M., Lynch, F. y DeBar, L. (2001). Variations in pharmacotherapy for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in managed care. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11, 43-52.
- Boomsma, D.I., Rebollo, I., Derks, E.M., van Beijsterveldt, T.C., Athliff, R.R., Rettew, D.C. y Hudziak, J.J. (2006). Longitudinal stability of the CBCL-juvenile bipolar disorder phenotype: A study in Dutch twins. *Biological Psychiatry*, 60(9), 912-920.
- Braaten, E.B. y Rosen, L.A. (2000). Self-regulation of affect in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and non-ADHD boys: differences in empathic responding. *Journal of Consulting and clinical psychology*, 68(2), 313-321.

- Braun, J.M., Kahn, R., Froehlich, T., Auinger, P. y Lanphear, B. (2006). Exposures to environmental toxicants and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in U.S children. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1904-1909.
- Brookes, K., Xu, X., Chen, W., Zhou, K., Neale, B., Lowe, N., Anney, R., Franke, B., Gill, M., Ebstein, R., Buitelaar, J., Sham, P., Campbell, D., Knight, J., Andreou, P., Altink, M., Arnold, R., Boer, F., Buschgens, C., Butler, L., Christiansen, H., Feldman, L., Fleischman, K., Fliers, E., Howe-Forbes, R., Goldfarb, A., Heise, A., Gabriels, I., Korn-Lubetzki, I., Johansson, L., Marco, R., Medad, S., Minderaa, R., Mulas, F., Muller, U., Mulligan, A., Rabin, K., Rommelse, N., Sethna, V., Soroohan, J., Uebel, H., Psychogiou, L., Weeks, A., Barrett, R., Craig, I., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E., Eisenberg, J., Kuntsi, J., Manor, I., McGuffin, P., Miranda, A., Oades, R.D., Plomin, R., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Taylor, E., Thompson, M., Faraone, S.V. y Asherson, P. (2006a). 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.
- Brookes, K.J., Knight, J., Xu, X. y Asherson, P. (2005). DNA pooling analysis of ADHD and genes regulating vesicle release of neurotransmitters. *American Journal of Medical Genetics*, 139B, 33-37.
- Brookes, K.J., Mill, J., Guindalini, C., Curran, S., Xu, X., Knight, J., Chen, C.K., Huang, Y.S., Sethna, V., Taylor, E., Chen, W., Breen, G. y Asherson, P. (2006b). A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry*, 63, 74-81.
- Brotman, M.A., Rich, B.R., Guyer, A.E., Lunsford, J.R., Horsey, S.E., Reising, M.M., Thomas, L.A., Fromm, S.J., Towbin, K., Pine, D.S. y Leibenluft, E. (2010). Amygdala Activation During Emotion Processing of Neutral Faces in Children With Severe Mood Dysregulation Versus ADHD or Bipolar Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 167, 61-69.

- Brotman, M.A., Schmajuk, M., Rich, B.A., Dickstein, D.P., Guyer, A.E., Costello, E.J., Egger, H.L., Angold, A., Pine, D.S. y Leibenluft, E. (2006). Prevalence, Clinical Correlates, and Longitudinal Course of Severe Mood Dysregulation in Children. *Biological Psychiatry*, 60, 991-997.
- Brown, T.E. (1996). *Brown attention deficit disorder scales (BADDs)*. (1996, 2001). San Antonio, TX: PsychCorp/Pearson.
- Brown, T.E. (2009). *ADHD Comorbidities: Handbook for ADHD Complications in Children and Adults*. (1st ed. chapter 1). Washington, DC and London, UK: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Brown, T.E. (1995). Differential diagnosis of ADD vs. ADHD in adults. In Nadeau, K.G. (Ed.) (1995). *A Comprehensive Guide to Attention Deficit Disorder in Adults*. (1st ed. pp. 93-108). New York, NY: Brunner/Mazel.
- Brown, R., Amler, R., Freeman, W., Perrin, J., Stein, M., Feldman, H., Pierce, K., Wolraich, M. y the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement and the American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. (2005). Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics*, 115(6), e749-757.
- Buitelaar, J.K., Kooij, J.J., Ramos-Quiroga, J.A., Dejonckheere, J., Casas, M., van Oene, J.C., Schauble, B. y Trott, G.E. (2011). Predictors of treatment outcome in adults with ADHD treated with OROS(R) methylphenidate. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 35, 554-560.
- Buitelaar, J.K., Van der Gaag, R.J., Swabb-Barneveld, H. y Kuiper, M. (1995). Prediction of clinical response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 1025-1032.
- Bunge, S.A., Ochsner, K.N., Desmond, J.E., Glover, G.H. y Gabrieli, J.D. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain*, 124, 2074-2086.

- Bush, G., Spencer, T.J., Holmes, J., Shin, L.M., Valera, E.M., Seidman, L.J., Makris, N., Surman, C., Aleari, M., Mick, E. y Biederman, J. (2008). Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Archives of General Psychiatry*, *65(1)*, 102-114.
- Bush, G. (2010). Attention Deficit Hyperactivity Disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 278-300.
- Bush, G. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *69(12)*, 1160-1167.
- Buschman, T.J. y Miller, E.K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, *315*, 1860-1862.
- Cadesky, E.B., Mota, V.L. y Schachar, R.J. (2000). Beyond words: how do children with ADHD and/or conduct problems process nonverbal information about affect? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39(9)*, 1160-1167.
- Cardó, E., Servera, M. y Llobera, J. (2007). Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población normal de la isla de Mallorca. *Revista de neurología*, *44*, 10-14.
- Carlson, G.A. (2007). Who are the children with severe mood dysregulation, a.k.a. "rages"? *The American Journal of Psychiatry*, *164(8)*, 1140-1142.
- Carmona, S., Proal, E., Hoekzema, E.A., Gispert, J.D., Picado, M., Moreno, I., Soliva, J.C., Bielsa, A., Rovira, M., Hilferty, J., Bulbena, A., Casas, M., Tobeña, A. y Vilarroya, O. (2009). Ventro-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *66(10)*, 972-977.
- Carthy, T., Horesh, N., Apter, A. y Gross, J.J. (2010). Patterns of emotional reactivity and regulation in children with anxiety disorders. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *32*, 23-36.

- Caspi, A., Langley, K., Milne, B., Moffitt, T.E., O'Donovan, M., Owen, M.J., Polo Tomas, M., Poulton, R., Rutter, M., Taylor, A., Williams, B. y Thapar, A. (2008). A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65, 203-210.
- Castellanos, F.X. y Acosta, M.T. (2004). Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Revista de Neurología*, 38, 131-136.
- Castellanos, F.X. y Acosta, M.T. (2011). Hacia un entendimiento de los mecanismos moleculares de los tratamientos farmacológicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 52(S1), S155-S160.
- Castellanos, F.X., Elia, J., Kruesi, M.J., Marsh, W.L., Gulotta, C.S., Potter, W.Z., Ritchie, G.F., Hamburger, S.D. y Rapoport, J.L. (1996a). Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 14(2), 125-137.
- Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., Sarfatti, S.E., Vauss, Y.C., Snell, J.W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A.L., Ritchie, G.F., Rajapakse, J.C. y Rapoport, J.L. (1996b). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(7), 607-616.
- Castellanos, F.X., Lee, P., Sharp, W., Jeffries, N., Greenstein, D. y Clasen, L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of the American Medical Association*, 288, 1740-1748.
- Castellanos, F.X. y Proal, E. (2009). Location, location, and thickness: volumetric neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder comes of age. *Journal of The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(10), 979-981.
- Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J., Milham, M.P. y Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117-123.

- Castellanos, F.X. y Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617-628.
- Chambers, C.D., Garavan, H. y Bellgrove, M.A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 33, 631-646.
- Chazan, R., Borowski, C., Pianca, T., Ludwig, H., Rodhe, L.A. y Polanczyk, G. (2011). Do phenotypic characteristic, parental psychopathology, family functioning, and environmental stressors have a role in the response to Methylphenidate in children with Attention Deficit/hyperactivity disorder? *Journal of clinical psychopharmacology*, 31, 309-317.
- Cherkasova, M., Sulla, E.M., Dalena, K.L., Pondé, M.P. y Hechtman, L. (2013). Developmental Course of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and its Predictors. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 22(1), 47-54.
- Cheuk, D.K. y Wong, V. (2006). Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behavior Genetics*, 36, 651-659.
- Childress, A.C., Arnold, V., Adeyi, B., Dirks, B., Babcock, T., Scheckner, B., Lasser, R. y Lopez, F.A. (2014). The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children 6 to 12 years of age with ADHD in a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Attention Disorders*, 18(2), 123-132.
- Cho, S.C., Kim, J.W., Kim, B.N., Hwang, J.W., Park, M., Kim, S.A., Cho, D.Y., Yoo, H.J., Chung, U.S., Son, J.W. y Park, T.W. (2008a). No evidence of an association between norepinephrine transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder: a family-based and case-control association study in a Korean sample. *Neuropsychobiology*, 57, 131-138.
- Cho, S.C., Kim, J.W., Kim, B.N., Hwang, J.W., Shin, M.S., Park, M., Kim, S.A., Cho, D.Y., Yoo, H.J., Chung, U.S., Son, J.W. y Park, T.W. (2008b). Association between the alpha-2C-adrenergic receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder in a Korean sample. *Neuroscience Letter*, 446, 108-111.

- Christakou, A., Halari, R., Smith, A.B., Ifkovits, E., Brammer, M. y Rubia, K. (2009). Sex-dependent age modulation of frontostriatal and temporo-parietal activation during cognitive control. *Neuroimage* 48, 223-236.
- Clatworthy, P.L., Lewis, S.J., Brichard, L., Hong, Y.T., Izquierdo, D., Clark, L., Cools, R., Aigbirhio, F.I., Baron, J.C., Fryer, T.D. y Robbins T.W. (2009). Dopamine release in dissociable striatal subregions predicts the different effects of oral methylphenidate on reversal learning and spatial working memory. *The Journal of Neuroscience*, 29(15), 4690-4696.
- Clemens, J.A. y Fuller, R.W. (1979). Differences in the effects of amphetamine and methylphenidate on brain dopamine turnover and serum prolactin concentration in reserpine treated rats. *Life Sciences*, 24(22), 2077-2081.
- Coghill, D.R., Rhodes, S.M. y Matthews, K. (2007). The neuropsychological effects of chronic methylphenidate on drug-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 62(9), 954-962.
- Coghill, D.R. y Sonuga-Barke, J.S. (2012). Annual Research Review: Categories versus dimensions in the classification and conceptualization of child and adolescent mental disorders – implications of recent empirical study. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(5), 469-489.
- Coghill, D., Spiel, G., Baldursson, G., D pfner, M., Lorenzo, M.J., Ralston, S.J. y Rothenberger, A. (2006). Which factors impact on clinician-rated impairment in children with ADHD?. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 15(S1), 30-37. Erratum in *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2009 Mar, 18(3), 194-196.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Conners, C.K. (1994). Conners Rating Scales. In Maruish, M.E. (Ed.) (1994). *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*. (1st ed. pp. 550-578). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Conners, C.K. (2001). *Conners' Rating Scales-Revised*. (1st ed.). New York, NY: Multi-Health Systems.

- Conners, C.K. y Barkley, R.A. (1985). Rating Scales and Checklists for Child Psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin*, 21(4), 809-843.
- Conners, C.K., Sitarenios, G., Parker, J. y Epstein, J. (1998a). The revised Conners parent rating scale (CPRS-S): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(4), 257-268.
- Conners, C., Sitarenios, G., Parker, J. y Epstein, J. (1998b). Revision and restandardization of the Conners teacher rating scale (StRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(4), 279-291.
- Connor, D.F., Edwards, G., Fletcher, K.E., Baird, J., Barkley, R.A. y Steingard, R.J. (2003). Correlates of comorbid psychopathology in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 193-200.
- Connor, D.F., Findling, R.L., Kollins, S.H., Sallee, F., López, F.A., Lyne, A. y Tremblay, G. (2010). Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS drugs*, 24(9), 755-768.
- Conter, V., Cortinivis, I., Rogari, P. y Riva, L. (1995). Weight growth in infants born to Mothers who smoked during pregnancy. *British Medical Journal*, 310, 768-771.
- Cools, R., Gibbs, S.E., Miyakawa, A., Jagust, W. y D'Esposito, M. (2008). Working memory capacity predicts dopamine synthesis capacity in the human striatum. *The Journal of Neuroscience*, 28, 1208-1212.
- Corbett, B. y Glidden, H. (2000). Processing affective stimuli in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 6(2), 144-155.
- Corkum, P.V. y Siegel, L.S. (1993) Is the Continuous Performance Task a valuable research tool for use with children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 1217-1239.

- Cornelius, M., Goldschmidt, L., DeGenna, N. y Day, N. (2007). Smoking during teenage pregnancies: effects on behavioral problems in offspring. *Nicotine and Tobacco Research, 9*, 739-750.
- Cornelius, M., Taylor, P., Geva, D. y Day, N. (1995). Prenatal tobacco and Marijuana use among adolescents: effects on offspring gestational age, growth, and morphology. *Pediatrics, 95*, 738-743.
- Cornelius, M. y Day, N. (2009). Developmental consequences of prenatal tobacco exposure. *Current Opinion in Neurology, 22*, 121-125.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M.P. y Castellanos, F.X. (2012). Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *The American Journal of Psychiatry, 169*, 1038-1055.
- Costello, E., Angold, A., Burns, B., Stangl, D., Tweed, D., Erkanli, A. y Worthman, C. (1996). The great smoky mountains study of youth, goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Archives of General Psychiatry, 53*, 1129-1136.
- Coull, J.T. y Nobre, A.C. (1998). Where and when to pay attention: The neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *The Journal of Neuroscience, 18*, 7426-7435.
- Counsell, S. y Boardman, J. (2005). Differential brain growth in the infant born preterm: Current knowledge and future developments from brain imaging. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 10*, 403-410.
- Crowe, D.A., Chafee, M.V., Averbeck, B.B. y Georgopoulos, A.P. (2004). Neural activity in primate parietal area 7a related to spatial analysis of visual mazes. *Cerebral Cortex, 14*, 23-34.
- Cubillo, A., Halari, R., Giampietro, V., Taylor, E. y Rubia, K. (2011). Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *Psychiatry Research, 193(1)*, 17-27.

- Da Fonseca, D., Seguíer, V., Santos, A., Poinso, F. y Deruelle, C. (2009). Emotion understanding in children with ADHD. *Child Psychiatry and Human Development*, *40(1)*, 111-121.
- Dalsgaard, S., Mortensen, P.B., Frydenberg, M. y Thomsen, P.H. (2002). Conduct problems, gender and adult psychiatric outcome of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Sciences*, *181*, 416–421.
- Daviss, W.B. (2008). A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *18(6)*, 565-571.
- Davis, C., Patte, K., Levitan, R.D., Carter, J., Kaplan, A.S., Zai, C., Reid, C., Curtis, C. y Kennedy, J.L. (2009). A psycho-genetic study of associations between the symptoms of binge eating disorder and those of attention deficit (hyperactivity) disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *43*, 687-696.
- De Caluwé, E., Decuyper, M. y De Clercq, B. (2013). The child behavior checklist dysregulation profile predicts adolescent DSM-5 pathological personality traits 4 years later. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *22(7)*, 401-411.
- de Haan, M., Wyatt, J., Roth, S., Vargha-Khadem, F., Gadian, D. y Mishkin, M. (2006). Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Developmental Science*, *9*, 350-358.
- del Campo, N., Chamberlain, S., Sahakian, B. y Robbins, T. (2011): The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *69(12)*, 145-157.
- Derryberry, D. y Rothbart, M.K. (1997). Reactive and effortful processes in the organization of temperament. *Development and Psychopathology*, *9*, 633-652.
- Desimone, R., Albright, T.D., Gross, C.G. y Bruce, C. (1984). Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *The Journal of Neuroscience*, *4*, 2051-2062.

- Deveney, C.M., Connolly, M.E., Haring, C.T., Bones, B.L., Reynolds, R.C., Kim, P. Pine, D.S. y Leibenluft, E. (2013). Neural mechanisms of frustration in chronically irritable children. *The American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1186-1194.
- Diamond, I.R., Tannock, R. y Schachar, R.J. (1999) Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 402-409.
- Díez, A., Figueroa, A. y Soutullo, C. (2006). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato. *Revista de pediatría de atención primaria*, 8, 135-155.
- Dilenge, M., Majnemer, A. y Shevell, M.I. (2001). Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *Journal of Child Neurology*, 16, 781-792.
- Diler, R.S., Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Gill, M., Strober, M., Kolko, D.J., Goldstein, T.R., Hunt, J., Yang, M., Ryan, N.D., Iyengar, S., Dahl, R.E., Dorn, L.D. y Keller, M.B. (2009). The Child Behavior Checklist (CBCL) and the CBCL-bipolar phenotype are not useful in diagnosing pediatric bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19(1), 23-30.
- DiMaio, S., Grizenko, N. y Joobert, R. (2003). Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28(1), 27-38.
- Doerfler, L., Connor, D. y Toscano, J.P. (2011). The CBCL Bipolar Profile and Attention, Mood and Behavior Dysregulation. *Journal of Child and Family Studies*, 20, 545-553.
- Douglas, V. (1972). Stoop, look and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Canadian Journal of Behavioural Science*, 4, 159-182.
- Douglas, V. y Parry, P.A. (1983). Effects of reward on delayed reaction time task performance of hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 11(2), 313-326.
- Duffy, A. (2012). The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. *The American Journal of Psychiatry*, 169, 1247-1255.

- DuPaul, G.J., Power, T.J., Anastopoulos, A.D. y Reid, R. (1998). *ADHD Rating Scale, Vol. IV*. (1st ed.). New York, NY: Guilford Press.
- Durston, S., Davidson, M.C., Mulder, M.J., Spicer, J.A., Galvan, A., Tottenham, N., Scheres, A., Castellanos, F.X., van Engeland, H. y Casey B.J. (2007). Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(9), 881-889.
- Durston, S., Fossella, J.A., Mulder, M.J., Casey, B.J., Ziermans, T.B., Vessaz, M.N. y Van Engeland, H. (2008). Dopamine transporter genotype conveys familial risk of attention-deficit/hyperactivity disorder through striatal activation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 61-67.
- Dwyer, J., Broide, R. y Leslie, F. (2008). Nicotine and Brain development. *Birth Defects Research*, 84, 30-44.
- Dykman, R.A. y Ackerman, P.T. (1991). Attention deficit disorder and specific reading disability: separate but often overlapping disorders. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 96-103.
- Effron, D., Jarman, F. y Barker, M. (1997). Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. *Pediatrics*, 100(6), E6.
- Egeland, J., Johansen, S.N. y Ueland, T. (2009). Differentiating between ADHD sub-types on CCPT measures of sustained attention and vigilance. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50, 347-354.
- El-Faddagh, M., Laucht, M., Maras, A., Vohringer, L. y Schmidt, M.H. (2004). Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. *Journal of Neural Transmission*, 111(7), 883-889.
- Epstein, J.N., Casey, B.J., Tonev, S.T., Davidson, M.C., Reiss, A.L., Garrett, A., Hinshaw, S.P., Greenhill, L.L., Glover, G., Shafritz, K.M., Vitolo, A., Kotler, L.A., Jarrett, M.A. y Spicer, J. (2007). ADHD and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(9), 899-913.

- Epstein, J.N., Erkanli, A., Conners, C.K., Klaric, J., Costello, J.E. y Angold, A. (2003). Relations between continuous performance test performance measures and ADHD behaviors. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31, 543-554.
- Faraone, S.V. (2003). Understanding the effect size of ADHD medications: implications for clinical care. *Medscape. Psychiatry Mental Health*, 8(2).
- Faraone, S.V., Althoff, R.R., Hudziak, J.J., Monuteaux, M. y Biederman, J. (2005). The CBCL predicts DSM bipolar disorder in children: a receiver operating characteristic curve analysis. *Bipolar Disorders*, 7(6), 518-524.
- Faraone, S.V., Biederman, J. y Monuteaux, M.C. (2000). Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: evidence for a familial subtype. *Biological Psychiatry*, 48(1), 21-29.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Spencer, T.J. y Aleardi, M. (2006). Comparing the Efficacy of Medications for ADHD Using Meta-analysis. *Medscape General Medicine*, 8(4), 4.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A. y Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
- Fareri, D., Martín, L. y Delgado, M. (2008). Reward-related processing in the human brain: developmental considerations. *Development and Psychopathology*, 20, 1191-1211.
- Fenercioglu, A., Tamer, I., Karatekin, G. y Nuhoglu, A. (2009). Impaired postnatal growth of infants prenatally exposed to cigarette smoking. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 218, 221-228.
- Fergusson, D.M., Horwood, L.J. y Lynskey, M.T. (1994). Structure of DSM-III-R criteria for disruptive childhood behaviours: Confirmatory factor models. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 1145-1154.
- Fernández-Jaén, A., Martín Fernández-Mayoralas, D., Calleja-Pérez, B., Muñoz-Jareño, N. y López-Arribas, S. (2012). Endofenotipos genómicos del trastorno por déficit de atención /hiperactividad. *Revista de neurología*, 54(S1), S81-87.

- Fernández-Mayoralas, D.M., Fernández-Jaén, A., García-Segura, J.M. y Quiñones-Tapia, D. (2010). Neuroimagen en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de neurología*, 50(S3), S125-133.
- Filipek, P., Semrud, M., Steingrad, R., Kennedy, D. y Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis: comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48, 589-601.
- Fitzgerald, M., Bellgrove, M. y Gill, M. (2007). *Handbook of Attention Deficit 14-Hyperactivity Disorder*. (1st ed.). Chichester, England: John Wiley and Sons Ltd.
- Ford, T., Goodman, R. y Metzler, H. (2003). The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: The prevalence of DSM-IV disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 1203-1211.
- Frodl, T., Stauber, J., Schaaff, N., Koutsouleris, N., Scheuerecker, J., Ewers, M., Omerovic, M., Opgen-Rhein, M., Hampel, H., Reiser, M., Moller, H.J. y Meisenzahl, E. (2010). Amygdala reduction in patients with ADHD compared with major depression and healthy volunteers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(2), 111-118.
- Fuster, J. (2008). *The Prefrontal Cortex*. (4th ed.). London, UK: Academic Press.
- Gadow, K.D., Nolan, E.E. y Sverd, J. (2002). Anxiety and depression symptoms and response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 267-274.
- Gagne, J.R., Saudino, K.J. y Asherson, P. (2011). The Genetic Etiology of Inhibitory Control and Behavior Problems at 24 Months of Age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(11), 1155-1163.
- Gainetdinov, R.R. (2008). Dopamine transporter mutant mice in experimental neuropharmacology. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 377(4-6), 301-313.
- Gau, S.S. y Chang, J.P. (2013). Maternal parenting styles and mother-child relationship among adolescents with and without persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 34(5), 1581-1594.

- Gazzaley, A., Rissman, J., Cooney, J., Rutman, A., Seibert, T., Clapp, W. y D'Esposito, M. (2007). Functional interactions between prefrontal and visual association cortex contribute to top-down modulation of visual processing. *Cerebral Cortex*, *17*(S1), i125-i135.
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Delbello, M.P., Frazier, J. y Beringer, L. (2002b). Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *12*(1), 3-9.
- Ghuman, J.K., Aman, M.G., Lecavalier, L., Riddle, M.A., Gelenberg, A., Wright, R., Rice, S., Ghuman, H.S. y Fort, C. (2009). Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study of Methylphenidate for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Preschoolers with Developmental Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *19*(4), 329-339.
- Gillberg, C. (2003). Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Archives of Disease in Childhood*, *88*, 904-910.
- Gizer, I.R., Ficks, C. y Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*, *126*(1), 51-90.
- Godefroy, O. y Rousseaux, M. (1996). Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain and Cognition*, *30*, 155-174.
- Goez, H., Back-Bennet, O. y Zelnik, N. (2007). Differential stimulant response on attention in children with comorbid anxiety and oppositional defiant disorder. *Journal of Child Neurology*, *22*, 538-542.
- Goldsmith, H.H. (1996). Studying temperament via construction of the Toddler Behavior Assessment Questionnaire. *Child Development*, *67*, 218-235.
- Goos, L.M., Crosbie, J., Payne, S. y Schachar, R. (2009). Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *American Journal of Psychiatry*, *166*, 711-717.

- Gordon, M., Barkley, R.A. y Lovett, B.J. (2006). Test and observational measures. In Barkley, R.A. (Ed.) (2006). *Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment*. (3rd ed. pp. 369-388). New York, NY: The Guilford Press.
- Gottman, J.M. y Katz, L.F. (1989). Effects of marital discord on young children's peer interaction and health. *Developmental Psychology*, 25, 373-381.
- Gray, J.R. y Kagan, J. (2000). The challenge of predicting which children with attention deficit hyperactivity disorder will respond positively to methylphenidate. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 21, 471-489.
- Graziano, P.A., McNamara, J.P., Geffken, G.R. y Reid, A.M. (2013). Differentiating Co-Occurring Behavior Problems in Children With ADHD: Patterns of Emotional Reactivity and Executive Functioning. *Journal of Attention Disorders*, 17(3), 249-260.
- Grevet, E.H., Marques, F.Z., Salgado, C.A., Fischer, A.G., Kalil, K.L., Victor, M.M., Garcia, C.R., Sousa, N.O., Belmonte-de-Abreu, P. y Bau, C.H. (2007). Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 114, 1631-1636.
- Greene, R.W. (2010). *The explosive Child: A New Approach for Understanding and Parenting Easily Frustrated, Chronically Inflexible Children*. (3rd ed.). New York, NY: Harper Collins.
- Greenhill, L.L., Pliszka, S., Dulcan, M.K., Bernet, W., Arnold, V., Beitchman, J., Benson, R.S., Bukstein, O., Kinlan, J., McClellan, J., Rue, D., Shaw, J.A. y Stock, S. (2002). Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(S2), 26S-49S.
- Greenhill, L.L., Swanson, J.M., Vitiello, B., Davies, M., Clevenger, W., Wu, M., Arnold, L.E., Abikoff, H.B., Bukstein, O.G., Conners, C.K., Elliott, G.R., Hechtman, L., Hinshaw, S.P., Hoza, B., Jensen, P.S., Kraemer, H.C., March, J.S., Newcorn, J.H., Severe, J.B., Wells, K. y Wigal, T. (2001). Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(2), 180-187.

- Greenwood, T.A., Joo, E.J., Shekhtman, T., Sadovnick, A.D., Remick, R.A., Keck, P.E., McElroy, S.L. y Kelsoe, J.R. (2013). Association of dopamine transporter gene variants with childhood ADHD features in bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 162B(2), 139-145.
- Grizenko, N., Kovacina, B., Ben Amor, L., Schwartz, G., Ter-Stepanian, M. y Joobar, R. (2006). Relationship between response to methylphenidate treatment in children with ADHD and psychopathology in their families. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(1), 47-53.
- Grizenko, N., Rodrigues-Pereira, R.M. y Joobar, R. (2013). Sensitivity of Scales to Evaluate Change in Symptomatology with Psychostimulants in Different ADHD Subtypes. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 22(2), 153-158.
- Gruber, R., Joobar, R., Grizenko, N., Leventhal, B., Cook Jr., E. y Stein, M. (2009). Dopamine Transporter Genotype and Stimulant Side Effect Factors in Youth Diagnosed with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19, 233-239.
- Gunnar, M.R. y Van Dulmen, M.H.M. (2007). International Adoption Project Team. Behavior problems in postinstitutionalized internationally adopted children. *Development and Psychopathology*, 19(1), 129-148.
- Guy, W. (1976). *Early clinical drug evaluation (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: National Institute of Mental Health.
- Hale, J.B., Reddy, L.A., Semrud-Clikeman, M., Hain, L.A., Whitaker, J., Morley, J., Lawrence, K., Smith, A. y Jones, N. (2011). Executive impairment determines ADHD medication response: implications for academic achievement. *Journal of Learning Disabilities*, 44(2), 196-212.
- Halperin, J.M., Gittelman, R., Katz, S. y Struve, F.A. (1986). Relationship between stimulant effect, electroencephalogram, and clinical neurological findings in hyperactive children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 25, 820-825.

- Halperin, J.M., Rucklidge, J.J., Powers, R.L., Miller, C.J. y Newcorn, J.H. (2011). Childhood CBCL bipolar profile and adolescent/young adult personality disorder: a 9-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 130(1-2), 155-161.
- Hampton, A.N., Adolphs, R., Tyszka, M.J. y O'Doherty, J.P. (2007). Contributions of the amygdale to reward expectancy and choice signals in human prefrontal cortex. *Neuron*, 55, 545-555.
- Handen, B.L., Feldman, H., Gosling, A., Breaux, A.M. y McAuliffe, S. (1991). Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30(2), 241-245.
- Harris, A.N., Stoppelbein, L., Greening, L., Becker, S.P., Luebbe, A. y Fite, P. (2013). Child Routines and Parental Adjustment as Correlates of Internalizing and Externalizing Symptoms in Children Diagnosed with ADHD. *Child Psychiatry and Human Development*.
- Hautmann, C., Rothenberger, A. y D pfner, M. (2013). An observational study of response heterogeneity in children with attention deficit hyperactivity disorder following treatment switch to modified-release methylphenidate. *BioMed Central Psychiatry*, 13, 219-228.
- Hawi, Z., Dring, M., Kirley, A., Foley, D., Kent, L., Craddock, N., Asherson, P., Curran, S., Gould, A., Richards, S., Lawson, D., Pay, H., Turic, D., Langley, K., Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A., Fitzgerald, M. y Gill, M. (2002). Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Molecular Psychiatry*, 7, 718-725.
- Hayes, B. y Sharif, F. (2009). Behavioural and emotional outcome of very low birth weight infants – literature review. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 22, 849-856.
- Hellwig-Brida, S., Daseking, M., Keller, F., Petermann, F. y Goldbeck, L. (2011). Effects of Methylphenidate on Intelligence and Attention Components in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 21(3), 245-253.

- Henker, B. y Whalen, C.K. (1999). The child with attention-deficit/hyperactivity disorder. In Quay, H.C. y Hagen, A.E. (Eds.) (1999). *Handbook of disruptive behavior*. (1st ed. pp. 157-178). New York, NY: Plenum.
- Hill, D., Yeo, R., Campbell, R., Hart, B., Vigil, J. y Brooks, W. (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*, *17*, 496-505.
- Hindmarsh, P.C., Geary, M.P., Rodeck, C.H., Kingdom, J.C. y Cole, T.J. (2008). Factors predicting ante- and postnatal growth. *Pediatric Research*, *63*, 99-102.
- Hinshaw, S.P. (1992). Externalizing behavior problems and academic underachievement in childhood and adolescence: Causal relationships and underlying mechanisms. *Psychological Bulletin*, *111*(1), 127-155.
- Hinshaw, S.P. (1992). Academic under achievement, attention deficits, and aggression: comorbidity and implications for intervention. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *60*, 893-903.
- Hinshaw, S.P. y Melnick, S.M. (1995). Peer relationships in boys with attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid aggression. *Development and Psychopathology*, *7*, 627-647.
- Holtmann, M., Bölte, S., Goth, K., Döpfner, M., Plück, J., Huss, M., Fegert, J.M., Lehmkuhl, G., Schmeck, K. y Poustka, F. (2007). Prevalence of the Child Behavior Checklist-pediatric bipolar disorder phenotype in a German general population sample. *Bipolar Disorders*, *9*(8), 895-900.
- Holtmann, M., Buchmann, A.F., Esser, G., Schmidt, M.H., Banaschewski, T. y Laucht, M. (2011). The Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile predicts substance use, suicidality, and functional impairment: a longitudinal analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*(2), 139-147.
- Holtmann, M., Duketis, E., Goth, K., Poustka, F. y Bölte, S. (2010). Severe affective and behavioral dysregulation in youth is associated with increased serum TSH. *Journal of Affective Disorders*, *121*, 184-188.

- Holtmann, M., Goth, K., Wöckel, L., Poustka, F. y Bölte, S. (2008). CBCL-pediatric bipolar disorder phenotype: severe ADHD or bipolar disorder?. *Journal of Neural Transmission*, 115(2), 155-161.
- Hudziak, J.J., Althoff, R.R., Derks, E.M., Faraone, S.V. y Boomsma, D.I. (2005). Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist-juvenile bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 58(7), 562-568.
- Ilgin, N., Senol, S., Gucuyener, K., Gokcora, N. y Sener, S. (2001). Is increased D2 receptor availability associated with response to stimulant medication in ADHD. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(11), 755-760.
- Inder, T., Wells, S., Mogridge, N., Spencer, C. y Volpe, J. (2003). Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *Journal of Pediatrics*, 143, 171-179.
- Indredavik, M.S., Vik, T., Heyerdahl, S., Kulseng, S. y Brubakk, A.M. (2005). Psychiatric symptoms in low birth weight adolescents, assessed by screening questionnaires. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 14, 226-236.
- Ivanova, M.Y., Dobrean, A., Dopfner, M., Erol, N., Fombonne, E., Fonseca, A.C. y Chen, W.J. (2007). Testing the 8-syndrome structure of the Child Behavior Checklist in 30 societies. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 36, 405-417.
- Jacobson, J.L. y Jacobson, S.W. (1990). Effects of in utero exposure to PCBs and related contaminants on cognitive functioning in young children. *Journal of Pediatrics*, 116, 38-45.
- Jensen, P., Hinshaw, S., Kraemer, H., Lenora, N., Newcorn, J., Abikoff, H., March, J., Arnold, E., Cantwell, D., Conners, C.K., Elliott, G., Greenhill, L., Hechtman, L., Hoza, B., Pelham, W., Severe, J., Swanson, J., Wells, K., Wigal, T. y Vitiello, B. (2001). ADHD comorbidity findings from the MTA Study: Comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 147-158.
- Jensen, S.A. y Rosen, L.A. (2004). Emotional reactivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Attention Disorders*, 8(2), 53-61.

- Jester, J.M., Nigg, J.T., Buu, A., Puttler, L.I., Glass, J.M., Heitzeg, M.M., Fitzgerald, H.E. y Zucker, R.A. (2008). Trajectories of Childhood Aggression and Inattention/Hyperactivity: Differential Effects on Substance Abuse in Adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(10), 1158-1165.
- Johnson, K.A., Kelly, S.P., Robertson, I.H., Barry, E., Mulligan, A., Daly, M., Lambert, D., McDonnell, C., Connor, T.J., Hawi, Z., Gill, M. y Bellgrove, M.A. (2008). Absence of the 7-repeat variant of the DRD4 VNTR is associated with drifting sustained attention in children with ADHD but not in controls. *American Journal of Medical Genetics*, 147B(6), 927-937.
- Johnson, K.A., Wiersema, J.R. y Kuntsi, J. (2009). What would Karl Popper say? Are current psychological theories of ADHD falsifiable? *Behavioural and Brain Functions*, 5, 15.
- Johnson, S. (2007). Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 12, 363-373.
- Jorde, R. y Sundsfjord, J. (2006). Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromso study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 114, 343-347.
- Kaplan, S.L., Busner, J., Kupietz, S., Wassermann, E. y Segal, B. (1990). Effects of methylphenidate on adolescents with aggressive conduct disorder and ADDH: a preliminary report. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 9(5), 719-723.
- Karama, S., Grizenko, N., Sonuga-Barke, E., Doyle, A., Biederman, J., Mbekou, V., Polotskaia, A., Ter-Stepanian, M., De Guzman, R., Bellingham, J., Sengupta, S. y Joobar, R. (2008). Dopamine transporter 3'UTR VNTR genotype is a marker of performance on executive function tasks in children with ADHD. *BMC Psychiatry*, 8, 45.
- Kates, W., Frederikse, M., Mostofsky, S., Folley, B., Cooper, K. y Mazur-Hopkins, P. (2002). MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Research*, 116, 63-81.

- Kats-Gold, I., Besser, A. y Priel, B. (2007). The role of simple emotion recognition skills among school aged boys at risk of ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(3), 363-378.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D. y Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988.
- Kendell, R. y Jablensky, A. (2003). Distinguishing between the validity and utility of psychiatry diagnosis. *American Journal of Psychiatry*, 160, 4-12.
- Kendler, K. (1990). Towards a scientific psychiatric nosology: Strengths and limitations. *Archives of General Psychiatry*, 47, 969-973.
- Klorman, R., Brumaghim, J.T., Salzman, L.F., Strauss, J., Borgstedt, A.D., McBride, M.C. y Loeb, S. (1988). Effects of methylphenidate on attention-deficit hyperactivity disorder with and without aggressive/noncompliant features. *Journal of Abnormal Psychology*, 97(4), 413-422.
- Klorman, R., Brumaghim, J.T., Salzman, L.F., Strauss, J., Borgstedt, A.D., McBride, M.C. y Loeb, S. (1989). Comparative effects of methylphenidate on attention-deficit hyperactivity disorder with and without aggressive/noncompliant features. *Psychopharmacology Bulletin*, 25(1), 109-113.
- Knudsen, E.I. (2007). Fundamental components of attention. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 57-78.
- Kobel, M., Bechtel, N., Weber, P., Specht, K., Klarhöfer, M., Scheffler, K., Opwis, K. y Penner, I.K. (2009). Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *European Journal of Paediatric Neurology*, 13(6), 516-23.
- Kochanska, G., Murray, K., Jacques, T.Y., Koenig, A.L. y Vandegest, K.A. (1996). IC in young children and its role in emerging internalization. *Child Development*, 67, 490-507.

- Kollins, S.H., Anastopoulos, A.D., Lachiewicz, A.M., FitzGerald, D., Morrissey-Kane, E., Garrett, M.E., Keatts, S.L. y Ashley-Koch, A.E. (2008). SNPs in dopamine D2 receptor gene (DRD2) and norepinephrine transporter gene (NET) are associated with continuous performance task (CPT) phenotypes in ADHD children and their families. *American Journal of Medical Genetics*, 147B, 1580-1588.
- Konrad, K., Dempfle, A., Friedel, S., Heiser, P., Holtkamp, K., Walitza, S., Sauer, S., Warnke, A., Remschmidt, H., Gilsbach, S., Schafer, H., Hinney, A., Hebebrand, J. y Herpertz-Dahlmann, B. (2009). Familiarity and molecular genetics of attention networks in ADHD. *American Journal of Medical Genetics*, 153B(1), 148-158.
- Konrad, K., Neufang, S., Fink, G.R. y Herpertz-Dahlmann, B. (2007). Long-term effects of methylphenidate on neural networks associated with executive attention in children with ADHD: results from a longitudinal functional MRI study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(12), 1633-1641.
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G.R. y Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 59(7), 643-651.
- Kopeckova, M., Paclt, I., Petrasek, J., Pacltova, D., Malikova, M. y Zagatova, V. (2008). Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6-10 age. *Neuroendocrinology Letters*, 29, 246-251.
- Krain, A.L. y Castellanos, F.X. (2006). Brain development and ADHD. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 433-44.
- Krieger, F.V., Leibenluft, E., Stringaris, A. y Polanczyk, G.V. (2013). Irritability in children and adolescents: past concepts, current debates, and future opportunities. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(S1), S32-39.
- Kringelbach, M.L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(9), 691-702.

- Kuczenski R., Leith, N.J. y Applegate, C.D. (1983). Striatal dopamine metabolism in response to apomorphine: the effects of repeated amphetamine pretreatment. *Brain Research*, 258(2), 333-337.
- Kwon, H.J. y Lim, M.H. (2013). Association between dopamine Beta-hydroxylase gene polymorphisms and hyperactivity disorder in Korean children. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 17(7), 529-534.
- LaHoste, G.J., Swanson, J.M., Wigal, S.B., Glabe, C., Wigal, T. King, N. y Kenedy, J.L. (1996). Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 1(2), 121-124.
- Landau, S.M., Lal, R., O'Neil, J.P., Baker, S. y Jagus, W.J. (2009). Striatal dopamine and working memory. *Cerebral Cortex*, 19, 445-454.
- Landau, S. Milich, R. y Diener, M.B. (1998). Peer relations of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Reading and Writing Quarterly*, 14, 83-105.
- Langley, K., Fowler, T.A., Grady, D.L., Moyzis, R.K., Holmans, P.A., van den Bree, M.B., Owen, M.J., O'Donovan, M.C. y Thapar, A. (2009). Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 18(1), 26-32.
- Langley, K., Marshall, L., van den Bree, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M. y Thapar, A. (2004). Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 161, 133-138.
- Lanphear, B., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D.C., Canfield, R.L., Dietrich, K.N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S.J., Needleman, H.L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J. y Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*, 113, 898-899.

- Lasky-Su, J., Anney, R.J., Neale, B.M., Franke, B., Zhou, K., Maller, J.B., Vasquez, A.A., Chen, W., Asherson, P., Buitelaar, J., Banaschewski, T., Ebstein, R., Gill, M., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C., Taylor, E., Daly, M., Laird, N., Lange, C. y Faraone, S.V. (2008a). Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, 147B*, 1355-1358.
- Lasky-Su, J., Faraone, S.V., Lange, C., Tsuang, M., Doyle, A., Smoller, J., Laird, N. y Biederman, J. (2007). A Study of how socioeconomic status moderates the relationship between SNPs encompassing BDNF and ADHD symptom counts in ADHD families. *Behavior Genetics, 37*, 487-497.
- Lasky-Su, J., Neale, B.M., Franke, B., Anney, R.J., Zhou, K., Maller, J.B., Vasquez, A.A., Chen, W., Asherson, P., Buitelaar, J., Banaschewski, T., Ebstein, R., Gill, M., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C., Taylor, E., Daly, M., Laird, N., Lange, C. y Faraone, S.V. (2008b). 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, 147B*, 1345-1354.
- Lee, S.I., Hong, S.D., Kim, S.Y., Kim, E.J., Kim, J.H., Kim, J.H., Park, M.K., Park, S., Park, J.H., Oh, E.Y., Lim T.S., Cheong, S., Cho, I.H. y Choi, J.W. (2007). Efficacy and tolerability of OROS methylphenidate in Korean children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 31*, 210-216.
- Lee, S.H., Song, D.H., Kim, B.N., Joung, Y.S., Ha, E.H., Cheon, K.A., Shin, Y.J., Yoo, H.J. y Shin, D.W. (2009). Variability of response time as a predictor of methylphenidate treatment response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal, 50*, 650-655.
- Leibenluft, E., Blair, R.J., Charney, D.S. y Pine, D.S. (2003). Irritability in pediatric mania and other childhood psychopathology. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1008*, 201-218.

- Leibenluft, E., Charney, D.S., Towin, K.E., Bhangoo, R.K. y Pine, D.S. (2003). Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(3), 430-436.
- Leibenluft, E., Cohen, P., Gorrindo, T., Brook, J.S. y Pine, D.S. (2006). Chronic versus episodic irritability in youth: a community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *16*, 456-466.
- Leviton, A. y Gilles, F. (1996). Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and "periventricular" leukomalacia: how are they related? *Pediatric Neurology*, *15*, 127-136.
- Levitt, P., Rakic, P. y Goldman-Rakic, P. (1984). Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: A fluorescence histochemical analysis. *The Journal of Comparative Neurology*, *227*, 23-36.
- Levy, F. y Hobbes, G. (1988). The action of stimulant medication in attention deficit disorder with hyperactivity: dopaminergic, noradrenergic, or both? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *27*, 802-805.
- Lewinsohn, P.M., Shankman, S.A., Gau, J.M. y Klein, D.N. (2004). The prevalence and comorbidity of subthreshold psychiatric conditions. *Psychological Medicine*, *34*(4), 613-622.
- Li, J., Wang, Y., Zhou, R., Zhang, H., Yang, L., Wang, B. y Faraone, S.V. (2007). Association between polymorphisms in serotonin transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. *American Journal of Medical Genetics*, *144B*, 14-19.
- Lindström, K., Hallberg, B., Blennow, M., Wolff, K., Fernell, E. y Westgren, M. (2008). Moderate neonatal encephalopathy: Pre and perinatal risk factors and long-term outcome. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, *87*, 503-509.

- 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.R. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1028-1040.
- Liotti, M., Pliszka, S.R., Perez, R., Kothmann, D. y Woldorff, M.G. (2005). Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex*; 41(3), 377-388.
- Livingston, R.L., Dykman, R.A. y Ackerman, P.T. (1992). Psychiatric comorbidity and response to two doses of methylphenidate in children with attention deficit disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2(2), 115-122.
- Loney, J., Langhorne, J.E. Jr. y Paternite, C.E. (1978a). Empirical basis for subgrouping the hyperkinetic/minimal brain dysfunction syndrome. *Journal of Abnormal Psychology*, 87(4), 431-441.
- Loney, J., Prinz, R.J., Mishalow, J. y Joad, J. (1978b). Hyperkinetic/aggressive boys in treatment: predictors of clinical response to methylphenidate. *The American Journal of Psychiatry*, 135(12), 1487-1491.
- Loo, S.K., Specter, E., Smolen, A., Hopfer, C., Teale, P.D. y Reite, M.L. (2003). Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 986-993.
- López, R.E. (1965). Hyperactivity in twins. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 10, 421-426.
- López-Martín, S., Albert, J., Fernández-Jaén, A. y Carretié, L. (2010). Neurociencia afectiva del TDAH: Datos existentes y direcciones futuras. *Escritos de Psicología*, 3, 17-29.
- Lorenzo, P. (2008). Introducción, conceptos y clasificación. En Lorenzo-Velázquez, B., Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.) (2008). *Farmacología Básica y Clínica*. (18ª ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

- Loro-López, M., Quintero, J., García-Campos, N., Giménez-Gómez, B., Pando, F., Varela-Casal, P., Campos, J.A. y Correas-Laufer, J. (2009). Actualización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 49, 257-264.
- Lou, H. (1996). Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxichaemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatrica*, 85, 1266-1271.
- Lowe, N., Kirley, A., Hawi, Z., Sham, P., Wickham, H., Kratochvil, C.J., Smith, S.D., Lee, S.Y., Levy, F., Kent, L., Middle, F., Rohde, L.A., Roman, T., Tahir, E., Yazgan, Y., Asherson, P., Mill, J., Thapar, A., Payton, A., Todd, R.D., Stephens, T., Ebstein, R.P., Manor, I., Barr, C.L., Wigg, K.G., Sinke, R.J., Buitelaar, J.K., Smalley, S.L., Nelson, S.F., Biederman, J., Faraone, S.V. y Gill, M. (2004). Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *The American Journal of Human Genetics*, 74(2), 348-356.
- Luman, M., Oosterlaan, J. y Sergeant, J.A. (2005). The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clinical Psychology Review*, 25(2), 183-213.
- Lyoo, I., Noam, G., Lee, H., Kennedy, B. y Renshaw, P. (1996). The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention deficit hyperactivity disorder: A brain magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 40, 1060-1063.
- Ma, C.L., Arnsten, A. y Li, B.M. (2005). Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical alpha2-adrenoceptors in monkeys. *Biological Psychiatry*, 57, 192-195.
- Ma, C.L., Qi, X.L., Peng, J.Y. y Li, B.M. (2003). Selective deficit in no-go performance induced by blockade of prefrontal cortical alpha 2-adrenoceptors in monkeys. *NeuroReport*, 14, 1013-1016.
- Maedgen, J.W. y Carlson, C.L. (2000). Social functioning and emotional regulation in the attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *Journal of Clinical Child Psychology*, 29(1), 30-42.

- Maher, B.S., Marazita, M.L., Ferrell, R.E. y Vanyukov, M.M. (2002). Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatric Genetics*, *12(4)*, 207-215.
- Mahone, E.M. y Schneider, H.E. (2012). Assessment of Attention in Preschoolers. *Neuropsychology Review*, *22*, 361-383.
- Malhotra, A.K., Kestler, L.J., Mazzanti, C., Bates, J.A., Goldberg, T y Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *The American Journal of Psychiatry*, *159(4)*, 652-654.
- Manes, F., Sahakian, B.J., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M. y Robbins, T. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*, *125*, 624-639.
- Mansi, G., Raimondi, F., Pichini, S., Capasso, L., Sarno, M., Zuccaro, P., Pacifici, R., Garcia-Algar, O., Romano, A. y Paludetto, R. (2007). Neonatal urinary cotinine correlates with behavioral alterations in newborns prenatally exposed to tobacco smoke. *Pediatric Research*, *61*, 257-261.
- Mardomingo Sanz, M.J. (1994). Trastorno hiperactivo. En Mardomingo Sanz, M.J. (Ed.) (1994). *Psiquiatría Del Niño y Del Adolescente: Método, Fundamentos y Síndromes*. (1ª ed. pp. 415-418). Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.
- Martel, M.M. (2009). Research review: a new perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder: emotion dysregulation and trait models. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *50(9)*, 1042-1051.
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S. y Tannock, R. (2005). A Meta-Analysis of Working Memory Impairments in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *44(4)*, 377-384
- Matochik, J.A., Nordahl, T.E., Gross, M., Semple, W.E., King, A.C., Cohen, R.M. y Zametkin, A.J. (1993). Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacology*, *8(4)*, 377-386.

- Maunu, J., Parkkola, R., Rikalainen, H., Lehtonen, L., Haataja, L., Lapinleimu, H. y the PIPARI Group. (2009). Brain and Ventricles in Very Low Birth Weight Infants at Term: A Comparison Among Head Circumference, Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging. *Pediatrics*, 123, 617-626.
- Mayes, S.D. y Calhoun, S.L. (2006). WISC-IV and WISC-III Profiles in Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 9(3), 486-493.
- McBride, M.C. (1988). An individual double-blind crossover trial for assessing methylphenidate response in children with attention deficit disorder. *Journal of Pediatrics*, 113, 137-145.
- McClure, S.M., Laibson, D.I., Loewenstein, G. y Cohen, J.D. (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science*, 306(5695), 503-507.
- McEvoy, B., Hawi, Z., Fitzgerald, M. y Gill, M. (2002). No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms and ADHD in the Irish population. *American Journal of Medical Genetics*, 114(6), 665-666.
- McGee, R.A., Clark, S.E. y Symons, D.K. (2000). Does the Conners' Continuous Performance Test aid in ADHD diagnosis? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 415-424
- McGough, J.J., Loo, S.C., McCracken, J.T., Dang, J., Clark, S., Nelson, S.F. y Smalley, S.L. (2008). CBCL Pediatric Bipolar Disorder Profile and ADHD: Comorbidity and Quantitative Trait Loci Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(10), 1151-1157.
- McLaughlin, K.A., Fox, N.A., Zeanah, C.H., Sheridan, M.A., Marshall, P. y 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.
- Melnick, S.M. y Hinshaw, S.P. (2000). Emotion regulation and parenting in AD/HD and comparison boys: linkages with social behaviors and peer preference. *Journal of abnormal child psychology*, 28(1), 73-86.

- Merikangas, K.R., He, J.P., Burstein, M., Swendsen, J., Avenevoli, S., Case, B., Georgiades, K., Heaton, L., Swanson, S. y Olfson, M. (2011). Service Utilization for Lifetime Mental Disorders in U.S. Adolescents: Results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(1), 32-45.
- Mesulam, M.M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 12, 1013-1052.
- Meyer, S.E., Carlson, G.A., Youngstrom, E., Ronsaville, D.S., Martínez, P.E., Gold, Ph.W., Hakak, R. y Radke-Yarrow, M. (2009). Long-term outcomes of youth who manifested the CBCL-Pediatric Bipolar Disorder phenotype during childhood and/or adolescence. *Journal of Affective Disorders*, 113(3), 227-235.
- Mick, E., Biederman, J., Pandina, G. y Faraone, S.V. (2003). A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 53, 1021-1027.
- Mick, E. y Faraone, S.V. (2008). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17, 261-284.
- Mick, E., Spencer, T., Wozniak, J. y Biederman, J. (2005). Heterogeneity of irritability in attention-deficit/hyperactivity disorder subjects with and without mood disorders. *Biological Psychiatry*, 58(7), 576-582.
- Minde, K., Eakin, L., Hechtman, L., Ochs, E., Bouffard, R., Greenfield, B. y Loooper, K. (2003). The psychosocial functioning of children and spouses of adults with ADHD. *Journal of children psychology and psychiatry*, 44(4), 637-646.
- Molina-Moreno, A. (2001). Instrumentos de evaluación clínica en niños y adolescentes. *Revista de Psiquiatría y Psicología del Niño y del Adolescente*, 2(1), 23-40.
- Montañes, F., Gangoso, A. y Martínez, M. (2009). Fármacos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 48, 469-481.
- Monuteaux, M.C., Biederman, J., Doyle, A.E., Mick, E. y Faraone, S.V. (2009). Genetic risk for conduct disorder symptom subtypes in an ADHD sample: specificity to aggressive symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 757-764.

- Morgan, A.E., Hynd, G.W., Riccio, C.A. y Hall, J. (1996). Validity of DSM-IV ADHD predominantly inattentive and combined types: Relationship to previous DSM diagnoses/subtype differences. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 325-333.
- Morrison, J.A. y Stewart, M.A. (1971). A family study of the hyperactive child of syndrome. *Biological Psychiatry*, 3, 189-195.
- Mostofsky, S., Cooper, K., Kates, W., Denckla, M. y Kaufmann, W. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 185-794.
- MTA Cooperative Group. (1999). Moderators and Mediators of treatment response for children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1088-1096.
- MTA Cooperative Group. (2004a). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 113(4), 754-61.
- Mueller, S.T. y Piper, B.J. (2014). The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *Journal of Neuroscience Methods*, 222, 250-259.
- Mulas, F., Gandía, R., Roca, P., Etchepareborda, M.C. y Abad, L. (2012). Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. *Revista de Neurología*, 54(S3), 41-53.
- Muñoz-Céspedes, J.M. y Tirapu-Ustároz, J. (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 38(7), 656-663.
- Nagy, Z., Lindström, K., Westerberg, H., Skare, S., Andersson, J., Hallberg, B., Lilja, A., Flodmark, O., Lagercrantz, H., Klingberg, T. y Fernell, E. (2005). Diffusion Tensor Imaging on Teenagers, Born at Term With Moderate Hypoxic-ischemic Encephalopathy. *Pediatric Research*, 5, 936-940.
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K. y Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *The American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1154-1163.

- Narberhaus, A., Pueyo, R., Segarra, M.D., Perapoch, J., Botet, F. y Junqué, C. (2007). Disfunciones cognitivas a largo plazo relacionadas con la prematuridad. *Revista de Neurología*, 45, 224-228.
- Narr, K.L., Woods, R.P., Lin, J., Kim, J., Phillips, O.R., Del'Homme, M., Caplan, R., Toga, A.W., McCracken, J.T. y Levitt, J.G. (2009). Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(10), 1014-1022.
- National Institute of Mental Health (1985). Clinical Global Impressions. *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 839-843.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008). *Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults*. Recuperado de <http://www.nice.org.uk/cg72>.
- Neale, B.M., Lasky-Su, J., Anney, R., Franke, B., Zhou, K., Maller, J.B., Vasquez, A.A., Asherson, P., Chen, W., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Ebstein, R., Gill, M., Miranda, A., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Sonuga-Barke, E., Mulas, F., Taylor, E., Laird, N., Lange, C., Daly, M. y Faraone, S.V. (2008). Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 147B(8), 1337-1344.
- Nelson, E.C., Hanna, G.L., Hudziak, J.J., Botteron, K.N., Heath, A.C. y Todd, R.D. (2001). Obsessive-compulsive scale of the child behavior checklist: specificity, sensitivity, and predictive power. *Pediatrics*, 108(1), E14.
- Newcorn, J.H., Stein, M.A. y Cooper, K.M. (2010). Dose-Response Characteristics in Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with OROS Methylphenidate in a 4-Week, Open-Label, Dose-Titration Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20(3), 187-196.
- Nigg, J.T. (2010). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Endophenotypes, structure, and etiological pathways. *Current Directions in Psychological Science*, 19, 24-29.

- Nigg, J.T. (1999). The ADHD response-inhibition deficit as measured by the stop task: replication with DSM-IV combined type, extension, and qualification. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27(5), 393-402.
- Nigg, J.T. y Casey, B. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychology*, 17, 785-806.
- Nigg, J.T., Knottnerus, G.M., Martel, M.M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus, W. y Rappley, M.D. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biological Psychiatry*, 63(3), 325-331.
- Nigg, J.T., Nikolas, M., Knottnerus, G.M., Cavanagh, K. y Friderici, K. (2010). Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 58-65.
- Northoff, G., Grimm, S., Boeker, H., Schmidt, C., BERPohl, F., Heinzl, A., Hell, D. y Boesiger, P. (2006). Affective judgment and beneficial decision making: ventromedial prefrontal activity correlates with performance in the Iowa Gambling Task. *Human Brain Mapping*, 27(7), 572-587.
- Norvilitis, J.M., Casey, R.J., Brooklier, K.M. y Bonello, P.J. (2000). Emotion appraisal in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and their parents. *Journal of Attention Disorders*, 4, 15-26.
- O'Gorman, R.L., Mehta, M.A., Asherson, P., Zelaya, F.O., Brookes, K.J., Toone, B.K., Alsop, D.C. y Williams, S.C. (2008). Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalized by stimulant treatment: a non-invasive MRI pilot study. *Neuroimage*, 42(1), 36-41.
- Ong, K., Preece, M., Emmett, P., Ahmed, M. y Dunger, D. (2002). Size at birth and early childhood growth in relations to maternal smoking, parity and infant breast-feeding. Longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatric Research*, 52, 863-867.

- Olson, S.L., Schilling, E.M. y Bates, J.E. (1999). Measurement of impulsivity: Construct coherence, longitudinal stability, and relationship with externalizing problems in middle childhood and adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27, 151-165.
- Oosterlaan, J., Logan, G.D. y Sergeant, J.A. (1998). Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD + CD, anxious, and control children: a meta-analysis of studies with the stop task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 39(3), 411-425.
- Owens, E.B., Hinshaw, S.P., Kraemer, H.C., Arnold, L.E., Abikoff, H.B., Cantwell, D.P., Conners, C.K., Elliott, G., Greenhill, L.L., Hechtman, L., Hoza, B., Jensen, P.S., March, J.S., Newcorn, J.H., Pelham, W.E., Severe, J.B., Swanson, J.M., Vitiello, B., Wells, K.C. y Wigal, T. (2003) Which treatment for whom with ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *Journal Consult Clinical Psychology* 71:540–552
- Pennington, B. y Ozonoff, S. (1996). Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-87.
- Park, S., Kim, B.N., Cho, S.C., Kim, J.W., Shin, M.S., Yoo, H.J., Han, D.H. y Cheong, J.H. (2013). Baseline severity of parent-perceived inattentiveness is predictive of the difference between subjective and objective methylphenidate responses in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(6), 410-414.
- Passarotti, A.M. y Pavuluri, M.N. (2011). Brain functional domains inform therapeutic interventions in attention deficit hyperactivity disorder and pediatric bipolar disorder. *Expert Reviews of Neurotherapeutics*, 11(6), 897-914.
- Passarotti, A.M., Sweeney, J.A. y Pavuluri, M.N. (2010). Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry research*, 181(1), 36-43.
- Pechtel, P. y Pizzagalli, D.A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214(1), 55-70.
- Pelham, W.E. Jr., Walker, J.L., Sturges, J. y Hoza, J. (1989). Comparative effects of methylphenidate on ADD girls and ADD boys. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28(5), 773-776.

- Pennington, B.F. y Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(1), 51-87.
- Peraza, G.J., Pérez, S. y Figueroa, Z.A. (2001). Factores asociados al bajo peso al nacer. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 17, 490-496.
- Peterson, B., Vohr, B., Staib, L., Cannistraci, C., Dolberg, A., Schneider, K.C., Katz, K., Westerveld, M., Sparrow, S., Anderson, A.W., Duncan, C.C., Makuch, R., Gore, J. y Ment, L.R. (2000). Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*, 284, 1939-1947.
- Peyre, H., Speranza, M., Cortese, S., Wohl, M. y Purper-Ouakil, D. (2012). Do ADHD Children With and Without Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile Have Different Clinical Characteristics, Cognitive Features, and Treatment Outcomes? *Journal of Attention Disorders*.
- Pilsner, J., Hu, H., Ettinger, A., Sánchez, B., Wright, R., Cantonwine, D., Lazarus, A., Lamadrid, H., Mercado, A., Téllez, M.M. y Hernández, M. (2009). Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. *Environmental Health Perspectives*, 117, 1466-1471.
- Pineda, D., Ardila, A., Rosselli, M., Arias, B.E., Henao, G.C., Gomez, L.F., Mejia, S.E. y Miranda, M.L. (1999). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4 to 17-year-old children in the general population. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27(6), 455-462.
- Piper, B.J. (2012). Evaluation of the Test-Retest Reliability of the PEBL Continuous Performance Test in a Normative Sample Decision Noise Experiment. *PEBL Technical Report Series [On-line]*, #2012-05. Retrieved from <http://sites.google.com/site/pebltechnicalreports/home/2012/pebl-technical-report-2012-05>.
- Pliszka, S.R. (1989). Effects of anxiety on cognition, behavior and stimulant response in ADHD. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 28, 882-887.
- Pliszka, S.R. (2003). Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: Implications for management. *Paediatric Drugs*, 5, 741-750.

- Pliszka, S.R. (2000). Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9, 525–540.
- Pliszka, S.R., McCracken, J.T. y Maas, J.W. (1996). Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspective. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 264-272.
- Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J. y Rohde, L.A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948.
- Polderman, T.J.C., de Geus, E.J.C., Hoekstra, R.A., Bartels, M., van Leeuwen, M., Verhulst, F.C., Posthuma, D. y Boomsma, D.I. (2009). Attention problems, inhibitory control, and intelligence index overlapping genetic factors: A study in 9-, 12-, and 18-year-old twins. *Neuropsychology*, 23, 381-391.
- Posner, J., Maia, T.V., Fair, D., Peterson, B.S., Sonuga-Barke, E.J. y Nagel, B.J. (2011a). The attenuation of dysfunctional emotional processing with stimulant medication: An fMRI study of adolescents with ADHD. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 193, 151–160.
- Posner, J., Rauh, V., Gruber, A., Gat, I., Wang, Z. y Peterson, B.S. (2013). Dissociable attentional and affective circuits in medication-naïve children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213, 24-30.
- Pozo, J.V., de la Gandara, J.J., García, V. y García, X.R. (2005). Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Boletín de la sociedad de pediatría*, 45, 170-176.
- Price, J.L., Carmichael, S.T. y Drevets, W.C. (1996). Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex; a substrate for emotional behavior? *Progress in Brain Research*, 107, 523-536.
- Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Mouren, M.C., Verpillat, P., Ades, J. y 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.

- Rappoport, M.D., Tucker, S.B., DuPaul, G.J., Merlo, M. y Stoner, G. (1986). Hyperactivity and frustration: the influence of control over and size of rewards in delaying gratification. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 14(2), 191-204.
- Rappoport, M.D. y Denney, C. (1997). Titrating methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: is body mass predictive of clinical response? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(4), 523-530.
- Rappoport, M.D., Denney, C., DuPaul, G.J. y Gardner, M.J. (1994). Attention deficit disorder and methylphenidate: Normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33, 882-893.
- Rappoport, L.J., Friedman, S., Tzelepis, A. y VanVoorhis, A. (2002). Experienced emotion and affect recognition in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 16, 102-110.
- Reijneveld, S.A., de Kleine, M.J., van Baar, A.L., Kolle'e, L.A., Verhaak, C.M., Verhulst, F.C. y Verloove-Vanhorick, S.P. (2006). Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age 5 years. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal Edition*, 91, 423-428.
- Reimherr, F.W., Marchan, B.K., Strong, R.E., Hedges, D.W., Adler, L., Spencer, T.J., West, S.A. y Soni, P. (2005). Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biological Psychiatry*, 58(2), 125-131.
- Resnick, R.J. y McEvoy, K. (1994). *Attention-deficit/hyperactivity disorder. Abstract of the psychological and behavioral literature, 1971-1994*. Washington: American Psychological Corporation.
- Retz, W., Freitag, C.M., Retz-Junginger, P., Wenzler, D., Schneider, M., Kissling, C., Thome, J. y Rosler, M. (2008). A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: interaction with adverse childhood environment. *Psychiatry Research*, 158, 123-131.

- Rhodes, S.M., Coghill, D.R. y Matthews, K. (2006). Acute neuropsychological effects of methylphenidate in stimulant drug-naïve boys with ADHD II--broader executive and non-executive domains. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(11), 1184-1194.
- Riccio, C.A., Waldrop, J.J., Reynolds, C.R. y Lowe, P. (2001). Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(3), 326-335.
- Rivkin, M.J., Davis, P.E., Lemaster, J.L., Cabral, H.J., Warfield, S.K., Mulkern, R.V., Robson, C.D., Rose-Jacobs, R. y Frank, D.A. (2008). Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics*, 121, 741-750.
- Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G.V., Eizirik, M., Rohde, L.A. y Hutz, M.H. (2002). Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 154-158.
- Romanos, M., Freitag, C., Jacob, C., Craig, D.W., Dempfle, A., Nguyen, T.T., Halperin, R., Walitza, S., Renner, T.J., Seitz, C., Romanos, J., Palmason, H., Reif, A., Heine, M., Windemuth-Kieselbach, C., Vogler, C., Sigmund, J., Warnke, A., Schafer, H., Meyer, J., Stephan, D.A. y Lesch, K.P. (2008). Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Molecular Psychiatry*, 13, 522-530.
- Rosler, M., Retz, W., Fischer, R., Ose, C., Alm, B., Deckert, J., Philipsen, A. Herpertz, S. y Ammer, R. (2010). Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World Journal of Biological Psychiatry*, 11, 709-718.
- Rothbart, M.K. (1989a). Temperament and development. In Kohnstamm, G.A., Bates, J.A. y Rothbart, M.K. (Eds.). *Temperament in childhood*. (pp. 187-247). New Jersey, NJ: Wiley.

- Rothbart, M.K. (1989b). Biological processes of temperament in childhood. In Kohnstamm, G.A., Bates, J.A. y Rothbart, M.K. (Eds.). *Temperament in childhood*. (pp. 187-247). New Jersey, NJ: Wiley.
- Rothbart, M.K. y Ahadi, S.A. (1994). Temperament and the development of personality. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 55-66.
- Rothbart, M.K. y Bates, J.E. (2006). Temperament. In Eisenberg, N. (Ed.) (2006). *Handbook of child psychology. Vol. 3. Social, Emotional and Personality Development*. (6th ed. pp. 99-166). New Jersey, NJ: John Wiley & Sons, Inc.
- Rovet, J.F. (2002). Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychology*, 8, 150-162.
- Rubia, K. (2011). –Cool” inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus –hot” ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 69, e69-e87.
- Rubia, K., Cubillo, A., Smith, A.B., Woolley, J., Heyman, I. y Brammer, M.J. (2011a). Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 31(2), 287-299.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Smith, A.B., Mohammad, A.M. y Brammer, M., Taylor, E. (2011b). Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1575-1586.
- Rubia, K., Taylor, E., Smith, H., Oksanen H. y Overmeyer, S. (2001) Networking memoryan, S. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *British Journal of Psychiatry*, 179, 138-143.
- Rutherford, M., Pennock, J., Counsell, S., Mercuri, E., Cowan, F., Dubowitz, L. y Edwards, A. (1998). Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 102, 323-328

- Rutherford, M., Pennock, J., Schwieso, J., Cowan, F. y Dubowitz, L. (1996). Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Archives of Disease in Childhood. Fetal Neonatal Edition*, 75, 145-151.
- Rutter, M.L., Kreppner, J.M. y O'Connor, T.G. (2001). Study ERA. Specificity and heterogeneity in children's responses to profound institutional privation. *British Journal of Psychiatry*, 179, 97-103.
- Sabshin, M. (1990). Turning points in American psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1267-1274.
- Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P. y Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 61-71.
- Sagvolden, T., Johansen, E.B., Aase, H. y Russell, V.A. (2005). Review: A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *The Behavioral and brain sciences*, 28(3), 397-468.
- Sandberg, S. (1996). Hyperkinetic or Attention-Deficit Disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 169(1), 10-21.
- Sastre-Riba, S. (2009). Prematuridad: análisis y seguimiento de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 48, 113-118.
- Sauceda, J.M. y Maldonado, J.M. (2005). Medicamentos estimulantes en el tratamiento del TDAH. *Plasticidad y restauración neurológica*, 4, 75-80.
- Saunders, B. y Chambers, S.M. (1996). A review of the literature on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder children: Peer interactions and collaborative learning. *Psychology in the Schools*, 33(4), 333-340.
- Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S.V. y 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.

- Schachar, R., Mota, V.L., Logan, G.D., Tannock, R. y Klim, P. (2000). Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(3), 227-235.
- Schachar, R. y Tannock, R. (1995). Test of four hypotheses for the comorbidity of ADHD and Conduct Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 639-648.
- Schachter, H.M., Pham, B., King, J. y Langford, S. (2001). How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*, 165, 1475.
- Schantz, S., Widholm, J. y Rice, D. (2003). Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environmental Health Perspectives*, 111, 357-376.
- Scheres, A., Milham, M.P., Knutson, B. y Castellanos, F.X. (2007). Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 720-724.
- Scheres, A., Oosterlaan, J. y Sergeant, J.A. (2006). Speed of inhibition predicts teacher-rated medication response in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Disability, Development and Education*, 53, 93-109.
- Schettler, T. (2001). Toxic Threats to Neurologic Development of Children. *Environmental Health Perspectives*, 109, 813-816.
- Schmitz, M., Denardin, D., Silva, T.L., Pianca, T., Roman, T., Hutz, M.H., Faraone, S.V. y Rohde, L.A. (2006). Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biological Psychiatry*, 60, 1028-1033.
- Schneider, M., Retz, W., Coogan, A., Thome, J. y Rosler, M. (2006). Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) - A neurological view. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(1), 132-141.
- Seeman, P. y Madras, B.K. (1998). Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Molecular Psychiatry*, 3, 386-396.

- Seidman, L.J., Valera, E.M. y Bush, G. (2004). Brain function and structure in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Psychiatry Clinics of North America* 27(2), 323-347.
- Semrud-Clikeman, M., Filipek, P., Biederman, J., Steingard, R., Kennedy, D., Renshaw, P. y Bekken, K. (1994). Attention deficit hyperactivity disorder: Magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *The Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 875-881.
- Sergeant, J.A., Geurts, H. y Oosterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for attention deficit/ hyperactivity disorder? *Behavioural Brain Research*, 130, 3-28.
- Servera-Barceló, M. (2005). Modelo de autorregulación de Barkley aplicado al trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una revisión. *Revista de neurología*, 40(6), 358-368.
- Shaffer, D., Fisher, P. y Dulcan, M. (1996). The NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version 2.3: Description, acceptability, prevalence rates, and performance in the MECA study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 865-877.
- Shaffer, D., Fisher, P. y Lucas, C.P. (2000). The NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV: Description, differences from previous versions, and reliability or some common diagnosis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 28-38.
- Shaffer, D., Gould, M.S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H. y Aluwahlia, S. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, 40(11), 1228-1231.
- Shapiro, E.G., Hughes, S.J., August, G.J. y Bloomquist, M.L. (1993). Processing of emotional information in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology*, 9, 207-224.

- Shaw, P., Gornick, M., Lerch, J., Addington, A., Seal, J., Greenstein, D., Sharp, W., Evans, A., Giedd, J.N., Castellanos, F.X. y Rapoport, J.L. (2007). Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64, 921-931.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F.X. y Rapoport, J. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 540-549.
- Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J. y Leibeinluft, E. (2014). Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 171(3), 276-293.
- Shekim, W.O., Javaid, J., Davis, J.M. y Bylund, D.B. (1983). Urinary MHPG and HVA excretion in boys with attention deficit disorder and hyperactivity treated with d-amphetamine. *Biological Psychiatry*, 18(6), 707-714.
- Shen, Y. y Wang, Y. (1984). Urinary 3—methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulphate excretion in seventy-three schoolchildren with minimal brain dysfunction syndrome. *Biological Psychiatry*, 19(6), 861-870.
- Shepherd, M. (1994). ICD, mental disorder and British nosologists: An assessment of the uniquely British contribution to psychiatric classification. *British Journal of Psychiatry*, 165, 1-3.
- Shields, B., Hill, A., Bilous, M., Knight, B., Hattersley, A., Bilous, R.W. y Vaidya, B. (2009). Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 570-574.
- Shin, J.Y., Yang, J.W., Jang, W.S. y Hong, S.D. (2007). Prescription status and efficacy of OROS-MPH and parent perception in children with ADHD: multicenter, observational study during 4 weeks. *Korean Journal of Psychopharmacology*, 18, 50-59.
- Siegenthaler, R. (2009). *Intervención multicontextual y multicomponente en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad subtipo combinado*. (Tesis Doctoral). Universidad de Castellón, Facultat de Psicologia, Castellón.

- Simic, N., Asztalos, E.V. y Rovet, J. (2009). Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. *Thyroid*, *19*, 395-401.
- Sims, D.M. y Lonigan, C.J. (2012). Multi-Method Assessment of ADHD Characteristics in Preschool Children: Relations between Measures. *Early Childhood Research Quarterly*, *27*(2), 329-337.
- Singh, S.D., Ellis, C.R., Winton, A.S., Singh, N.N., Leung, J.P. y Oswald, D.P. (1998). Recognition of facial expressions of emotion by children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavior Modification*, *22*, 128-142.
- Skirrow, C., McLoughlin, G., Kuntsi, J. y Asherson, P. (2009). Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Review of Neurotherapy*, *9*, 489-503.
- Sloven, N., McLaughlin, K.A., Fox, N.A., Zeanah, C.H. y Nelson, C.A. (2012). Alterations in Neural Processing and Psychopathology in Children Raised in Institutions. *Archives of General Psychiatry*, *69*(10), 1022-1030.
- Smith, A.B, Taylor, E., Brammer, M., Halari, R. y Rubia, K. (2008). Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naïve adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*, 977-985.
- Smoot, L., Boothby, L. y Gillett, R. (2007). Clinical assessment and treatment of ADHD in children. *International Journal of Clinical Practice*, *61*, 1730-1738.
- Snyder, L.H., Grieve, K.L., Brotchie, P. y Andersen, R.A. (1998). Separate body-and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature*, *394*, 887-891.
- Sobanski, E., Banaschewski, T., Asherson, P., Buitelaar, J., Chen, W., Franke, B., Holtmann, M., Krumm, B., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Stringaris, A., Taylor, E., Anney, R., Ebstein, R.P., Gill, M., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R.D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Steinhausen, H.C. y Faraone, S.V. (2010). Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical correlates and familial prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *51*(8), 915-923.

- Solanto, M.V. (2000). Clinical psychopharmacology of AD/HD: implications for animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(1), 27-30.
- Soliva, J.C. y Vilarroya, O. (2009). Aportaciones de la resonancia magnética estructural al esclarecimiento de la neurobiología del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: hacia la identificación de un fenotipo neuroanatómico. *Revista de Neurología*, 48, 592-598.
- Song, E.Y., Paik, K.C., Kim, H.W. y Lim, M.H. (2009). Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Korean population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 13, 233-236.
- Song, D.H., Choi, S., Joung, Y.S., Ha, E.H., Kim, B.N., Shin, Y.J., Shin, D.W., Yoo, H.J. y Cheon, K.A. (2012). Titrating Optimal Dose of Osmotic-Controlled Release Oral Delivery (OROS)-Methylphenidate and Its Efficacy and Safety in Korean Children with ADHD: A Multisite Open Labeled Study. *Psychiatry Investigation*, 9, 257-262.
- Sonuga-Barke, E.J. (1998). Categorical models of childhood disorder: A conceptual and empirical analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 115-133.
- Sonuga-Barke, E.J. (2002a). Psychological heterogeneity in AD/HD: A dual pathway model of behavior and cognition. *Behavioural Brain Research*, 130, 29-36.
- Sonuga-Barke, E.J. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neurodevelopmental characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(7), 593-604.
- Sonuga-Barke, E.J., Cartwright, K.L., Thompson, M.J., Brown, J., Bitsakou, P., Daley, D., Gramzow, R.H., Psychogiou, L. y Simonoff, E. (2013). Family Characteristics, Expressed Emotion, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(5), 547-548.
- Sonuga-Barke, E.J. y Fairchild, G. (2012). Neuroeconomics of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential influences of medial, dorsal, and ventral prefrontal brain networks on suboptimal decision making? *Biological Psychiatry*, 72(2), 126-133.

- Sonuga-Barke, E., Sergeant, J., Nigg, J. y Willcutt, E. (2008). Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implication. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17, 367-384.
- Soria-Pastor, S., Padilla, N., Zubiaurre-Elorza, L., Ibarretxe-Bilbao, N., Botet, F., Costas-Moragas, C., Falcon, C., Bargallo, N., Mercader, J.M. y Junqué, C. (2009). Decreased regional brain volume and cognitive impairment in preterm children at low risk. *Pediatrics*, 124, 1161-1170.
- Soutullo, C., San Sebastián, J., Miranda, E.M. y Figueroa, A. (2012). Psicofarmacología de Trastorno por déficit de atención (TDAH): estimulantes. En Soutullo, C. (Ed.) (2012). *Guía básica de psicofarmacología del TDAH*. (1ª ed. pp. 345-380). Madrid: Springer SBM Spain, S.A.U.
- Soutullo, C. y Díez, A. (2007). *Manual de Diagnóstico y Tratamiento del TDAH*. (1ª ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Spencer, T.J., Biederman, J., Madras, B.K., Faraone, S.V., Dougherty, D.D., Bonab, A.A. y Fischman, A.J. (2005). In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1293-1300.
- Spencer, T.J., Faraone, S.V., Surman, C.B.H., Petty, C., Clarke, A., Batchelder, H., Wozniak, J. y Biederman, J. (2011). Toward Defining Deficient Emotional Self-Regulation in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using the Child Behavior Checklist: A Controlled Study. *Postgraduate Medicine*, 123(5), 50-59.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M.H., Mundy, E. y Faraone, S.V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1432-1437.
- SPSS. (Windows Rel 16.02). Chicago IL: SPSS Inc.,
- Stadler, C., Zepf, F.D., Demisch, L., Schmitt, M., Landgraf, M. y Poustka, F. (2008). Influence of rapid tryptophan depletion on laboratory provoked aggression in children with ADHD. *Neuropsychobiology*, 56, 104-110.

- Stein, R.E., Siegel, M.J. y Bauman, L.J. (2006). Are children of moderately low birth weight at increased risk for poor health? A new look at an old question. *Pediatrics*, *118*(1), 217-223.
- Stein, M.A., Sarampote, C.S., Waldman, I.D., Robb, A.S., Conlon, C., Pearl, P.L., Black, D.O., Seymour, K.E. y Newcorn, J.H. (2003). A Dose-Response Study of OROS Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, *112*, e404-e412.
- Steinhausen, H.C. (1987). Global assessment of child psychopathology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *26*, 203-206.
- Steinhausen, H.C. y Metzke, C.W. (2001). Global measures of impairment in children and adolescents: results from a Swiss community survey. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *35*, 282-286.
- Stergiakouli, E. y Thapar, A. (2011). Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *6*, 551-560.
- Stoddard, J., Stringaris, A., Brotman, M.A., Montville, D., Pine, D.S. y Leibenluft, E. (2013). Irritability in child and adolescent anxiety disorders. *Depression and Anxiety*.
- Stray, L., Stray, T., Iversen, S., Ruud, A. y Ellertsen, B., (2009). Methylphenidate improves motor functions in children diagnosed with Hyperkinetic Disorder. *Behavioral and Brain Functions*, *5*, 1-12.
- Strine, T.W., Lesesne, C.A., Okoro, C.A., McGuire, L.C., Chapman, D.P., Balluz, L.S. y Mokdad, A.H. (2006). Emotional and Behavioral Difficulties and Impairments in Everyday Functioning Among Children With a History of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Preventing Chronic Disease, Public Health Research, Practice and Policy*, *3*(2), 1-10.
- Stringaris, A. y Goodman, R. (2009). Mood lability and psychopathology in youth. *Psychological Medicine*, *39*, 1237-1245.

- Ströhle, A., Stoy, M., Wrase, J., Schwarzer, S., Schlagenhaut, F., Huss, M., Hein, J., Nedderhuth, A., Neumann, B., Gregor, A., Juckel, G., Knutson, B., Lehmkuhl, U., Bauer, M. y Heinz, A. (2008). Reward anticipation and outcomes in adult males with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*, *39*, 966-972.
- Stroud, L.R., Paster, R.L., Goodwin, M.S., Shenassa, E., Buka, S., Niaura, R., Rosenblith, J.F. y Lipsitt, L.P. (2009). Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: a large-scale community study. *Pediatrics*, *123*, 842-848.
- Sukhodolsky, D.G., do Rosario-Campos, M.C., Scahill, L., Katsovich, L., Pauls, D.L., Peterson, B.S., King, R.A., Lombroso, P.J., Findley, D.B. y Leckman, J.F. (2005). Adaptive, emotional, and family functioning of children with obsessive-compulsive disorder and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *162*, 1125–1132.
- Swanson, J. M. (1992). *School-based assessment and interventions for ADD students*. (1st ed.). Irvine, CA: K.C. Press.
- Swanson, J.M., McBurnett, K., Wigael, T., Pfiffner, L.J., Lerner, M.A., Williams, L., Christian, D.L., Tamm, L., Willcutt, E., Crowley, K., Clevenger, W., Khouzam, N., Woo, C., Crinella, F.M. y Fisher, T.D. (1993). Effect of stimulant medication on children with Attention Deficit Disorder: A "review of reviews". *Exceptional Children*, *60*, 154-162.
- Swanson, J., Oosterlaan, J., Murias, M., Schuck, S., Flodman, P., Spence, M.A., Wasdell, M., Ding, Y., Chi, H.C., Smith, M., Mann, M., Carlson, C., Kennedy, J.L., Sergeant, J.A., Leung, P., Zhang, Y.P., Sadeh, A., Chen, C., Whalen, C.K., Babb, K.A., Moyzis, R. y Posner, M.I. (2000). Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, *97*, 4754-4759.

- Swanson, J.M., Wigal, S.B., Wigal, Y., Sonuga-Barke, E., Greenhill, E.L., Biederman, J., Kollins, S., Nguyen, A.S., DeCory, H.H., Hirshe Dirksen, S.J., Hatch, S.J. y COMACS Study Group. (2004). A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*, *113*, 206-216.
- Tamm, L., Trello-Rishel, K., Riggs, P., Nakonezny, P.A., Acosta, M., Bailey, G. y Winhusen, T. (2013). Predictors of treatment response in adolescents with comorbid substance use disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *44*, 224-230.
- Taylor, E., Chadwick, O., Heptinstall, E. y Danckaerts, M. (1996). Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *35*, 1213-1226.
- Taylor, E., Schachar, R., Thorley, G., Wieselberg, H.M., Everitt, B. y Rutter, M. (1987). Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behaviour. *Psychological Medicine*, *17*, 121-143.
- Teicher, M., Anderson, C., Polcar, A., Glod, C., Maas, L. y Renshaw, P. (2000). Functional deficits in basal ganglia of children with attention deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nature Medicine*, *6*, 470-473.
- Ter-Stepanian, M., Grizenko, N., Zappitelli, M. y Joobar, R. (2010). Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and comorbid psychiatric disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *55*, 305-312.
- Thaler, N.S., Bello, D.T. y Etcoff, L.M. (2013). WISC-IV Profiles Are Associated With Differences in Symptomatology and Outcome in Children With ADHD. *Journal of Attention Disorder*, *17*(4), 291-301.
- Thapar, A., Langley, K., Fowler, T., Rice, F., Turic, D., Whittinger, N., Aggleton, J., Van den Bree, M., Owen, M. y O'Donovan, M. (2005). Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 1275-1278.

- Thapar, A., Langley, K., O'Donovan, M. y Owen, M. (2006). Refining the attention deficit hyperactivity disorder phenotype for molecular genetic studies. *Molecular Psychiatry*, *11*(8), 714-720.
- Thapar, A., Langley, K., Owen, M.J. y O'Donovan, M.C. (2007). Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*, *37*, 1681-1692.
- Thomas, K.M., Drevets, W.C., Whalen, P.J., Eccard, C.H., Dahl, R.E., Ryan, N.D. y Casey, B.J. (2001). Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biological Psychiatry*, *49*(4), 309-316.
- Tilson, H.A. (1997). Neurochemical effects of PCBs-an overview. *Neuro Toxicology*, *18*, 727-744.
- Tottenham, N., Hare, T.A., Quinn, B.T., McCarry, T.W., Nurse, M., Gilhooly, T., Millner, A., Galvan, A., Davidson, M.C., Eigsti, I.M., Thomas, K.M., Freed, P.J., Booma, E.S., Gunnar, M.R., Altemus, M., Aronson, J. y Casey, B.J. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental Science*, *13*(1), 46-61.
- Trémols, V., Bielsa, A., Soliva, J.C., Raheb, C., Carmona, S., Tomas, J., Gispert, J.D., Rovira, M., Fauquet, J., Tobeña, A., Bulbena, A. y Vilarroya, O. (2008). Differential abnormalities of the head and body of the caudate nucleus in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, *163*(3), 270-278.
- Unidad de Epidemiología y de Diagnóstico en Psicopatología del Desarrollo-UAB y Servicio de Psicología Aplicada-UNED (2010). Baremos para CBCL 6-18 2001. Población española. http://www.ued.uab.cat/pub/Baremos_espanoles_CBCL6-18.pdf.
- Vaidya, C.J., Bunge, S.A., Dudukovic, N.M., Zalecki, C.A., Elliott, G.R. y Gabrieli, J.D. (2005). Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, *162*(9), 1605-1613.

- Vaidya, C.J. y Stollstorff, M. (2008). Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: Current status and working hypotheses. *Developmental Disabilities Research Reviews, 14*, 261-267.
- Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E. y Seidman, L.J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry, 61(12)*, 1361-1369.
- van der Oord, S., Geurts, H.M., Prins, P.J.M., Emmelkamp, P.M.G. y Oosterlaan, J. (2012). Prepotent response inhibition predicts treatment outcome in attention deficit/hyperactivity disorder. *Child Neuropsychology, 18(1)*, 50-61.
- van der Oord, S., Prins, P., Oosterlaan, J. y Emmelkamp, P. (2008). Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. Predictors of treatment outcome. *European Child and Adolescent Psychiatry, 17*, 73-81.
- van der Schaaf, M.E., Fallon, S.J., ter Huurne, N., Buitelaar, J. y Cools, R. (2013). Working Memory Capacity Predicts Effects of Methylphenidate on Reversal Learning. *Neuropsychopharmacology, 38*, 2011-2018.
- van Ewijk, H., Heslenfeld, D.J., Zwiers, M.P., Buitelaar, J.K. y Oosterlaan, J. (2012). Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36(4)*, 1093-1106.
- van Handel, M., Swaab, H., de Vries, L. y Jongmans, M. (2007). Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European Journal of Pediatrics, 166*, 645-654.
- van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia, 42*, 1394-1413.
- VanNess, S.H., Owens, M.J. y Kilts, C.D. (2005). The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genetics, 6*, 55.
- Vielwerth, S., Jensen, R., Larsen, T. y Greisen, G. (2007). The impact of maternal smoking on fetal and infant growth. *Early Human Development, 83*, 491-495.

- Voelker, S., Lachar, D. y Gdowski, C.L. (1983). The Personality Inventory for Children and response to methylphenidate: preliminary evidence for predictive utility. *Journal of Pediatric Psychology*, 8(2), 161-169.
- Volk, H.E. y Todd, R.D. (2007). Does the Child Behavior Checklist Juvenile Bipolar Disorder Phenotype Identify Bipolar Disorder? *Biological Psychiatry*, 62, 115–120.
- Volkow, N., Wang, G.J., Kollins, S.H., Wigal, T.L., Newcorn, J.H., Telang, F., Fowler, J.S., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C. y Swanson, J.M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 302(10), 1084-1091.
- Völlm, B., Richardson, P., Stirling, J., Elliott, R., Dolan, M., Chaudhry, I., Del Ben, C., McKie, S., Anderson, I. y Deakin, B. (2004). Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 14(1), 39-54.
- Wadsworth, M.E., Hudziak, J.J, Heath, A.C. y Achenbach, T.M. (2001). Latent class analysis of child behavior checklist anxiety-depression in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 106-114.
- Walcott, C.M. y Landau, S. (2004). The relation between disinhibition and emotion regulation in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 33(4), 772-782.
- Waldman, I.D. y Gizer, I.R. (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 26, 396-432.
- Waldman, I.D., Nigg, J.T., Gizer, I.R., Park, L., Rappley, M.D. y Friderici, K. (2006). The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 6, 18-30.
- Waldman, I.D., Robinson, B.F. y Feigon, S.A. (1997). Linkage disequilibrium between the dopamine transporter gene (DAT1) and bipolar disorder: extending the transmission disequilibrium test (TDT) to examine genetic heterogeneity. *Genetic Epidemiology*, 14(6), 699-704.

- Waldman, I.D., Rowe, D.C., Abramowitz, A., Kozel, S.T., Mohr, J.H., Sherman, S.L., Cleveland, H.H., Sanders, M.I., Gard, J.M. y Stever, C. (1998). Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *American Journal of Human Genetics*, *63*(6), 1767-1776.
- Walshaw, P.D, Alloy, L.B. y Sabb, F.W. (2010). Executive function in pediatric bipolar disorder and attention-deficit hyperactivity disorder: in search of distinct phenotypic profiles. *Neuropsychology Review*, *20*(1), 103-120.
- Wang, M., Ramos, B.P., Paspalas, C.D., Shu, Y., Simen, A., Duque, A., Vijayraghavan, S., Brennan, A., Dudley, A., Nou, E., Mazer, J.A., McCormick, D.A. y Arnsten, A. (2007). Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*, *129*, 397-410.
- Waxmonsky, J. (2003). Assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with comorbid psychiatric illnesses. *Current Opinion in Pediatrics*, *15*, 476-482.
- Waxmonsky, J., Pelham, W.E., Gnagy, E.M., Cummings, M.R., O'Connor, B., Majumdar, A., Verley, J., Hoffman, M.T., Massetti, G., Burrows-MacLean, L., Fabiano, G.A., Waschbusch, D.A., Chako, A., Arnold, F.W., Walker, K.S., Garefino, A.C. y Robb, J.A. (2008). The efficacy and tolerability of methylphenidate and behavior modification in children with ADHD and severe mood dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *18*(6), 573-588.
- Waxmonsky, J.G., Wymbs, F.A., Pariseau, M.E., Belin, P.J., Waschbusch, D.A., Babocsai, L., Fabiano, G.A., Akinnusi, O.O., Haak, J.L. y Pelham, W.E (2013). A novel group therapy for children with ADHD and severe mood dysregulation. *Journal of Attention Disorders*, *17*(6), 527-541.
- Wechsler, D. (1991). *WISC-III-technical and interpretive manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2003). *WISC-IV technical and interpretive manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

- Wechsler, D. (2005). *Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wender, P.H., Reimherr, F.W. y Wood D.R. (1981). Attention deficit disorder ('minimal brain dysfunction') in adults. A replication study of diagnosis and drug treatment. *Archives of General Psychiatry*, 38(4), 449-456.
- Wender, P.H., Reimherr, F.W., Wood, D. y Ward, M. (1985). A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *The American Journal of Psychiatry*, 142(5), 547-552.
- Westerlund, J., Ek, U., Holmberg, K., Naswall, K. y Fernell, E. (2009). The Conners' IO-item scale: Findings in a total population of Swedish 10-11-year-old children. *Acta Paediatrica*, 98, 828-833.
- Wickström, R. (2007). Effects of Nicotine During Pregnancy: Human and experimental Evidence. *Current of Neuropharmacology*, 5, 213-222.
- Wiebe, S., Espy, K., Stopp, C., Respass, J., Stewart, P., Jameson, T.R., Gilbert, D.G. y Huggenvik, J.I. (2009). Gene-environment interactions across development: Exploring DRD2 genotype and prenatal smoking effects on self-regulation. *Developmental Psychology*, 45, 31-44.
- Wilens, T., McBurnett, K., Stein, M., Lerner, M., Spencer, T. y Wolraich, M. (2005). ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 1015-1023.
- Wilens, T.E. y Spencer, T.J. (2000). The stimulants revisited. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9, 573-603.
- Wilkins, A.J., Shallice, T. y McCarthy, R. (1987). Frontal lesions and sustained attention. *Neuropsychologia*, 25, 359-365.
- Williams, L.M., Hermens, D.F., Palmer, D., Kohn, M., Clarke, S., Keage, H., Clark, C.R. y Gordon, E. (2008). Misinterpreting emotional expressions in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence for a neural marker and stimulant effects. *Biological Psychiatry*, 63(10), 917-926.

- Woods, D.L. y Knight, R.T. (1986). Electrophysiological evidence of increased distractibility after dorsolateral prefrontal lesions. *Neurology*, 36, 212-216.
- World Health Organization. (1977). *Mental Disorders: Glossary and Guide to their Classification in Accordance with the Ninth Revision of the International Classification of Diseases*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (1992). *The ICD 10. Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. Geneva: World Health Organization.
- Yang, J.W., Jang, W.S., Hong, S.D., Ji, Y.I., Kim, D.H., Park, J., Kim, S.W. y Joung, Y.S. (2008) A case-control association study of the polymorphism at the promoter region of the DRD4 gene in Korean boys with attention deficit-hyperactivity disorder: evidence of association with the -521 C/T SNP. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), 243-248.
- Zepf, F.D, Holtmann, M., Stadler, C., Magnus, S., Wöckel, L. y Poustka, F. (2009). Diminished central nervous 5-HT neurotransmission and mood self-ratings in children and adolescents with ADHD: no clear effect of rapid tryptophan depletion. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 24(2), 87-94.
- Zepf, F.D., Wöckel, L., Poustka, F. y Holtmann, M. (2008). Diminished 5-HT functioning in CBCL pediatric bipolar disorder-profiled ADHD patients versus normal ADHD: susceptibility to rapid tryptophan depletion influences reaction time performance. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 23(4), 291-299.
- Zoeller, R.T. (2005). Thyroid hormone and brain development: environmental influences. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 12, 31-35.

