

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Tesis Doctoral

**ALTERACIONES NEUROANATÓMICAS EN LOS
NÚCLEOS CAUDADO Y ACCUMBENS COMO
MARCADOR NEUROBIOLÓGICO DE MALA
RESPUESTA AL METILFENIDATO EN EL TDAH
INFANTIL**

Ana Moreno Alcázar



Director: Oscar Vilarroya Oliver

Barcelona, 2012

Esta tesis ha sido posible realizarla gracias a la beca concedida por la Fundación Alicia
Koplowitz 2008

*Para Diego,
mí mejor amigo y compañero.*

“¿Importa para nuestras vidas saber cómo funciona el cerebro?
Creo que importa, y mucho, tanto más si aparte de conocer
lo que actualmente somos, nos preocupamos por aquello que
podemos llegar a ser.”

ANTONIO DAMASIO,
Y el cerebro creó al hombre

Agradecimientos

Si hace 8 años alguien me hubiera dicho que hoy estaría escribiendo los agradecimientos de mi tesis doctoral no me lo hubiera creído, ¿yo dedicarme al mundo de la investigación? ¡Si ni siquiera sabía que podía existir esa posibilidad!! Pero recordando las palabras que siempre me ha dicho mi madre, “uno nunca sabe lo que la vida te tiene preparado” y que razón tiene...

En el año 2003 empecé la carrera de psicología decidida a formarme y prepararme para ser una buena psicóloga clínica pero por temas académicos empecé a cursar asignaturas relacionadas con el ámbito de las neurociencias y me quedé completamente impresionada e impactada sobre la gran complejidad y la importancia que tiene para nuestras vidas el cerebro humano. Fue así como nació en mí una inquietud que me impulsó a querer saber más y más sobre el funcionamiento del cerebro y fue entonces cuando me di cuenta que quería orientar mi vida profesional a este campo de la psicología. A día de hoy no me arrepiento en absoluto de haber tomado esa decisión y me siento muy afortunada de haber llegado donde estoy, a pesar de que el camino no ha sido fácil. Pero con el esfuerzo y el apoyo de muchísimas personas a las que les estoy profundamente agradecida he podido ver cumplido uno de mis propósitos profesionales y personales, la finalización de mi tesis doctoral.

El mayor de mis agradecimientos quiero dedicárselo al director de este trabajo, el Dr. Oscar Vilarroya: “Oscar, en primer lloc et volia donar les gràcies per haver-me donat l’oportunitat de formar part de la que sempre serà com la meva segona família, l’URNC. Gràcies per haver confiat en mi des del primer moment i ajudar-me sempre en tot el que has pogut. Gràcies per ser una persona tan propera i amb la que sempre es pot parlar i dialogar i gràcies de tot cor per haver-me dirigit en aquest fantàstic projecte, que com ja saps no ha estat gens fàcil”. También me gustaría darles las gracias a mis compañeras Elseline, por su paciencia a la hora de ayudarme a resolver dudas y problemas con el análisis de las imágenes y hacerlo siempre de manera incondicional, a Marisol por llenarme siempre de energía positiva, animarme en los momentos más duros y tenderme su mano siempre que lo he necesitado. A Erika Barba por sus maravillosos consejos y

por ser una persona con la que siempre puedes contar, a Susanna por sus generosas clases sobre SPM, sus recomendaciones en momentos de crisis y ser una compañera ejemplar. A Clara por ser mi maestra de las ROIS, uff...nunca había pintado tantos puntos rojos!!!!, a Jordi Fauquet por sus consejos metodológicos y estadísticos, y no puedo olvidarme de mi querido Pepus por su gran compañía y los buenos momentos que nos ha hecho pasar a todos en la unitat 08. A todos vosotros deciros que siempre os llevaré en el corazón!!!!!!

Otras de las personas que han hecho posible que este proyecto se haya podido llevar a cabo han sido la psiquiatra Lurdes Duñó, a la que le quiero agradecer el fantástico trabajo que ha realizado con el reclutamiento de los pacientes, la perfecta organización que ha mostrado con los datos clínicos y por facilitarme en todo momento lo que he necesitado, el psiquiatra Luis Miguel Martín, por poner el servicio de psiquiatría y psicología infantil del CAS Ramón Turró a nuestra disposición y mi más sincero agradecimiento a todas las familias, especialmente a los peques, que han colaborado en este estudio y se han ofrecido voluntariamente a ayudarnos a poder hacer nuestro trabajo.

También me gustaría agradecerle a Yolanda Vives y Jordi Canals, miembros del Port d'Informació Científica de la Universidad Autónoma de Barcelona, su ayuda con una parte del análisis de las imágenes utilizadas en este trabajo.

Desde que llegué a la URNC hasta el día de hoy he conocido a fantásticas personas que de alguna manera u otra también han formado parte de este proyecto y a las que también me gustaría darles las gracias, entre ellas está mi compañero y amigo Xavier Jiménez que ha hecho posible que conceptos que se escapaban a mi entendimiento como las dichas transformaciones jacobianas, deformaciones del campo, etc. cobraran de alguna manera sentido y por ayudarme a ver siempre el lado positivo de las cosas. A Erika Proal, la compañera con la que inicié mi aventura en la URNC y la que se ha convertido en una de mis mejores amigas. Gracias por sentir y vivir la ciencia como lo haces porque me encanta contagiarme de esa buena energía, gracias por darme tú apoyo y tus ánimos en los momentos en los que estaba más decaída y no sabía por dónde continuar y gracias por ayudarme a ver que las cosas siempre se pueden mirar desde diferentes puntos de vista. También me gustaría agradecerle al profesor Xavier

Castellanos sus increíbles y apasionadas charlas sobre la ciencia que hacemos, los consejos ofrecidos sobre mi tesis y por la confianza que ha depositado en mi desde el momento en el que nos conocimos.

También me gustaría darles las gracias a mis nuevos compañeros de la fundación FIDMAG, especialmente a Gemma Monté y Quim Raduà por sus consejos y el interés mostrado en mi trabajo.

Además de las personas de mi entorno laboral, también me gustaría dedicarles este trabajo a mis amigas Paula, Nuria, Aroa, Sandra, Nella y Alba por su infinita comprensión y entender en todo momento que durante bastantes periodos de tiempo he tenido que dedicarle muchas horas a mi trabajo. Gracias por todo vuestro apoyo y ánimos, sois un pilar fundamental en mi vida. También, como persona que le gusta cumplir las promesas que hace, esta tesis se la dedico a la que fue mi compañera de batallas en la universidad Miriam Sanz: “ja et vaig dir en el seu moment que si algun dia arribava fins aquí, era en part, gràcies als meravellosos apunts que em vas oferir en més d’una ocasió i sense els quals potser m’hagués costat un doble, o inclús un triple esforç entendre certes assignatures durant la carrera!!!”

En este gran momento profesional no puedo olvidarme de mencionar a mis padres a quienes estoy enormemente agradecida por darme la oportunidad que ellos no tuvieron. Gracias por todo el esfuerzo que habéis hecho y por confiar en mí, gracias por enseñarme con vuestro ejemplo del día a día que uno puede llegar a conseguir las metas que se propone con voluntad, esfuerzo y perseverancia. Sois todo un ejemplo a seguir. Tampoco puedo olvidarme de mis hermanos, especialmente de mi hermana Rosa, a quien admiro por su capacidad de superación diaria y por ser una maravillosa persona y extraordinaria amiga.

Por último, quiero dedicarle este trabajo a Diego mi mejor amigo y compañero. Quiero agradecerle el apoyo constante que me has brindado durante todo este tiempo, por darme ánimos cuando más lo necesitaba, por tu comprensión y paciencia y por hacerme mejor persona cada día

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	15
1. RESUMEN	19
2. INTRODUCCIÓN	23
2.1 TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD	25
2.1.1 Definición.....	25
2.1.2 Antecedentes históricos.....	27
2.1.3 Etiología	32
2.1.4 Bases neuroquímicas	47
2.1.5 Neuropsicología	49
2.1.6 Alteraciones neuroanatómicas.....	55
2.1.7 Alteraciones neurofuncionales	57
2.1.8 Tratamiento farmacológico	60
3. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO OBJETIVOS E HIPÓTESIS	69
3.1 PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	71
3.2 OBJETIVOS	74
3.3 HIPÓTESIS.....	75
4. MÉTODOS	77
4.1 PARTICIPANTES	79
4.2 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.....	81
4.3 PARAMETROS DE ADQUISICIÓN DE RM ESTRUCTURAL Y RM FUNCIONAL.....	85
4.4 PROCEDIMIENTO DE RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL.....	86
4.5 DISEÑO Y PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO	88
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	90
4.6.1 Análisis de los datos sociodemográficos, clínicos y conductuales.....	90
4.6.2 Análisis de las imágenes de resonancia magnética estructural.....	92
4.6.3 Análisis de las imágenes de resonancia magnética funcional.....	98
5. RESULTADOS	99
5.1 RESULTADOS DE LOS DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	101
5.2 RESULTADOS DE LOS DATOS CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS.....	102
5.3 RESULTADOS DE LOS DATOS CONDUCTUALES DEL PARADIGMA DE MOTIVACIÓN Y RECOMPENSA.....	106
5.4 RESULTADOS DE LAS IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL	108
5.5 RESULTADOS DE LAS IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL.....	117
6. DISCUSIÓN	119
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina.

5-HT_{1B}: Receptor Serotonina 1B de la serotonina

5-HT_{2A}: Receptor Serotonina 2A de la serotonina

5-HTT: Transportador de la serotonina.

AA: Ácido araquidónico.

AC-PC: Eje comisura anterior a comisura posterior.

APA: Asociación Americana de Psiquiatría.

ATV: Área Tegmental Ventral

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro.

BOLD: Blood Oxygen Level Dependent.

CBCL: Cuestionario The Child Behaviour Checklist

CGAS: Escala de Evaluación del Funcionamiento Global para Niños.

CGI: Escala de Impresión Global Clínica.

C.I: Coeficiente Intelectual.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

COMT: Enzima catecol-o-metiltransferasa.

CPF: Corteza prefrontal.

CPRS: Cuestionario de Conners para padres.

CTRS: Cuestionario de Conners para profesores.

CPT: Continuous Performance Test.

DA: Dopamina.

DAT: Gen del transportador de la dopamina.

DHA: Ácido docosahexanoico.

DRD1: Receptor D1 de la dopamina.

DRD2: Receptor D2 de la dopamina.

DRD3: Receptor D3 de la dopamina.

DRD4: Receptor D4 de la dopamina.

DRD5: receptor D5 de la dopamina.

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

EPA: Ácido eicosapentanoico.

FA: Fracción de anisotropía.

FDR: Corrección False Discoverey Rate.

FE: Funciones ejecutivas.

FOV: Field of view (campo de vision).

FWE: Corrección Family-Wise Error.

GWAS: Estudios de asociación del genoma completo.

IMIM: Instituto Municipal de Investigación Médica.

K-SADS-PL: Entrevista Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime Version.

MAO: Monoamina oxidasa

MFD: Metilfenidato.

MLG: Modelo lineal general.

MNI: Instituto neurológico de Montreal.

nAChRs: Receptores nicotínicos de la acetilcolina.

NA: Noradrenalina.

NAT: Transportador de la noradrenalina.

RM: Resonancia Magnética.

RM_e: Resonancia Magnética estructural.

RM_f: Resonancia Magnética funcional.

OAS: Escala de Agresión Manifiesta.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

QTLs: Quantitative trait loci.

ROI: Región de interés.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SPGR: Spoiled Gradient Recalled (tipo de secuencia)

STAIC: Inventario de Ansiedad Estado/Rasgo.

SVC: Small volumen correction.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

TDAH-C: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad tipo predominio combinado.

TDAH-H: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad tipo predominio hiperactivo.

TDAH-I: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad tipo predominio de inatención.

TE: Tiempo de eco.

TH: Tirosina hidroxilasa.

TR: Tiempo de repetición.

TSH: Hormona Estimulante de la Tiroides.

VBS: Volume Based Stream

WISC: Escala de inteligencia de Wechsler.

1. RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes que se inicia en la edad temprana y que se caracteriza por presentar un cuadro clínico de inatención, hiperactividad e impulsividad. A pesar de que a día de hoy no se conoce con exactitud cuál es su etiología, parecen existir ciertos factores tanto genéticos como ambientales que favorecen a la aparición de esta patología.

Desde un punto de vista farmacológico, el metilfenidato (MFD) es el fármaco de primera elección para tratar el TDAH debido a la alta eficacia que presenta a la hora de mejorar los síntomas, no obstante, se ha estimado que un 30% de estos pacientes no responden de manera adecuada. Existen diversos trabajos en los que se ha evaluado si factores de carácter psiquiátrico, demográfico o incluso fisiológico influyen en la variabilidad de la respuesta al tratamiento, sin embargo, los resultados encontrados son contradictorios o poco concluyentes por lo que en el momento actual se carece de marcadores clínicos, genéticos o neurobiológicos que permitan identificar a los pacientes susceptibles de presentar una buena o mala respuesta al MFD.

El objetivo del presente estudio ha sido identificar a través de técnicas de resonancia magnética (RM) y variables clínicas y neuropsicológicas si existen diferencias cerebrales y/o clínico-cognitivas entre los pacientes que presentan una respuesta favorable o desfavorable al MFD. Para ello, se ha utilizado un diseño ex post facto de casos y controles para estudiar una muestra de 27 pacientes TDAH (de entre 6 y 15 años de edad) naïve al tratamiento con MFD. Respecto a los datos de neuroimagen se ha adquirido una resonancia magnética estructural (RMe) que ha sido analizada utilizando una técnica basada en regiones de interés (ROIs) aplicada sobre el núcleo caudado y accumbens, en tanto que son dos regiones donde el MFD ejerce su principal mecanismo de acción, y una resonancia magnética funcional (RMf) diseñada para cuantificar y comparar los cambios en la señal BOLD (del inglés Blood Oxygen Level Dependent) considerada un buen indicador de la actividad cerebral.

La evaluación clínica de los pacientes al mes de iniciar el tratamiento farmacológico ha indicado que 16 sujetos han presentado una respuesta favorable y 11 desfavorable. Los resultados del análisis por ROIs han mostrado que los pacientes con una buena respuesta al MFD tienen una mayor concentración de sustancia gris en la cabeza de ambos núcleos caudados y en el núcleo accumbens derecho respecto a los pacientes que no responden de manera adecuada. Los análisis de las imágenes

funcionales no han podido llevarse a cabo dado que la mayoría de los pacientes no han completado el paradigma de manera adecuada.

En relación a las variables clínicas y neuropsicológicas, no se han encontrado diferencias entre los dos grupos antes de iniciar el tratamiento farmacológico, sin embargo sí se han hallado en la evaluación post-tratamiento. Asimismo, se ha encontrado una relación entre los volúmenes del núcleo caudado y accumbens de manera bilateral y la mejora en el cuestionario de Connors para padres y el test Continuous Performance Test (CPT).

Nuestro trabajo es el primero en estudiar la variabilidad en la respuesta al tratamiento con MFD desde un punto de vista neuroanatómico y el primero que ha identificado diferencias entre los pacientes que muestran una buena o mala respuesta al MFD. Además, nuestros resultados ponen de manifiesto que existe una relación entre la concentración de sustancia gris de los núcleos caudado y accumbens y la mejora de los pacientes a nivel clínico y neuropsicológico. Estos resultados no sólo apoyan la hipótesis sobre la implicación de estas estructuras en la fisiopatología del TDAH, sino que también ponen de manifiesto su implicación en la respuesta al tratamiento farmacológico y su relación con los síntomas tanto cognitivos como conductuales que se manifiestan en los pacientes con TDAH.

Los resultados derivados de este trabajo podrían ser de gran utilidad para determinar un fenotipo neuroanatómico que permita diferenciar a los pacientes que presentarán una respuesta favorable o desfavorable al MFD en el momento del diagnóstico y predecir su grado de mejoría a nivel clínico y neuropsicológico.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

2.1.1 Definición

El TDAH es uno de los trastornos del neurodesarrollo que afecta entre un 5-6% de la población infantil y que se caracteriza por presentar un cuadro clínico de inatención, hiperactividad e impulsividad. Se entiende por déficit atencional la dificultad que presentan los sujetos para mantener la atención durante un determinado período de tiempo, la hiperactividad como una excesiva actividad motora y la impulsividad como la falta de control o la incapacidad para inhibir una conducta.

Tomando como referencia el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su cuarta edición revisada, el DSM-IV-TR (APA, 2004), un sujeto será diagnosticado con 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 tener al menos seis meses de vigencia, haberse presentado antes de los 7 años de edad y en diferentes situaciones sociales, causar malestar clínicamente significativo en el paciente y no ser consecuencia de otro trastorno mental o enfermedad médica (ver cuadro 1).

Cabe mencionar que existe la posibilidad de que un sujeto cumpla únicamente los criterios de desatención y no los de hiperactividad-impulsividad, en este caso el diagnóstico establecido será TDAH tipo con predominio del déficit de atención (TDAH-D). Si ocurre el caso contrario, que el sujeto cumpla los criterios de hiperactividad-impulsividad y no los de desatención nos encontraremos ante un trastorno TDAH tipo con predominio hiperactivo-impulsivo (TDAH-H), y por último si cumple los criterios tanto para la desatención como para la hiperactividad-impulsividad estaremos ante un TDAH tipo combinado (TDAH-C).

Cuadro 1.

Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

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.

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).

2.1.2 Antecedentes históricos

El TDAH es un trastorno que ha existido desde hace muchos años, no obstante, tanto su nomenclatura, como los criterios diagnósticos utilizados y la forma de tratar el desorden han ido cambiando a lo largo de la historia. La primera referencia científica sobre el TDAH se encuentra en una serie de lecturas que el doctor George Still publicó en 1902 en la “Royal College of Physicians”. Still describió 43 casos de niños que presentaban problemas atencionales, agresividad, conductas desafiantes, resistencia a la disciplina, excesiva emocionalidad, problemas a la hora de inhibir su comportamiento, rencor, crueldad y falta de honradez (Barkley, 2006). Teniendo en cuenta todo este tipo de sintomatología, Still concluyó que estos sujetos presentaban “*un defecto anormal en el control moral de su comportamiento*” (Spencer, 2002).

Unos años más tarde, entre 1917 y 1918, emergió una epidemia de encefalitis y muchos clínicos observaron en todos aquellos niños que habían sobrevivido a la infección una serie de secuelas tanto cognitivas como comportamentales, entre las cuales se encontraban, deterioro de la atención y la memoria, hiperactividad, un alto nivel de distracción y un pobre control de la impulsividad (Fitzgerald, Bellgrove y Gill, 2007). Debido a la clara evidencia de que esta sintomatología se presentaba como consecuencia de un daño cerebral, se definió a este cuadro clínico como “*trastorno de conducta postencefálica*” (Barkley, 2006).

Durante la misma época el TDAH recibió otros nombres, entre ellos, “*síndrome de impulsividad orgánica*” propuesto por Kahn y Cohen. Estos autores postularon que este desorden era debido a una disfunción troncoencefálica que era la responsable de la labilidad psíquica de los sujetos y de los problemas conductuales (Sandberg, 1996). Por ese mismo período de tiempo, algunos investigadores empezaron a observar ciertas similitudes entre la sintomatología que presentaban los niños con hiperactividad y las conductas mostradas por primates no humanos que habían sufrido experimentalmente lesiones en el lóbulo frontal (Barkley, 2006). A raíz de estas observaciones, se propuso la idea de que la gran inquietud que mostraba este conjunto de niños podía deberse a alteraciones en regiones anteriores del lóbulo frontal.

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, por lo que

se propuso denominar al TDAH con el término “*disfunción cerebral mínima*” (Fitzgerald y col., 2007). Con este nombre se pretendía poner de manifiesto que este trastorno no únicamente podía deberse a lesiones estructurales, sino que también podrían estar dándose disfunciones en determinados circuitos cerebrales (Spencer, 2002). A raíz de los resultados obtenidos en diferentes trabajos, se expuso que estos sujetos presentaban una alteración en la zona talámica del sistema nervioso central (SNC), y lo que les sucedía era que esta estructura no ejercía de manera correcta su función de filtrar la información proveniente del exterior y como consecuencia le llegaba demasiada estimulación a la corteza cerebral.

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. La psiquiatra Stella Chess fue la primera que propuso una definición del concepto y describió diferentes características sobre el trastorno a partir de una serie de pacientes que evaluó. Observó que la ratio del desorden en hombres y mujeres era de 4:1, el trastorno aparecía mayoritariamente antes de los 6 años de edad, los sujetos presentaban fracaso escolar, conductas desafiantes, pobres relaciones sociales, conductas impulsivas y agresivas y problemas de atención. No obstante, Chess consideraba que el este desorden tenía una naturaleza benigna y que en la mayoría de casos éste desaparecía en la pubertad (Barkley, 2006). El trabajo realizado por esta psiquiatra tuvo un gran impacto en esa época y éste se vio reflejado en la publicación del DSM-II (APA, 1968), en el cual apareció por primera vez una definición del trastorno, denominado en ese momento “*reacción hiperkinética en la infancia y en la adolescencia*”.

Los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad empezaron a reconocerse como la sintomatología principal del trastorno. A pesar de que el concepto de hiperactividad fue el que generó primero más interés, el tema de la desatención tomó especial relevancia cuando Virginia Douglas y su equipo sugirieron que el principal déficit del trastorno no residía tanto en la excesiva actividad motora que presentaban los pacientes sino más bien en la incapacidad que mostraban éstos para mantener su atención y controlar sus impulsos (Douglas, 1972). El trabajo realizado por estos investigadores propinó que hubiera una recategorización del trastorno y en el DSM-III se presentó el desorden bajo una clasificación que permitía distinguir dos subtipos

“*trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad*” (APA, 1980). Paralelamente en el norte de Europa y coincidiendo con el trabajo de Douglas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su manual denominado “*Clasificación Internacional de Enfermedades*” (CIE-9) incluyó el desorden bajo el término “*síndrome hiperquinético infantil*” (WHO, 1977), en el cual los síntomas principales de este trastorno eran la falta de atención y el alto grado de distracción.

La creación de subtipos de TDAH originó nuevas controversias con lo que se iniciaron un gran número de trabajos de investigación. Los resultados de éstos pusieron de manifiesto que los niños que debían incluirse en el grupo de trastorno por déficit de atención sin hiperactividad eran más hipoactivos, 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). Estas investigaciones no se pudieron incluir en la nueva revisión del DSM-III, por lo que se eliminaron los subtipos de TDAH incluidos anteriormente, presentándose de nuevo el desorden bajo el nombre de “*trastorno por déficit de atención con hiperactividad*” (APA, 1987).

Hacia finales de los años 80, la mayoría de profesionales e investigadores aceptaron que había una serie de factores que caracterizaban al TDAH, entre ellos, que era un desorden que presentaba una alteración en el desarrollo, generalmente era crónico, tenía una fuerte predisposición biológica y hereditaria, y tenía un impacto negativo en el rendimiento escolar de los sujetos y en el manejo de sus habilidades sociales.

En la década de los 90, hubo un gran aumento en el número de investigaciones sobre el TDAH con el objetivo centrado principalmente en estudiar las bases genéticas y neurológicas del trastorno. En este periodo también se volvieron a revisar los criterios diagnósticos del trastorno en la cuarta edición del DSM (APA, 1994), y en ésta se subdividieron los síntomas del TDAH en las categorías de desatención e hiperactividad-impulsividad, y se creó el subtipo combinado en el cual los pacientes debían cumplir los criterios diagnósticos tanto de desatención como de hiperactividad-impulsividad. En la actualidad, sigue vigente dicha clasificación (APA, 2004). Asimismo, la OMS, también revisó los criterios para el desorden en la nueva edición de su manual, el CIE-10 (WHO, 1992) y presentó el trastorno bajo el nombre que sigue acuñando hoy en día “*trastorno hiperkinético*” (ver cuadro 2).

Actualmente, los estudios sobre TDAH siguen en la misma línea que la década anterior, el interés está principalmente centrado en estudiar los factores hereditarios, genéticos y neurofisiológicos que subyacen a este desorden. Aunque cada uno de estas áreas de investigación ha aportado nuevos conocimientos, la etiología de este trastorno sigue siendo desconocida.

Cuadro 2

Criterios diagnósticos de la CIE-10 para el trastorno hiperactivo.

Déficit de atención (al menos 6 durante 6 meses)

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. Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades.
6. A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como los deberes escolares que 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.

Hiperactividad (al menos 3 durante 6 meses)

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.

Impulsividad (al menos 1 durante 6 meses)

1. Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas.
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.

Además se debe cumplir que:

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.
4. No cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo, episodio maníaco, episodio depresivo o trastorno de ansiedad.

2.1.3 Etiología

A pesar de la gran cantidad de estudios que se han llevado a cabo sobre el TDAH, la etiología de este trastorno sigue siendo desconocida. Sin embargo, existe un conjunto de factores tanto genéticos como ambientales que parecen favorecer la aparición de esta patología.

2.1.4.1 Factores genéticos

En los últimos años se ha encontrado una ingente cantidad de trabajos que han aportado evidencias sobre la importancia de los factores genéticos en la etiología del TDAH, tanto en lo referente a estudios de familias, de gemelos y de adopciones como a la genética molecular.

Estudios de familias, gemelos y adopciones

Las investigaciones que se han ocupado de estudiar la ocurrencia familiar del TDAH muestran que el riesgo en los parientes de primer grado de los afectados de TDAH es mayor que entre los parientes de primer grado de controles no afectados, oscilando el riesgo relativo entre 4 y 5,4 (Faraone, Biederman y Monuteaux, 2000; Faraone y col., 2005). Asimismo, parece haber una relación entre un diagnóstico persistente del trastorno con la historia familiar (Faraone y col., 2005).

Por lo que se refiere a los estudios de gemelos, los resultados 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, Langley, Owen y O'Donovan, 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). Asimismo, este tipo de trabajos no sólo han mostrado la existencia de influencias genéticas sobre el trastorno sino también sobre su continuidad (Larsson, Lichtenstein y Larsson, 2006).

Por último 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 parientes biológicos de los afectados que en los parientes adoptivos (Sprich, Biederman, Crawford, Mundy y Faraone, 2000).

En definitiva, se puede considerar que hay evidencias consistentes provenientes de los estudios de familias, de gemelos y de adopciones que muestran que la variabilidad genética tiene un peso importante en la variancia fenotípica del TDAH. 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 y col., 2003). Por lo tanto, parece ser que nos encontramos delante de una afección compleja que puede ser el resultado de la acción de múltiples genes y de la interacción entre genes y ambiente (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke y Coghill, 2010; Stergiakouli y Thapar, 2011).

Estudios de genética molecular

Por lo que se refiere a la genética molecular del trastorno, en primer lugar hay que hacer hincapié en la importancia de determinar *a priori* de forma correcta el fenotipo. La búsqueda de genes candidatos para el TDAH se ha basado en la selección de diferentes genes que se cree que podrían estar implicados en la patofisiología del trastorno, comparando las frecuencias de los alelos marcadores en personas afectadas y en personas sanas. El hecho de escoger determinados genes candidatos se fundamenta por lo general en investigaciones previas farmacológicas (DiMaio, Grizenko y Joobar, 2003), con modelos animales (Gainetdinov, 2008) y con técnicas de neuroimagen (Spencer y col., 2005).

Tal como se verá en el apartado de bases neuroquímicas del TDHA, el sistema dopaminérgico parece ser de importancia cardinal en la patofisiología del trastorno (Swanson y col., 2007), por este motivo, se han estudiado diferentes genes implicados en este sistema de neurotransmisión como candidatos para explicar las bases genéticas del TDHA.

Varios estudios han replicado de forma consistente la relación entre el TDHA y un polimorfismo del gen del receptor D4 de la dopamina (DRD4), un polimorfismo en el número de repetición en tándem de 48 pares de bases de longitud en el tercer exón del DRD4, que se expresa fundamentalmente en la corteza prefrontal (CPF). Asimismo, un número importante de estudios ha encontrado una asociación entre el alelo de siete repeticiones y el riesgo a sufrir TDAH (Ballon y col., 2007; Bhaduri y col., 2006; Yang y col., 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 dopamina (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; Langlely y col., 2009), con la falta de atención (Johnson y col., 2008; Konrad y col., 2009; Mick y Faraone, 2008; Swanson y col., 2000; Waldman y Gizer, 2006) e incluso con un mayor grado de impulsividad (Langlely y col., 2004). Por otro lado, se ha encontrado en sujetos portadores de este alelo 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 y col., 2007).

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 y col., 2004; Maher, Marazita, Ferrell y Vanyukov, 2002). No obstante, es necesario tener presente que se desconocen las implicaciones funcionales de dicho polimorfismo.

Otro de los genes que se ha estudiado ha sido el gen que codifica el receptor D1 de la DA (DRD1). Este receptor se localiza fundamentalmente en el estriado y en la CPF y algunos autores lo han relacionado con la memoria de trabajo y con la inatención. En cuanto a los trabajos que han estudiado la relación de este gen con el TDHA muestran resultados discordantes (Brookes y col., 2006a; Lasky-Su y col., 2008a; Misener y col., 2004; Oades y col., 2008). Igual de inconsistentes han sido los resultados obtenidos al estudiar el gen que codifica el receptor D2 (DRD2) de este neurotransmisor (Kollins y col., 2008; Mick y Faraone, 2008; Waldman y Gizer, 2006)

y el gen que codifica el receptor D3 (DRD3) (Brookes y col., 2006b; Davis y col., 2009; Mick y Faraone, 2008; Waldman y Gizer, 2006).

Por otro lado existen diferentes estudios que relacionan el gen del transportador de la dopamina (DAT1) con el TDAH. El transportador de este neurotransmisor se localiza principalmente en el estriado dorsal y en el núcleo accumbens, además de constituirse como un sitio de acción para el MFD, tal como se comentará posteriormente. El gen DAT1 presenta un polimorfismo en el número de repetición en tándem de 40 pares de bases de longitud. Los alelos de 9 y 10 repeticiones son los alelos que se encuentran con mayor frecuencia en la población caucásica. Asimismo, parece ser que el alelo de 10 repeticiones estaría relacionado con un aumento de la expresión del transportador en el sistema dopaminérgico mesolímbico (VanNess, Owens y Kilts, 2005). A pesar de haber una gran heterogeneidad entre estudios, diferentes metaanálisis han encontrado una asociación significativa entre el alelo de 10 repeticiones y el TDHA (El-Faddagh y col., 2004; Faraone y col., 2005; Gizer y col., 2009; Purper-Ouakil, Wohl, Mouren, Verpillat, Ades y Gorwood, 2005), no obstante, algunos autores han sugerido que este alelo podría estar asociado a un incremento del riesgo para sufrir este trastorno sólo en presencia de otras variantes funcionales (Asherson y col., 2007; Brookes y col., 2006b). 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 y col., 2005). Asimismo, desde un punto de vista funcional, el genotipo DAT1 parece afectar también a la activación del estriado y del vermis del cerebelo (Durston y col., 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 TDHA 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, como la torre de Londres, en comparación con los niños portadores de dos copias del alelo de 10 repeticiones (Karama y col., 2008). En contraposición a estos datos, se ha encontrado que personas con TDHA portadoras de dos copias del alelo de 10 repeticiones muestran un mayor sesgo atencional en el CPT en comparación con otras combinaciones de alelos en el genotipo (Bellgrove y col., 2008). De forma añadida, existe un trabajo que sugiere que el gen DAT1 podría influir en la respuesta al MFD 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).

Otro de los genes estudiados ha sido el gen que codifica el enzima catecol-o-metiltransferasa (COMT), concretamente el polimorfismo Val/Met del gen en el codón 158. En este caso, los resultados no son consistentes ya que algunos trabajos han encontrado una asociación significativa con el trastorno (Brookes y col., 2006a; Cheuk y Wong, 2006; Song, Paik, Kim y Lim, 2009) mientras que otros no (Lasky-Su y col., 2008 a y b). 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 y col., 2005). En esta línea se ha encontrado que los portadores de la 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 y col., 2008). Asimismo, este mismo genotipo se ha relacionado con un aumento de los síntomas de trastorno de conducta agresivo en pacientes con TDAH (Monuteaux y col., 2009).

Otros sistemas de neurotransmisión estudiados han sido el noradrenérgico y el serotoninérgico, en tanto que la medicación para el tratamiento del TDAH también los afecta. En relación al sistema noradrenérgico, los genes estudiados con más frecuencia han sido el gen que codifica el transportador de la noradrenalina (NAT) (Barr y col., 2002; Brookes, Knight, Xu y Asherson, 2005; Cho y col., 2008; Guan y col., 2009; Kim y col., 2006; McEvoy, Hawi, Fitzgerald y Gill, 2002) y los genes que codifican los receptores α_{2A} y α_{2C} (Cho y col., 2008 a y b; Roman, Schmitz, Polanczyk, Eizirik, Rohde y Hutz, 2002; Schmitz y col., 2006; Waldman, Nigg, Gizer, Park, Rappley y Friderici, 2006), aunque también se han estudiado los genes que codifican los receptores α_{1A} y α_{1B} y β_1 y β_2 (Lasky-Su y col., 2008b). 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.

Por lo que se refiere al sistema de neurotransmisión serotoninérgico, los principales genes que se han estudiado han sido el gen que codifica el transportador de la serotonina (5-HTT) (Brookes y col., 2006a; Grevet y col., 2007; Kopeckova, Paclt, Petrsek, Pacltova, Malikova y Zagatova, 2008; Li y col., 2007; Mick y Faraone, 2008; Retz y col., 2008), los genes que codifican los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2A} (Brookes y col., 2006a; Faraone y col., 2005; Hawi y col., 2002) y el gen del enzima triptófano

hidroxilasa (Brookes y col., 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.

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, no ha sido hasta muy recientemente que se ha publicado el primer estudio que abarca la totalidad del genoma buscando QTLs (Quantitative trait loci) relacionados con el TDAH (Romanos y col., 2008). 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.

Resulta necesario investigar nuevos polimorfismos en genes candidatos y entender cómo éstos pueden afectar su función y la implicación que puedan tener en relación al trastorno. Para algunos de los genes comentados en este punto, se ha encontrado una dilatada heterogeneidad de resultados entre los estudios. Partiendo de este hecho, resulta de cardinal importancia intentar encontrar relaciones causales, dado que de lo contrario se podría determinar que simplemente se trata de relaciones espurias. De forma añadida, también es importante refinar la caracterización del fenotipo y los diferentes subtipos y profundizar en las posibles interacciones entre genotipo y ambiente, por ejemplo, durante el desarrollo.

Por otro lado, los estudios de asociación del genoma completo (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 TDHA, 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 y col., 2008).

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 TDHA. 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. 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 TDHA.

2.1.4.2 Factores ambientales

Los factores ambientales que han recibido una mayor atención por parte de los investigadores dado que parecen presentar una relación directa con la aparición del TDAH son exponer al feto a sustancias tóxicas, fumar durante el periodo de gestación, presentar determinadas complicaciones peri y postnatales y pertenecer a una clase social baja.

Exposición del feto a sustancias tóxicas

El desarrollo cerebral empieza en etapas embrionarias muy tempranas y no finaliza hasta bien entrada la adolescencia, con lo cual, requiere de muchos años hasta llegar a su punto máximo de maduración. A lo largo de todo este proceso, las células cerebrales pasan por diferentes etapas ordenadas secuencialmente, de manera que si alguna de ellas se ve interrumpida o alterada conllevará a una afectación de las fases posteriores y provocará que aparezcan diferentes disfunciones a lo largo de la vida del sujeto. El cerebro durante el período de su formación, es muy vulnerable a la presencia de determinados factores, entre ellos los ambientales. Se ha visto que exponer al feto a sustancias tóxicas, especialmente al plomo, al mercurio y al manganeso conlleva a la aparición de una determinada sintomatología que se corresponde clínicamente con los síntomas que caracterizan al TDAH (Banerjee, Middleton y Faraone, 2007).

En cuanto al plomo, es un elemento químico que no cumple ninguna función esencial en el cuerpo humano. Este metal es muy fácil encontrarlo en el ambiente porque se utiliza en muchos elementos necesarios para la construcción, en la fabricación de plásticos para cubrir cables, en algunos juguetes e incluso en el agua potable que consumimos. Las autoridades públicas han acordado que consumir hasta 10µg/dL de plomo no es perjudicial para la salud, no obstante, diferentes estudios han puesto de manifiesto que la exposición a este metal está relacionado con un amplio espectro de alteraciones, sobretodo de carácter neurocognitivo y conductual. (Braun, Kahn,

Froehlich, Auinger y Lanphear, 2006; Nigg y col., 2008; Pilsner y col., 2009; Schettler, 2001). Algunos trabajos han encontrado que la exposición temprana al plomo correlaciona con la presencia de dificultades en el aprendizaje, déficits de atención y de coeficiente intelectual (C.I) y contribuye a la aparición de sintomatología hiperactiva, impulsiva y agresiva (Schettler, 2001). Incluso estudios publicados en los últimos años en los que han evaluado si el plomo en dosis muy bajas $<5\mu\text{g/dL}$ tiene alguna repercusión sobre la salud, han encontrado que los pacientes evaluados muestran una disminución de la función intelectual y presentan sintomatología hiperactiva, impulsiva y déficit de atención (Lanphear y col., 2005; Nigg, Nikolas, Knottnerus, Cavanagh y Friderici, 2010). A pesar de las manifestaciones clínicas existentes sobre el efecto tóxico del plomo, a día de hoy todavía no se conocen los mecanismos biológicos a través de los cuales actúa (Pilsner y col., 2009). Algunos autores, sugieren que el plomo podría interferir en el correcto funcionamiento de los circuitos fronto-estriatales teniendo en cuenta la sintomatología que presentan los pacientes, sin embargo, los estudios son escasos y poco concluyentes (Nigg y col., 2010).

En relación al mercurio, es uno de los metales pesados con mayores efectos neurotóxicos. A diferencia del plomo, se sabe que el mercurio a nivel de SNC produce estrés oxidativo, disfunciones mitocondriales, disrupciones en la transmisión sináptica, alteraciones en la formación de los microtúbulos y en el proceso de migración celular que se lleva a cabo durante el desarrollo cerebral (Atchison y Hare, 1994; Sager y Matheson, 1988; Schettler, 2001). Diferentes estudios han mostrado que la exposición fetal a este metal está relacionada con la aparición de una determinada sintomatología, que presentará una mayor o menor gravedad en función de los niveles a los que el feto se haya visto expuesto. Una exposición a altos niveles provocará la aparición de retraso motor, convulsiones, retraso en el desarrollo y retraso mental, mientras que la exposición a niveles más bajos afectará al C.I y producirá alteraciones en el desarrollo del lenguaje, en las habilidades viso-espaciales, en las habilidades motoras y en el proceso de memoria (Schettler, 2001).

Por lo que respecta al Manganeso, es un elemento que en dosis bajas es necesario para el organismo dada su implicación en diferentes reacciones enzimáticas (Tran y col., 2002), sin embargo, presentar niveles elevados de esta sustancia puede llevar a una intoxicación caracterizada principalmente por presentar trastornos del movimiento y de la marcha. Diferentes estudios con animales han encontrado que la exposición a altas dosis de Manganeso durante las primeras semanas de vida conlleva

una disminución de DA en el sistema negro-estriado (Tran y col., 2002). En los seres humanos este sistema está muy relacionado con el correcto funcionamiento de diferentes procesos cognitivos y además se ha observado en estudios con técnicas de neuroimagen que los sujetos con TDAH presentan alteraciones, tanto anatómicas como funcionales, en algunas de las estructuras que conforman este sistema cuando se comparan con sujetos sanos (Castellanos y Acosta 2004; Castellanos y col., 1996 Swanson, Castellanos, Murias, LaHoste y Kennedy, 1998; Trémols y col., 2008)

Antes de finalizar este apartado, mencionar que 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 el C.I (Jacobson y Jacobson, 1990; Schantz, Widholm y Rice, 2003). El mecanismo de acción de esta dioxina es producir transcripciones genéticas en el sistema tiroideo reduciendo los niveles de esta hormona la cual es esencial para que se de un correcto desarrollo cerebral (Schettler, 2001). Asimismo, también se ha visto que algunas variantes de esta sustancia, como es el caso del Ortho-Policlorinato de Bifenilo provocan alteraciones en diferentes sistemas de neurotransmisión, entre ellos el dopaminérgico, disminuyendo los niveles de neurotransmisores (Tilson, 1997).

Consumo de tabaco durante el período de gestación

Consumir tabaco durante el período de gestación se considera un factor de riesgo para el curso del embarazo, el parto y para el recién nacido. Diferentes estudios epidemiológicos, han puesto de manifiesto que más de un 25% de mujeres embarazadas siguen fumando a pesar de conocer los riesgos existentes, entre los cuales se encuentran que el recién nacido presente bajo peso al nacer y en etapas posteriores de su desarrollo problemas cognitivos, conductuales y atencionales (Arria y col., 2006; Beck y col., 2002)

Estudios con animales han mostrado que la nicotina es un potente modulador de la actividad del 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 y col., 2007; Stroud y col., 2009). También se ha observado en niños de 6 meses que han estado expuesto al tabaco durante la gestación alteraciones atencionales, una mayor distractibilidad y menor reacción a la estimulación sensorial (Wiebe y col., 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 y col., 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 del feto. Diferentes estudios, han mostrado que fumar durante el embarazo conlleva una disminución en los niveles de la Hormona Estimulante de la Tiroides o Tirotrópica (TSH) no sólo en la madre sino también en el feto (Asvold, Bjoro, Nilsen y Vatten, 2007; Jorde y Sundsfjord, 2006; Shields y col., 2009), con lo cual una disminución en los niveles de esta hormona durante las etapas críticas del desarrollo cerebral del feto, 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 CI, además de ser

altamente susceptibles de presentar durante su infancia trastornos de déficit de atención (Bargagna y col., 2000; Rovet, 2002; Simic, Asztalos y Rovet, 2009; Zoeller, 2005).

Como se ha mencionado al principio del apartado, otro factor de riesgo relacionado con el consumo de tabaco es el bajo peso que presentan los neonatos en el momento de nacer. 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 neonato (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 y col., 2006; Stein, Siegel y Bauman, 2006).

Complicaciones perinatales y postnatales

En relación a las complicaciones perinatales, las que parecen aumentar considerablemente las probabilidades de que un sujeto presente TDAH son presentar bajo peso al nacer, el parto prematuro y sufrir un episodio de hipoxia-isquemia (Banerjee y col., 2007; Millichap, 2008). El bajo peso al nacer, como se ha mencionado anteriormente, se considera un factor de riesgo para desarrollar problemas tanto conductuales como psiquiátricos. 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). 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 y col., 2009).

La prematuridad del parto puede verse favorecida por la presencia de diferentes factores como, por ejemplo, la presencia de anomalías uterinas o infecciones urinarias, el consumo de alcohol, tabaco o drogas por parte de la madre, que ésta tenga una edad inferior a 18 años o superior a 35 o que sufra estrés. 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). Algunos trabajos han mostrado que los sujetos adolescentes nacidos prematuros al ser comparados con controles presentan 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 (FE) (Narberhaus y col., 2007), además de presentar reducciones de volumen de sustancia gris en diferentes regiones cerebrales como el cuerpo caloso, 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 y col., 2000; Sastre-Riba, 2009; Soria-Pastor y col., 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).

Por lo que respecta a sufrir un episodio de 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 del C.I, problemas de lenguaje, memoria y atención, alteraciones visomotoras y/o perceptivas, y también, desórdenes conductuales como impulsividad e hiperactividad (Bass y col., 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 y col., 2006; Dilenge, Majnemer y Shevell, 2001; Lou, 1996; van Handel y col., 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 y col., 2005; Rutherford, Pennock, Schwieso, Cowan y Dubowitz, 1996; Rutherford y col., 1998).

En cuanto a las complicaciones postnatales se han relacionado más de una docena de causas, sin embargo, las que han sido más estudiadas son el déficit de hierro y zinc en sangre, algunos factores relacionados con aspectos nutricionales y el estatus socioeconómico de la familia (Banerjee y col., 2007; Millichap, 2008). En los últimos años se han llevado a cabo diferentes estudios en los que se ha querido observar si los niveles de hierro y zinc en sangre podrían estar relacionados con la sintomatología del TDAH dado que dichas sustancias están relacionadas con el sistema dopaminérgico. En cuanto al hierro además de ser una coenzima de la tirosina hidroxilasa (TH), crítica para la síntesis de DA, parece ser que está relacionado con la monoamino oxidasa (MAO) implicada en la degradación enzimática de ésta. También se ha visto que el hierro está distribuido cerca de las neuronas dopaminérgicas y que la disminución tanto en la densidad de receptores DRD2 y DRD4 y del DAT1 correlacionan con la disminución de los niveles de este elemento (Ashkenazi, Ben-Shachar y Youdim, 1982; Erikson, Pinero, Connor y Beard, 1997). Referente al zinc, se ha observado que su mecanismo de acción es similar a la de los psicoestimulantes que se utilizan para tratar el TDAH y que consiste en inhibir al DAT1 (Krause, 2008). Actualmente, existen pocos trabajos que hayan analizado si existe una relación entre los niveles de estas sustancias en sangre y la sintomatología del TDAH, no obstante, los resultados encontrados ponen de manifiesto que niveles bajos de ferritina (indicador que se utiliza para medir el nivel de hierro en sangre) y de zinc correlacionan negativamente con los síntomas de impulsividad e hiperactividad, pero no muestran ninguna relación con los problemas de carácter cognitivo (Konofal, Lecendreux, Arnulf y Mouren, 2004; Millichap, Yee y Davidson, 2006; Oner, Alkar y Oner, 2008; Oner y col., 2010). A pesar de que en estos trabajos no se haya encontrado una relación con la sintomatología cognitiva del TDAH,

si se ha visto en otros estudios en los que se ha evaluado como afecta las concentraciones de hierro al desarrollo cognitivo de niños sin esta patología, que aquellos que muestran déficits de hierro, con o sin anemia, presentan una disminución del CI, alteraciones en la memoria espacial y en la atención selectiva y problemas motores (Grantham y Ani, 2001; Halterman, Kaczorowski, Aligne, Auinger y Szilagy, 2001).

Por lo que respecta a los aspectos nutricionales, es importante destacar que los cambios en las dietas de las sociedades industrializadas, sobretodo en la occidental, han tenido un gran impacto nutricional debido a que gran parte de los alimentos que se consumen son ricos en grasas saturadas, ácidos grasos omega-6 y ácidos grasos trans y pobre en ácidos grasos omega 3 (Quintero, Rodriguez, Correas y Pérez, 2009). Los ácidos grasos trans disminuyen la cantidad de ácidos grasos esenciales como el ácido araquidónico (AA), el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA) imprescindibles para el buen funcionamiento del metabolismo celular (Simopoulos, 2009). Existen diferentes teorías que relacionan al TDAH con un defecto congénito originado por deficiencias de DHA durante el embarazo y la lactancia. Teniendo en cuenta que el DHA es un ácido necesario para el desarrollo cerebral, una carencia de éste en la dieta de la madre o del hijo conllevaría a una disfunción en el crecimiento y desarrollo del cerebro del niño (Hornstra, 2000). También se ha sugerido que altos niveles de ácidos omega-6 junto con deficiencias de DHA y EPA y/o altos niveles de insulina podrían estimular la producción de la enzima delta-5-desaturasa dando lugar a un incremento en la biosíntesis de corticoides, incluyendo el cortisol, y a la disminución de los niveles de 5-HT y DA en el cerebro (Quintero y col., 2009). El aumento de cortisol tendría efectos negativos sobre la memoria a corto plazo y la disminución de 5-HT y DA favorecería la aparición de conductas impulsivas y problemas de concentración respectivamente. Otro tipo de trabajos que se han llevado a cabo han consistido en evaluar si la administración de ácidos omega-3 podía mejorar la sintomatología de los niños con TDAH. A grandes rasgos, parece ser que sí hay un efecto positivo sobre los síntomas, no obstante los trabajos son escasos y poco concluyentes por lo que se requiere más investigación en este campo (Aminger, Berger, Schäfer, Klier, Friedrich y Feucht, 2007; Hirayama, Hamazaki y Terasawa, 2004; Joshi y col., 2006; Richardson y Montgomery, 2005; Richardson y Puri, 2002; Voigt, Llorente, Jensen, Fraley, Berretta y Heird, 2001)

Para concluir este apartado, comentar que entre los factores psicosociales contribuyentes a esta patología psiquiátrica se ha señalado una mayor prevalencia del trastorno en los medios urbanos desfavorecidos. 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 y col., 2007; Lasky-Su y col., 2007). De todas estas condiciones, el ambiente de pobreza es la que resulta aumentar más el riesgo de sufrir TDAH (Biederman y col., 1992; Costello y col., 1996; Pineda y col., 1999) y algunos autores han empezado a sugerir que vivir en condiciones desfavorables podría influir sobre genes que tengan un papel importante 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 y col., 2007). En los últimos años, diferentes estudios se han centrado en estudiar el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) en las interacciones genes-ambiente, dado que estudios con animales han mostrado que esta neurotrofina es susceptible de sufrir modificaciones ante estímulos ambientales (Berton y col., 2006; Tsankova, Berton, Renthal, Kumar, Neve y Nestler, 2006), no obstante, los resultados encontrados hasta el momento son dispares entre sí, y por lo tanto no concluyentes.

2.1.4 Bases neuroquímicas

A pesar de que los mecanismos neurobiológicos que subyacen al TDAH no se conocen con exactitud, una gran cantidad de trabajos publicados apuntan a que la desregulación de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico puede estar relacionada con la fisiopatología de este trastorno debido a su implicación en la modulación de los circuitos fronto-estriatales (del Campo, Chamberlain, Sahakian y Robbins, 2011). Tanto la DA como la NA ejercen un papel crítico en el correcto funcionamiento de las FE dependientes de la CPF, las cuales se ven altamente afectadas en pacientes con TDAH (Walshaw, Alloy y Sabb, 2010).

La principal inervación dopaminérgica a la CPF proviene de la vía mesolímbica constituida por las proyecciones que las neuronas del área tegmental ventral (ATV) realizan hacia la CPF, además de proyectar hacia la amígdala y el núcleo accumbens (Adell y Artigas, 2004; Volkow y col., 2009). Diferentes patologías, entre ellas el TDAH, están asociadas con cambios en la liberación de DA en este vía. En los últimos años, muchos trabajos se han centrado en investigar el papel de la DA en la CPF a través de la familia de los receptores dopaminérgicos D₁, debido a que son muy predominantes en esta región (Arnsten y Li, 2005; Fuster, 2008). Estudios con animales, concretamente ratas y monos, han puesto de manifiesto que tanto la excesiva como la escasa estimulación de estos receptores conllevan a un deterioro en el funcionamiento de la CPF, con lo cual, sólo unos niveles moderados de estimulación permiten una correcta regulación de diferentes funciones especialmente las relacionadas con la memoria de trabajo y la atención (ver imagen 2) (Arnsten y Li, 2005; Arnsten 2011; Arnsten y Pliska, 2011). A pesar de que los receptores D₁ son muy abundantes en la CPF y son los más estudiados, se ha visto que la familia de los receptores D₂, especialmente el DRD4 parece ser también relevante debido a la alta afinidad que parece presentar la NA para este receptor (Arnsten y Li, 2005). Cabe mencionar que trabajos recientes llevados a cabo con tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes adultos con TDAH que nunca habían tomado fármacos psicoestimulantes, han encontrado que estos sujetos presentan una menor cantidad de DAT y de receptores DRD2 y DRD3 en regiones subcorticales del hemisferio izquierdo especialmente en el núcleo accumbens, núcleo caudado y mesencéfalo (del Campo y col., 2011).

En cuanto a la NA la principal vía aferente a la CPF es la que proviene del Locus Coeruleus. De los diferentes tipos de receptores noradrenérgicos los α_2A son los que se encuentran en mayor cantidad en esta región (Arnsten y Pliska, 2011). De la misma manera que ocurre con el sistema dopaminérgico, sólo la adecuada estimulación de los receptores α_2A parece favorecer el correcto funcionamiento de procesos atencionales, conductuales y emocionales (del campo y col., 2011; Wang y col., 2007). Estudios con primates han mostrado que el bloqueo de estos receptores conlleva a 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 dopamina β -hidroxilasa, enzima que sintetiza la NA, está asociada con dificultades atencionales, alteración de las funciones ejecutivas e impulsividad (Arnsten y Pliszka, 2011).

Todos estos resultados parecen dar soporte 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 fronto-estriatales parece tener fundamentos empíricos que la apoyan.

2.1.5 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 FE entendiéndose 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). No obstante, a día de hoy se han desarrollado 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).

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

Modelo del déficit en el control inhibitorio

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: capacidad para inhibir respuestas prepotentes, capacidad para detener patrones de respuesta habituales y permitir una demora en la toma de decisiones, y capacidad para proteger este período de demora y las respuestas autodirigidas que acontecen en él de las interrupciones que derivan de eventos y respuestas competitivas (control de interferencia) (Servera-Barceló, 2005). Barkley señala además que este déficit conlleva a un deterioro de cuatro habilidades neuropsicológicas que dependen de la inhibición conductual para su correcta ejecución:

- 1- Memoria de trabajo verbal: se corresponde con la internalización del lenguaje, es decir, el diálogo interno. Esta función nos permite dirigir nuestra conducta,

manipular mentalmente información, solucionar problemas y facilita el aprendizaje (Artigas-Pallarés, 2010).

- 2- Memoria de trabajo no verbal: relacionada con la percepción que uno tiene de sí mismo. Permite ubicarse en el espacio y en el tiempo así como retener acontecimientos en los que uno está involucrado y con ello manipular y dirigir las acciones (Artigas-Pallarés, 2010).
- 3- Planificación o reconstrucción: requiere de dos procesos interrelacionados entre sí: el análisis y la síntesis. El análisis consiste en fragmentar las conductas observadas en sus elementos básicos mientras que la síntesis reconstruye dichos elementos de forma que tengan coherencia, con el objetivo de poder dirigir la conducta de manera efectiva. Esta función permite cambiar nuestras acciones para adaptarnos a las demandas del entorno (Trémols, 2009).
- 4- Autorregulación de las emociones y la motivación: es la capacidad para dirigir una conducta en ausencia de un refuerzo inmediato. La mayoría de veces, las situaciones externas generan emociones, con lo cual, una falta de control emocional puede conllevar a la presencia de conductas inapropiadas que pueden acabar originando determinados conflictos (Artigas-Pallarés, 2010).

Según este autor, estas cuatro funciones influyen a su vez en el sistema motor que controla el comportamiento dirigido a metas (ver figura 1), no obstante, también se verán afectados otros sistemas entre los cuales se encuentran el 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).

En el modelo de Barkley el concepto de atención queda relegado a un segundo plano dado que se 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 sostenida, la atención dividida, la amplitud atencional y la atención sostenida, sólo esta última se ve afectada en el TDAH (Artigas-Pallarés, 2009). De esta manera, los pacientes afectados con esta patología no es que no puedan focalizar

la atención hacia una situación o no puedan prestar atención a diversos estímulos, sino que el problema que presentan reside en la persistencia.

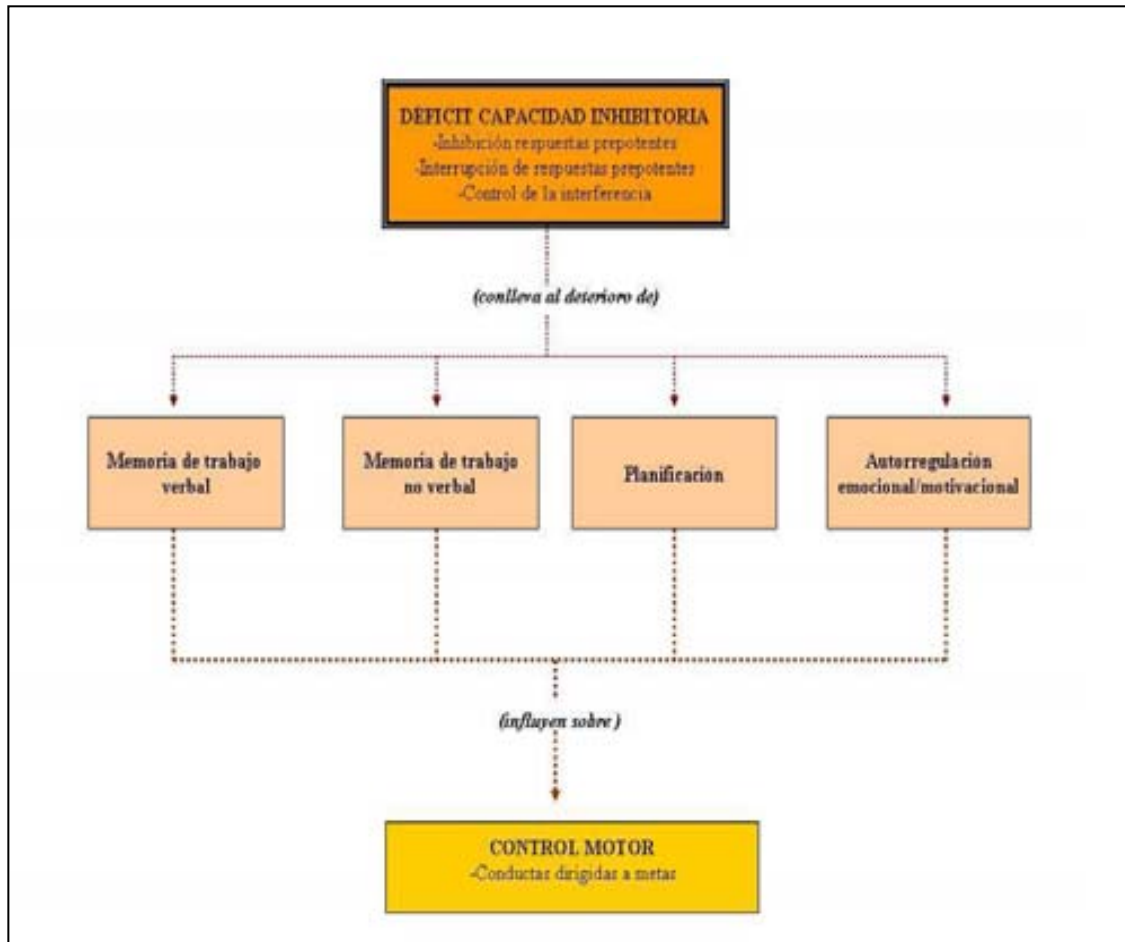


Figura 1.
Representación esquemática del modelo del déficit en el control inhibitorio de Barkley (adaptada de Barkley, 1997).

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, Aase, Zeiner y Berger, 1998). Como el foco de interés tanto de clínicos como 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 y col., 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 y col., 2010; Luman, Oosterlann y Sergeant, 2005). De todas estas características, la última es el hallazgo que más se ha replicado y más consistencia tiene (Antrop, Stock, Verté, Wiersema, Baeyens y Roeyers, 2006; Rapport y col., 1986; Solanto y col., 2001; Sonuga-Barke, Taylor, Sembi y Smith, 1992).

Como alternativa a las clásicas teorías que exponen que el TDAH se debe a una disfunción cognitiva, en los últimos años se han propuesto diversos modelos motivacionales para explicar las características de este trastorno, entre los cuales, uno de los más influyentes es el de la doble vía o aversión a la demora. 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 y col., 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 primer circuito estaría modulado por dos subsistemas o vías dopaminérgicas: la 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 promotora; y la vía negro-estriada que tiene su origen en la sustancia negra y envía sus eferencias a los núcleos caudado y putamen respectivamente (ver figura 2).

- 2- ***Circuito motivacional o de la recompensa***: conectaría la CPF orbitofrontal y el cingulado 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 cingulado anterior. Este segundo circuito, también estaría modulado por el sistema dopaminérgico, pero en este caso entraría en juego principalmente la vía meso-límbica 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 valencia motivacional de los reforzadores (ver figura 2).

Como puede observarse tanto el modelo de Barkley como el 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.



Figura 2. Representación esquemática del modelo de Sonuga-Barke (adaptada de Sonuga-Barke, 2003). MC= mesocortical; NE= negro-estriada; MF= mesolímbica.

2.1.6 Alteraciones neuroanatómicas

Los primeros estudios neuroanatómicos que se hicieron en niños con TDAH se llevaron a cabo a finales de los años setenta y durante los ochenta utilizando la tomografía axial computarizada (TAC). Desafortunadamente, la pobre resolución espacial, la falta de mediciones cuantitativas, las muestras de sujetos pequeñas y con diagnósticos incongruentes y la dificultad para encontrar sujetos que conformaran los grupos de control favorecieron que los resultados de estos estudios fueran poco claros (Almeida, 2005). Con la aparición de la RM empezaron a aumentar los trabajos de investigación, entre ellos los dirigidos a población infantil, con lo que ha sido posible estudiar y comparar cerebros de sujetos sanos respecto sujetos que presentan 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 pareados por edad y sexo (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 y col., 1996b; Filipek, Semrud, Steingrad, Kennedy y Biederman, 1997; Hill y col., 2003; Kates y col., 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 y col., 2003; Lyoo, Noam, Lee, Kennedy y Renshaw, 1996; Semrud-Clikeman y col., 1994), en el cerebelo, sobretodo en los hemisferios cerebelosos (Castellanos y Acosta, 2004) y en los lóbulos posteroinferiores del vermis VIII-X (Berquin y col., 1998; Castellanos y Acosta, 2004; Valera y col., 2007), en el núcleo caudado, tanto en la cabeza como en el cuerpo (Castellanos y col., 1996b; Filipek y col., 1997; Trémols y col., 2008), en el núcleo accumbens, (Carmona y col., 2009) y en regiones parietales (Castellanos y col., 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 y col., 2010b; Castellanos y Proal, 2009; Narr y col., 2009; Shaw y col., 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.

2.1.7 Alteraciones neurofuncionales

En los últimos años la RMf ha adquirido una gran importancia debido a que es una técnica que permite medir los cambios hemodinámicos en el cerebro y localizar la respuesta neurofisiológica que un sujeto da ante estímulos de diferentes modalidades como por ejemplo sensoriales, motores y/o cognitivos. Una de las principales ventajas de la RMf radica en la gran resolución tanto espacial como temporal que presenta y a su naturaleza no invasiva. En el estudio del TDAH esta técnica ha puesto de manifiesto que los pacientes afectados con esta patología presentan diferencias funcionales en algunas estructuras o circuitos cerebrales cuando se comparan con sujetos controles.

Como se ha comentado anteriormente, los sujetos con TDAH suelen tener problemas en procesos tanto de carácter ejecutivo como 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 y col., 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 y col., 2009; Hampton, Adolphs, Tyszka y O'Doherty, 2007; Northoff y col., 2006). A continuación se van a describir los hallazgos encontrados hasta el momento en ambos circuitos.

Circuito ejecutivo

La mayoría de estudios de neuroimagen y TDAH se han centrado, y de hecho siguen haciéndolo, 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).

Los resultados más replicados hasta el momento son lo que encuentran una hipoactivación de la corteza cingulada anterior ante tareas de inhibición de la respuesta y atencionales (Durston y col., 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 también 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 y col., 2008; Kobel y col., 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 podrían 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, 2011; 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 está principalmente regulado 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).

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 decimos 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 y col., 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 y col., 2009; Schneider y col., 2006; Smith y col., 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 y col., 2008).

Estos resultados sugieren que los pacientes con TDAH no presentan dificultades a la hora de 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 y col., 2008; Passarotti y Pavuluri, 2011).

2.1.8 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 MFD, 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 MFD ha sido considerado el fármaco de primera elección y el más utilizado para tratar el TDAH. A día de hoy a parte del MFD existen otros estimulantes que se utilizan para abordar este desorden como la dextroanfetamina, una mezcla de sales de anfetaminas, pemolina magnética y modafinilo. También existe un grupo de fármacos no psicoestimulantes que por su efecto noradrenérgico y/o dopaminérgico también parecen ser eficaces para tratar el TDAH (ver tabla 1) como es el caso de la atomoxetina, los antidepresivos tricíclicos, el bupropión y los agonistas alfa-adrenérgicos (Díez, Figueroa y Soutullo, 2006).

2.1.8.1 Fármacos psicoestimulantes

Los psicoestimulantes son los fármacos que más se utilizan en psiquiatría para tratar el TDAH debido a la gran eficacia que presentan en la mayoría de los casos. Cabe destacar que el uso de los diferentes psicoestimulantes no está aprobado en todos los países, por ejemplo, en España sólo disponemos de MFD por lo que vamos a centrarnos principalmente en este fármaco.

A pesar de que a día de hoy no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo de acción del MFD, estudios llevados a cabo con PET en humanos apuntan a que este fármaco aumenta los niveles de DA y NA extracelular en el cerebro bloqueando su recaptación (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 (Arnsten, 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 y col., 2009; Matochik, Nordahl, Gross, Semple, King y Cohen, 1993). Sólo un estudio muy reciente en el que se administró MFD de manera intravenosa y se evaluó el incremento de DA en sujetos con TDAH comparados con sujetos controles encontró que los pacientes afectados con la patología mostraron un menor incremento de DA en este núcleo. Sin embargo, se realizó un análisis anatómico y observaron que esta estructura era más pequeña en los pacientes con TDAH que en el grupo control (Volkow y col., 2007).

Siguiendo en la misma línea estudios de neuroimagen funcional han encontrado que el MFD atenúa la hiperperfusión en regiones frontales, parietales y en el núcleo putamen y la normaliza en el núcleo caudado (O'Gorman y col., 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 y col., 2008; Epstein y col., 2007; Konrad, Neufang, Fink y Herpertz-Dahlmann, 2007; Nakao, Radua, Rubia y Mataix-Cols, 2011; Rubia y col., 2011b). Desde un punto de vista neuroanatómico, un metaanálisis muy reciente ha revelado que la administración continua de este fármaco favorece el incremento de sustancia gris en el núcleo caudado (Nakao y col., 2011).

Estudios con modelos animales sugieren que el MFD podría ser más efectivo incrementando la DA en la CPF que en estructuras del estriado (Arnsten, 2011) dado que se ha observado que la administración de MFD en dosis terapéuticas mejora la función de la CPF aumentando la liberación de NA a través de la estimulación de los receptores α_2 y de DA a través de la estimulación de los receptores D_1 y D_5 (Arnsten, 2011; Gamo, Wang y Arnsten, 2010). Algunos autores han sugerido que este mismo fenómeno podría darse también en los humanos (del Campo y col., 2011), sin embargo, hay que tener en cuenta que los animales que constituyen estos estudios no suelen presentar las alteraciones cerebrales que se dan en los pacientes con TDAH y, por lo tanto, para poder generalizar estos resultados se requieren estudios realizados con población que presente la patología.

En cuanto a la farmacocinética de este fármaco, actualmente existen tres formulas diferentes de MFD: 1) MFD 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 y col., 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 y col., 2005); 2) MFD 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 MFD. 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) y 3) MFD de liberación prolongada: se caracteriza por liberar MFD lentamente a través de un sistema de liberación controlada vía bomba osmótica (OROS). Tras la administración oral se da una rápida subida en los niveles plasmáticos, con un pico máximo inicial al cabo de un o dos horas, manteniéndose el efecto terapéutico alrededor de unas doce horas (Loro-López y col., 2009; Montañés y col., 2009).

La administración ininterrumpida de MFD durante periodos muy largos de tiempo puede provocar tolerancia, con lo cual, debería incrementarse progresivamente la dosis para obtener la misma eficacia. Para evitar este problema, se aconseja interrumpir el tratamiento durante las vacaciones de verano e incluso en algunas ocasiones durante los fines de semana, no obstante, esta decisión irá en función del cuadro clínico que presente el paciente y de la tolerancia del entorno familiar a las conductas disruptivas (Pozo y col., 2005).

Respecto a sus efectos terapéuticos a nivel clínico, muchos estudios avalan que el MFD produce mejoras 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 y col., 2005; Seeman y Madras, 1998; Smoot, Boothby y Gillett, 2007; Stray, Stray, Iversen, Ruud y Ellertsen, 2009).

En cuanto a sus efectos secundarios, estos suelen ser leves y transitorios siendo los más comunes la pérdida del apetito, cefaleas, insomnio, dolor abdominal, disforia, tics y agitación (Montañés y col., 2009). Algunos estudios indican que el MFD también parece tener efectos negativos sobre el crecimiento, no obstante, a día de hoy los resultados no son concluyentes (Swanson y col., 2004; Wilens, McBurnett, Stein, Lerner, Spencer y Wolraich, 2005).

2.1.8.2 Fármacos no psicoestimulantes

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 y col., 2009; Pozo y col., 2005; Saucedo y Maldonado, 2005) por lo que es necesario modificar la medicación.

De los fármacos no estimulantes, 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 y col., 2009). En cuanto a su eficacia terapéutica, la atomoxetina parece tener los mismos efectos que el MFD, no obstante, la publicación de la guía NICE elaborada por el *National Institute for Health and Clinical Excellence* prioriza la utilización de MFD 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 y col., 2009; NHS, 2008). Por lo que concierne a los efectos secundarios, los más frecuentes suelen ser astenia, dolor abdominal, cefalea, pérdida de peso y apetito (Pozo y col., 2005).

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 a la hora de mejorar 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 y col., 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, lo que lo hace muy eficaz para tratar el trastorno (Díez y col., 2006). Este fármaco suele mejorar considerablemente los síntomas de hiperactividad y agresividad pero no tiene tanto efecto para los de carácter cognitivo. En cuanto a sus efectos secundarios suele producir sequedad de boca, estreñimiento, disminución del apetito e

insomnio, y alguna vez también se ha descrito un ligero riesgo de sufrir convulsiones (Pozo y col., 2005).

A parte de los antidepresivos, también se han utilizado agonistas alfa-adrenérgicos, como es el caso de la clonidina y la guanfacina por sus efectos sedantes sobre el sistema noradrenérgico (Biederman y Spencer, 2000). De estos dos agonistas la clonidina ha sido el más estudiado y se ha visto que es un fármaco que disminuye de manera significativa la hiperactividad y la agresividad, aumenta la tolerancia a la frustración pero en cambio tiene pocos efectos sobre la atención (Pozo y col., 2005). En cuanto a sus efectos secundarios puede provocar episodios de hipotensión y alteraciones cardíacas, somnolencia y sequedad de boca (Díez y col., 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.

2.1.8.3 Factores que intervienen en la respuesta al MFD

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 Ridha, 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 MFD 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 y col., 2001; Ter-Stepanian y col., 2010; The MTA Cooperative Group, 1999; van der Oord, Prins, Oosterlaan y Emmelkamp, 2008). Se ha estimado que en niños diagnosticados de TDAH aproximadamente un 40% presenta trastorno negativista desafiante, un 35% trastorno de ansiedad, un 14% trastornos de conducta y un 4% depresión (Blouin y col., 2010). De todos estos desórdenes, algunos estudios han encontrado que el negativista desafiante y el de conducta parecen favorecer la respuesta al MFD (Kaplan, Busner, Kupietz, Wassermann y Segal, 1990; Pliszka, 2003; Waxmanky, 2003), mientras que otros trabajos apuntan que no ejercen ningún tipo de influencia (Barkley, MacMurray, Edelbrock y Robbins, 1989; Klorman y col., 1988, 1989; Loney, Langhorne y Paternite, 1978; Loney, Prinz, Mishalow y Joad, 1978) o son predictores de una mala respuesta al tratamiento (Chazan, Borowski, Pianca, Ludwig, Rodhe, Polanczyk, 2011). De la

misma manera, el efecto de la comorbilidad de los trastornos de ansiedad y depresión está todavía por esclarecer debido a que los resultados de los diferentes trabajos son contradictorios entre sí (Blouin y col., 2010; Ter-Stepanian y col., 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 y col., 2001; The MTA Cooperative Group, 1999; van der Oord y col., 2008), por el contrario, otros trabajos apuntan a que este trastorno reduce la respuesta al MFD (Barkley, 1976; Buitelar, Van der Gaag, Swabb-Barneveld y Kuiper, 1995; Gray y Kagan, 2000; Taylor, Schachar, Thorley, Wieselberg, Everit y Rutter, 1987; Ter-Stepanian y col., 2010; Voelker, Lachar y Gdowski, 1983) o no ejerce ninguna influencia (Abikoff y col., 2005; Chazan y col., 2011; Diamond, Tanock y Schachar, 1999; Efron, Jarman y Barker, 1997; Lyvingstone, 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 (Lyvingstone y col., 1992; Chazan y col., 2011) o influye negativamente sobre la respuesta al MFD (Gadow, Nolan y Sverd, 2002).

Siguiendo en la misma línea, el equipo de Grizenko y col., (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 MFD. 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 MFD 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 MFD, 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. Más concretamente, que los genes implicados en la buena o mala respuesta al tratamiento fueran diferentes entre sí habiendo unos genes específicos para cada uno de los grupos. 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, Joober, Grizenko, Leventhal, Cook Jr. y Stein, 2009), no obstante, los resultados no son concluyentes. Por último, otro trabajo en el que evaluó si la presencia de psicopatología en los padres presentaba algún tipo de relación con la respuesta al MFD encontraron que la presencia de síntomas de TDAH en las madres era un predictor de mala respuesta al fármaco (Chazan y col., 2011).

Otro de los factores que se ha sugerido que podría modular la respuesta al MFD es el C.I, 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 un C.I 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 C.I parecen ser predictores de buena respuesta al tratamiento (Buitelar y col., 1995; Owens y col., 2003; van der Oord y col., 2008) o que esta variable no ejercen ningún tipo de influencia (Chazan y col., 2011; Effron y col., 1997; Handen, Feldman, Gosling, Breaux, y McAuliffe, 1991)

Otras variables que se ha estudiado han sido el sexo, la raza, el estatus socioeconómico y la edad. De todas ellas, las tres primeras no parecen ejercer ningún tipo de efecto sobre la respuesta al tratamiento (Barkley, 1976; Chazan y col., 2011; Effron y col., 1997; Loney y col., 1978b; Pelham, Walker, Sturges y Hoza, 1989), sin embargo la edad de los pacientes parece ser una variable que genera controversia. Por un lado hay trabajos que apuntan a 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 (Buitelar y col., 1995; Halperin, Gittelman, Katz y Struve, 1986; McBride, 1988), mientras que otros apuntan que los niños de edades más pequeñas responden de manera más desfavorable (Loney y col., 1978) o no presentan diferencias de respuesta respecto a los niños de mayor edad (Efron y col., 1997).

Otros factores que se han estudiado pero en menor medida han sido el peso de los sujetos, el cual no parece ejercer ningún tipo de efecto sobre la respuesta al tratamiento (Rapport y Denney, 1997) y 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 MFD (Shen y Wang, 1984; Shekim, Javaid, Davis y Bylund, 1983; Castellanos y col., 1996a). 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).

Por último, 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 MFD. 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 si diferencias en medidas neuropsicológicas como la atención, la memoria de trabajo, la capacidad de inhibición y de autorregulación influyen en la respuesta al tratamiento con MFD. Los resultados encontrados indican que los niños con poco deterioro ejecutivo en estas medidas tienden a mostrar una peor respuesta al MFD, mientras que los sujetos con un moderado o alto deterioro presentan una respuesta muy favorable (Hale y col., 2011).

Tabla 1
Resumen de los principales fármacos que se utilizan en España para tratar el TDAH.

	NOMBRE	MECANISMO ACCIÓN	EFECTOS TERAPÉUTICOS	EFECTOS SECUNDARIOS
FÁRMACOS PSICOESTIMULANTES	Metilfenidato	Inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina	Aumenta: atención, memoria corto plazo, aprendizaje. Disminuye: hiperactividad, impulsividad, conductas disruptivas	Disminución apetito, cefaleas, insomnio, dolor abdominal, disfasia, tics y agitación.
	Atomoxetina	Inhibición de la recaptación de noradrenalina	Aumenta: atención, memoria corto plazo, aprendizaje. Disminuye: hiperactividad, impulsividad, conductas disruptivas	Astenia, dolor abdominal, cefalea, pérdida de peso y apetito
FÁRMACOS NO PSICOESTIMULANTES	Antidepresivos tricíclicos	Inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina	Mejora especialmente síntomas conductuales	Sequedad de boca, estreñimiento, sedación, aumento de peso y trastornos cardiovasculares
	Bupropión	Agonista de la dopamina y la noradrenalina	Mejora hiperactividad y agresividad	Sequedad de boca, estreñimiento, disminución del apetito e insomnio
	Clonidina	Agonistas α2-adrenérgico	Mejora hiperactividad y agresividad y sentimientos de frustración	Hipotensión y alteraciones cardíacas, somnolencia y sequedad de boca

3. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por presentar un cuadro clínico de inatención, hiperactividad e impulsividad. A pesar de que a día de hoy no se conoce con exactitud cuál es su etiología, si parecen haber ciertos factores tanto genéticos como ambientales que favorecen la aparición de esta patología.

Desde un punto de vista neurobiológico, la hipótesis que cada vez está tomando más fuerza es la que postula que una alteración de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico podría estar relacionada con la fisiopatología de este trastorno, debido a que ambas catecolaminas juegan un papel muy importante en la modulación de los circuitos fronto-estriatales que sustentan el correcto funcionamiento de procesos tanto de tipo cognitivo-atencional como motivacionales (del Campo y col., 2011; Walshaw y col., 2010), y los pacientes afectos con este trastorno presentan dificultades en ambas dimensiones. Trabajos llevados a cabo con diferentes técnicas y procedimientos parecen dar soporte a este planteamiento, por ejemplo, estudios con modelos animales han mostrado que la escasa estimulación de determinados receptores dopaminérgicos y noradrenérgicos localizados principalmente en la CPF favorece la aparición de alteraciones conductuales, atencionales y motivacionales (Arnsten 2011; Arnsten y Pliska, 2011; del campo y col., 2011) sintomatología muy similar a la que presentan los pacientes con TDAH. Estudios de neuroimagen funcional llevados a cabo con sujetos con TDAH han mostrado una disminución de actividad funcional en regiones o estructuras que forman parte de estos circuitos, entre las cuales se encuentran, la CPF dorsolateral (Schneider y col., 2006; Vaidya y Stollstorff, 2008) la CPF ventrolateral (Smith y col., 2008; Kobel y col., 2009), la CPF orbitofrontal (Völlm y col., 2004), la corteza cingulada anterior (Durstun y col., 2007; Konrad y col., 2006; Liotti y col., 2005; Smith y col., 2008), el núcleo caudado y el núcleo accumbens (Bush, 2010). Siguiendo en la misma línea estudios volumétricos realizados con RMe han mostrado que los pacientes con TDAH presentan disminuciones de sustancia gris en diferentes regiones cerebrales que forman parte de los circuitos fronto-estriatales, como la CPF (Castellanos y Acosta, 2004; Kates y col., 2002; Mostofsky y col., 2002) y los núcleos caudado (Castellanos y col., 1996; Filipek y col., 1997; Trémols y col., 2008) y accumbens (Carmona y col., 2009) cuando se comparan con sujetos sanos. Por tanto,

todos estos resultados sugieren que efectivamente los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico parecen jugar un papel importante en la neurobiología del TDAH.

Desde un punto de vista farmacológico, el MFD ha sido considerado el fármaco de primera elección y el más utilizado para tratar el TDAH debido a la alta eficacia clínica que presenta a la hora de mejorar los síntomas de los pacientes. A pesar de que no se conoce con exactitud cuál es su mecanismo de acción trabajos realizados con PET en humanos apuntan a que este fármaco incrementa los niveles de DA y NA extracelular en el cerebro impidiendo su recaptación especialmente en el estriado (Arnsten y Pliszka, 2011; Castellanos y Acosta, 2011), siendo el núcleo caudado el que parece aumentar más su actividad (Clatworthy y col., 2009; Matochik y col., 1993). Siguiendo en la misma línea, estudios llevados a cabo con RMf y pacientes con TDAH encuentran que la administración de MFD por un lado, atenúa la hiperperfusión en regiones frontales, parietales y en el núcleo putamen y la normaliza en el núcleo caudado (O'Gorman y col., 2000) y en segundo lugar, normaliza la activación en el estriado y las conexiones funcionales que establece éste con regiones fronto-corticales y cerebelares (Nakao y col., 2011; Rubia y col., 2011b). Asimismo, estudios neuroanatómicos han observado que el MFD es capaz de producir cambios volumétricos especialmente en el núcleo caudado (Nakao y col., 2011).

Desafortunadamente, no todos los pacientes con TDAH presentan una buena respuesta a este fármaco, es más, se ha estimado que alrededor de un 30% de los sujetos diagnosticados no responden de manera adecuada (Loro y col., 2009; Pozo y col., 2005; Saucedo y Maldonado, 2005). Los motivos por los cuales aparece esta variabilidad en la respuesta al tratamiento son todavía desconocidos, y a pesar de que se han llevado a cabo diversos estudios en los que se han estudiado diferentes variables que podrían influir o modular la respuesta al tratamiento farmacológico, como la presencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos (Blouin y col., 2010; Jensen y col., 2001; Ter-Stepanian y col., 2010; The MTA Cooperative Group, 1999; van den Oord y col., 2008), la presencia de psicopatología en los familiares (Grizenko y col., 2006), el nivel de inteligencia (Aman y col., 1993; Buitelar y col., 1995; Owens y col., 2003; van der Oord y col., 2008), la raza, el sexo, el nivel socioeconómico, la edad (Barkley, 1976; Effron y col., 1997; Loney y col., 1978; Pelham y col., 1989), el peso (Rapport y Denney, 1997) y diferentes medidas de carácter fisiológico (Shen y Wang, 1984; Shekim y col., 1983; Castellanos y col., 1996) y neuropsicológico (Hale y col., 2011;

Scheres y col., 2006; van der Oord y col., 2011), los resultados encontrados son contradictorios o poco concluyentes por lo que en el momento actual se carece de marcadores clínicos, genéticos o neurobiológicos que permitan identificar a los pacientes susceptibles de presentar una respuesta favorable o desfavorable al MFD.

Cabe considerar que hasta la fecha, ningún trabajo ha evaluado si la existencia de variables neuroanatómicas o de actividad cerebral podría estar influyendo sobre la respuesta al tratamiento farmacológico. Si tenemos en cuenta los resultados de los diferentes estudios en los que se ha visto como los pacientes con TDAH presentan alteraciones anatómicas en regiones cerebrales donde el MFD suele ejercer su efecto como la región del estriado, especialmente en el núcleo caudado, y además han mostrado como el MFD parece restablecer la actividad en los circuitos fronto-estriatales, es plausible pensar que los pacientes que presentan una respuesta favorable o desfavorable al MFD podrían mostrar diferencias anatómicas y/o de funcionalidad en estas regiones o circuitos.

Consideramos que encontrar un marcador biológico que nos permita predecir la respuesta que los pacientes presentarán al MFD es de gran relevancia principalmente para evitar medicar a éstos con fármacos que no van a tener eficacia terapéutica sobre ellos, para ayudar a los clínicos a tomar decisiones y establecer un tratamiento adecuado para el paciente y finalmente para aumentar el conocimiento sobre la fisiopatología de este trastorno y los mecanismos de acción del MFD.

3.2 OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar un marcador biológico que pueda ser utilizado como indicador para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico con MFD.

Objetivos principales:

- Identificar diferencias neuroanatómicas entre pacientes que presentan una respuesta favorable o desfavorable al MFD en los núcleos caudado y accumbens mediante un análisis por ROIs.
- Identificar diferencias de actividad cerebral entre pacientes que presentan una respuesta favorable o desfavorable al MFD en los circuitos fronto-estriatales mediante un análisis de señal BOLD.

Objetivos secundarios:

- Identificar correlaciones entre las variables clínicas y/o neuropsicológicas y el volumen de sustancia gris de los núcleos caudado y accumbens.
- Identificar diferencias a nivel clínico y neuropsicológico entre pacientes que presentan una buena o mala respuesta al MFD antes de iniciar el tratamiento farmacológico con MFD.
- Identificar diferencias a nivel clínico y neuropsicológico entre pacientes que presentan una respuesta favorable o desfavorable al MFD después de iniciar el tratamiento farmacológico con MFD.

3.3 HIPÓTESIS

Las hipótesis de este trabajo son las siguientes:

- 1- Los pacientes que presentan una respuesta favorable al tratamiento con MFD tienen un núcleo caudado y accumbens de mayor tamaño respecto a los pacientes que muestran una respuesta desfavorable al fármaco.
- 2- Los pacientes que muestran una respuesta favorable al tratamiento con MFD restablecen de manera adecuada la actividad de los circuitos fronto-estriales mientras que los pacientes con una respuesta desfavorable mantienen los déficits funcionales.
- 3- Los pacientes con una respuesta favorable o desfavorable al tratamiento con MFD antes de iniciar el tratamiento farmacológico no presentan diferencias entre ellos a nivel clínico y neuropsicológico.
- 4- Los pacientes con una respuesta favorable al tratamiento con MFD después de iniciar el tratamiento farmacológico mejoran sus puntuaciones en las escalas clínicas y su rendimiento en las pruebas neuropsicológicas respecto a los pacientes con una respuesta desfavorable al fármaco.

4. MÉTODOS

4.1 PARTICIPANTES

Los participantes iniciales de este estudio fueron 40 pacientes diagnosticados de TDAH (25 chicos y 15 chicas) reclutados en el Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil Ramón Turró de Barcelona que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio (ver tabla 2).

El diagnóstico de los pacientes fue realizado por un equipo de psicólogos y una psiquiatra basándose en la escala abreviada de Conners para padres (CPRS-48) y la escala extendida de Conners para profesores (CTRS-39) (Conners, 1998 a,b), el cuestionario “The Child Behaviour Checklist (CBCL)” (Achenbach y Ruffle, 2000), la entrevista “Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)” (Kaufman y col., 1997) y la entrevista clínica del DSM-IV-TR (APA, 2004). También se administró a los sujetos la “Escala de Inteligencia de Wechsler (WISC-IV)” (Wechsler, 2005), la “Escala de Agresión Manifiesta (OAS)” (Yudofsky, Silver, Jackson, Endicott y Williams, 1986), la “Escala de Evaluación del Funcionamiento Global para Niños (CGAS)” (Shaffer y col., 1983), la “Escala de Impresión Global Clínica (GCI)” (Guy, 1976), el “Inventario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAIC: State Trait Anxiety Inventory for Children) (Spielberger, Gorsuch y Lushene, 1970) y el CPT (Beck, Bransome, Mirsky, Rosvold y Sarason, 1956). La lateralidad fue determinada a partir de la prueba de orientación derecha izquierda de Piaget-Head y la prueba de lateralidad de Nadine Galfrast- Granjon (Zazzo, 1979).

De todos los pacientes reclutados, 8 renunciaron a realizarse las pruebas de RM por presentar claustrofobia o ansiedad en el momento de la adquisición por lo que fueron excluidos del estudio. De los 32 pacientes resultantes se descartaron 5 imágenes estructurales y 22 funcionales por presentar artefactos debido al movimiento. De los 27 sujetos que conformaron la muestra final, 18 cumplieron criterios para el TDAH-C, 7 para el TDAH-H y 2 para el TDAH-I. Asimismo, 8 pacientes mostraron comorbilidad con el trastorno negativista desafiante. Una vez iniciaron el tratamiento con MFD y se evaluó la respuesta terapéutica 4 semanas después, 16 presentaron una respuesta favorable y 11 desfavorable (ver tabla 3).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del IMIM (Instituto Municipal de Investigación Médica) y todos los padres o tutores legales firmaron un consentimiento

informado conforme se les había explicado en qué consistía el estudio y que su participación era totalmente voluntaria.

Tabla 2
Criterios de inclusión del estudio.

1. Pacientes ambulatorios, de edad comprendida entre 6 y 15 años.
2. Coeficiente intelectual >80.
3. Pacientes con diagnóstico de TDAH según criterios diagnósticos DSM IV TR, que no hayan recibido nunca tratamiento con metilfenidato.
4. Ser tributarios de tratamiento farmacológico.
5. Ausencia de antecedentes de anoxia perinatal y traumatismo cerebral.
6. Ausencia de trastorno neurológico como diagnóstico principal y que pueda afectar tanto al estudio como al curso de la enfermedad.
7. Pacientes que no están tomando psicofármacos.
8. Que hagan constar el consentimiento informado por escrito de su representante legal antes del inicio del estudio y puedan cumplir los requisitos del protocolo.

Tabla 3
Características de la muestra

Tipo Respuesta	N	Edad (media ± DS)	Sexo	CI (media ± DS)	Lateralidad	Tipo TDAH	Comorbilidad TND
Favorable	16	9.25 ± 2.49	Chicos: 12 Chicas: 4	92.31 ± 9.68	D: 16 Z: 0	TDAH-C: 10 TDAG-H: 6 TDAH-I: 0	5
Desfavorable	11	9.45 ± 2.5	Chicos: 7 Chicas: 4	86.09 ± 10.06	D: 8 Z: 3	TDAH-C: 8 TDAG-H: 1 TDAH-I: 2	3

N= tamaño de la muestra; DS= desviación standard; CI= Coeficiente intelectual; TDAH-C= trastorno por déficit de atención combinado; TDAH-H= trastorno por déficit de atención con predominio hiperactivo impulsivo; TDAH-I= trastorno por déficit de atención con predominio de déficit de atención; TND: trastorno negativista desafiante

4.2 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.

Cuestionario de Conners

Los cuestionarios de Conners son unos de los instrumentos más utilizados para evaluar el TDAH. Consisten en un listado de síntomas que se responden con un formato de escala tipo Likert con 4 opciones de respuesta: siempre, muchas veces, a veces y nunca. Existen 4 versiones, 2 extendidas: cuestionario para padres: CPRS-93 constituido por 93 ítems y cuestionario para profesores: CTRS-39 con 39 ítems, y 2 versiones abreviadas: cuestionario para padres: CPRS-48 que consta de 48 ítems y el cuestionario para profesores: CTRS-28 que contiene 28 elementos (Amador-Campos, Idiázabal-Alecha, Sangorrín-García, Espadaler-Gamissans y Forns-Santacana, 2002). Como se ha comentado en el apartado anterior en este estudio se utilizaron el CPRS-48 y el CTRS-39.

En la versión CPRS-48 se evalúan los siguientes factores: *problemas de conducta, problemas de aprendizaje, somatizaciones, impulsividad-hiperactividad y ansiedad*, y en la versión CTRS-39 se valora la *hiperactividad, los problemas de conducta, la emocionabilidad, la ansiedad/pasividad y las conductas antisociales*. En ambos cuestionarios aparece el índice de hiperactividad que agrupa 10 ítems que hacen referencia a las conductas que se consideran más prototípicas de la hiperactividad y que son las más sensibles a los efectos del tratamiento (Amador-Campos y col., 2002). Este cuestionario es de gran utilidad para valorar los cambios de conducta de los niños con TDAH después de iniciar el tratamiento farmacológico con psicoestimulantes (Conners, 1994; Resnick y McEvoy, 1994).

The Child Behaviour Checklist

El cuestionario CBCL es un instrumento que ha demostrado ser útil para valorar, a través de los padres, competencias y habilidades sociales así como problemas de conducta en niños con edades comprendidas entre los 4 y 16 años presentando normas

diferenciadas para niños y niñas. Los ítems se contestan en una escala tipo Likert constituida por 3 puntuaciones: 0, no se presenta el problema; 1, el problema se presenta algunas veces, y 2 el problema se presenta con mucha frecuencia. En este cuestionario se diferencian tres grupos de trastornos: a) externalizantes (hiperactividad, agresividad y delincuencia); b) internalizantes (depresión, quejas somáticas y aislamiento social) y c) de tipo combinado o mixtos (problemas sociales, de atención y de aislamiento).

Entrevista Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime Version

Es una entrevista semiestructurada que permite evaluar trastornos afectivos y psicóticos en niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 6 y 17 años. Contiene preguntas que valoran la psicopatología percibida del niño en el último año, así como los datos sobre el comienzo, la duración, la intensidad y la existencia de algún tipo de tratamiento (Molina-Moreno, 2001).

Escala de Inteligencia de Wechsler

El WISC-IV es una versión actualizada y renovada de las anteriores escalas de Wechsler. Este instrumento mide la capacidad intelectual general del niño (CI total) 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).

Escala de Agresión Manifiesta

En la escala OAS se evalúan 4 modalidades del comportamiento agresivo: agresión verbal, agresión física contra uno mismo, agresión física contra objetos y agresión física contra otras personas. Para calcular la magnitud de la conducta agresiva cada uno de los elementos es valorado desde dos perspectivas, gravedad y frecuencia. En cuanto a la gravedad se puntúa mediante una escala tipo Likert de 5 valores de intensidad en el que

1 indica que no presenta ese tipo de agresividad y 5 que la presenta de manera extrema. Respecto a la frecuencia se realiza de forma abierta, es decir, se indica el número de veces que ha presentado algún tipo de conducta agresiva durante el mes anterior.

Escala de Evaluación del Funcionamiento Global para Niños

La escala CGAS se utiliza mucho en el contexto clínico para evaluar la gravedad global de las alteraciones psiquiátricas y sociales que presentan los niños con edades comprendidas entre los 4 y 16 años de edad. Esta escala proporciona información sobre la necesidad de proporcionar servicios clínicos y sobre el impacto/eficacia de un tratamiento. Esta escala se puntúa con un rango de 10 (máximo deterioro) a 100 (funcionamiento normal) en la que a partir de 70 se considera que el niño tiene una adaptación normal.

Escala de Impresión Global Clínica

La escala CGI permite evaluar la gravedad de la enfermedad, su cambio en el tiempo y la eficacia de un tratamiento teniendo en cuenta la condición clínica del paciente y la gravedad de los efectos secundarios. Esta escala tiene 3 secciones: 1) gravedad de la enfermedad; 2) mejoría global e 3) índice de eficacia, y se puntúa con un rango de 1 (poca gravedad) a 7 (mayor gravedad).

Inventario de Ansiedad Estado/Rasgo

El STAIC es un inventario compuesto por dos escalas independientes las cuales evalúa cada una de ellas la ansiedad estado (A-E) y la ansiedad rasgo (A-R). En cuanto a la escala de A-E está constituida por 20 ítems agrupados en 3 factores (temor, tranquilidad y preocupación) que pretenden evaluar la ansiedad del paciente en un momento determinado, mientras que la escala de A-R también está constituida por 20 ítems agrupados en otros 3 factores (evitación, somatización e ira y tristeza) pero evalúan la ansiedad del paciente en general (Castrillón-Moreno y Borrero-Copete, 2005).

Continuous Performance Test

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 de las 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 este estudio, se ha utilizado 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.

Este test también se considera bastante efectivo para medir el efecto del tratamiento con psicoestimulantes (Riccio, Waldrop, Reynolds y Lowe, 2001).

4.3 PARAMETROS DE ADQUISICIÓN DE RM ESTRUCTURAL Y RM FUNCIONAL

Las imágenes de RM se adquirieron en un scanner Phillips Achieva de 3T ubicado en las instalaciones de CRC-Mar del hospital del Mar. Para las imágenes anatómicas se utilizó una secuencia axial FSPGR potenciada en T1 con un TR de 500ms; TE: 50ms; FA: 8; FOV: 240cm; sobre una matriz de 256x256. Cada imagen estuvo constituida por 180 cortes, con un grosor de 1mm cada uno, un GAP de 0mm y con un tamaño del vóxel de 1x1x1. Para las imágenes funcionales se lanzó una secuencia EPI-T2* con un TR de 2000ms; TE: 25ms; FA: 90; FOV: 230cm; sobre una matriz de 128x128. Cada volumen estuvo constituido por 30 cortes con un GAP de 0mm adquiridos de manera interlineada.

4.4 PROCEDIMIENTO DE RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

Durante la adquisición de neuroimagen los pacientes participaron en dos pruebas. Una RMe en la que no tuvieron que hacer ningún tipo de tarea, únicamente estar lo más quietos posible, y una RMf en la que se les administró un paradigma “event-related” sobre motivación y recompensa similar a los empleados en otros estudios previos (Scheres y col., 2007; Strohle y col., 2008).

El paradigma funcional fue diseñado con el software informático Presentation V0.55 (Neurobehavioral System Inc., Albany, California, USA)¹. En esta tarea los sujetos debían ganar el máximo número de puntos posibles y para ello tenían que saber discriminar los estímulos que les indicasen ganancias, los estímulos que les indicasen pérdidas y los estímulos neutros, es decir, con los que no iban a ganar ni a perder puntos (ver figura 3). Cada uno de estos estímulos se presentó en una pantalla durante 350ms, después de un intervalo de entre 2000-2500ms aparecía una estrella (el estímulo objetivo cuya duración oscilaba entre los 80-640ms) y es en este momento cuando los sujetos debían apretar lo más rápido posible un botón para ganar los puntos, no perderlos o mantenerlos. Seguidamente, aparecía una pantalla de feedback que indicaba a los sujetos su resultado. Este paradigma se diseñó de tal manera que el 66% de las veces el estímulo objetivo tuviera una duración de entre 550-640ms para que a los sujetos les diera tiempo de dar una respuesta, y el 34% de las veces la duración fuera de entre 80-100ms para que no tuvieran tiempo suficiente de apretar el botón (ver figura 4). De esta manera, se evitó que los sujetos siempre ganaran o siempre perdieran puntos. La duración total de la tarea fue de aproximadamente 14 minutos.

La aplicación de este paradigma tiene como objetivo evaluar la activación cerebral de los circuitos implicados en los procesos de la motivación y la recompensa y obtener varias medidas de interés, como el tiempo de reacción de los pacientes ante los estímulos de ganancia, pérdida y neutros, el porcentaje de respuestas correctas y el número total de puntos obtenidos.

¹ www.neurobs.com

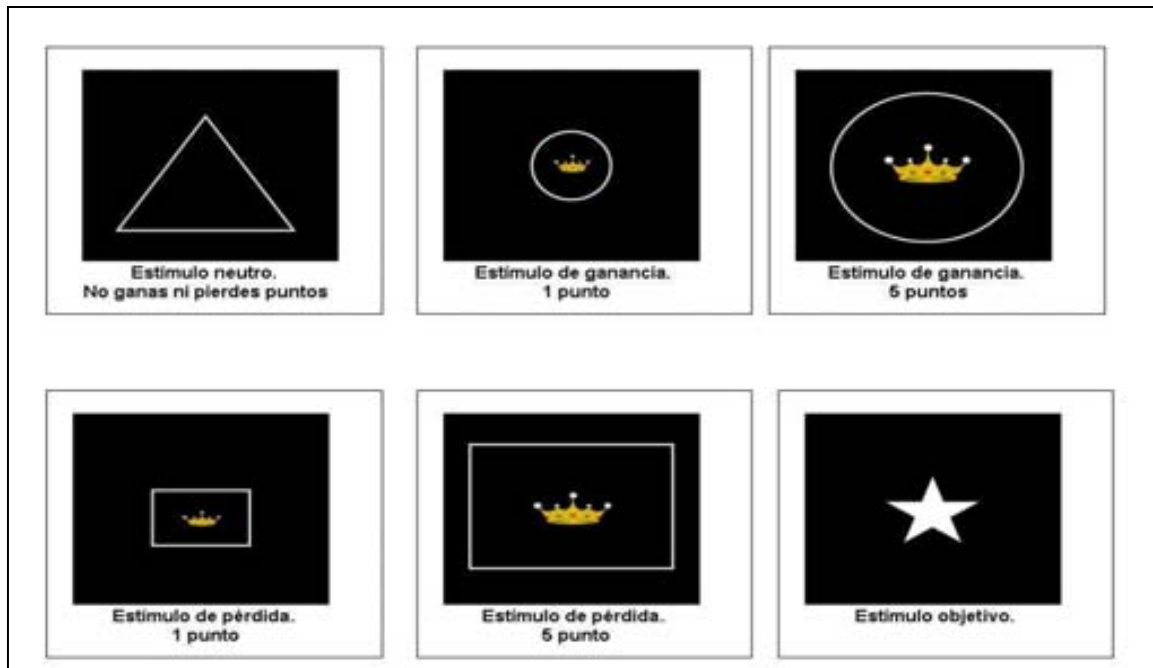


Figura 3: Estímulos que conforman el paradigma funcional.

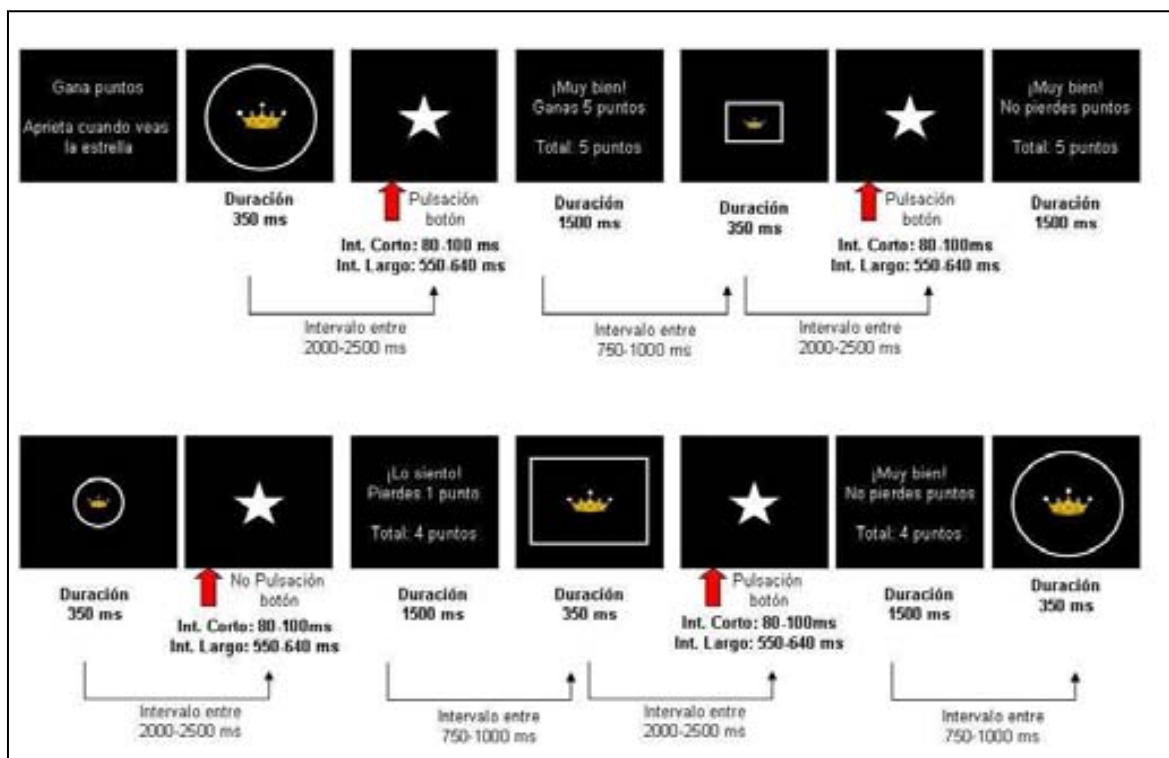


Figura 4: Representación esquemática del paradigma experimental.

4.5 DISEÑO Y PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Para llevar a cabo este trabajo se empleó un diseño ex post facto de casos y controles con una muestra de pacientes diagnosticados de TDAH en el que consideró como variable independiente la respuesta al fármaco (con dos niveles) y como variables dependientes las puntuaciones en las escalas clínicas (cuestionario de Conners para padres y profesores y el inventario STAIC), en las escalas neuropsicológicas (test CPT y paradigma de motivación y recompensa) y los volúmenes de los núcleos caudado y accumbens.

En relación al desarrollo del estudio una vez las familias aceptaron participar en éste y firmaron el consentimiento informado se citó a los pacientes para hacerse las pruebas de neuroimagen. El día de las adquisiciones, para asegurarnos de que los participantes hubiesen entendido la tarea funcional se les hizo un entrenamiento durante 3-4 minutos en donde se les explicó el valor de los estímulos y lo que sucedía en función de su respuesta. Seguidamente entraron en la sala de exploraciones donde se adquirió en primer lugar la RMe y seguidamente la RMf. Una vez finalizada la exploración se les dio a los participantes un obsequio por su colaboración y se recordó a los padres que al día siguiente debían empezar el tratamiento farmacológico con MFD pautado por la psiquiatra. Transcurrido un mes, los participantes volvieron a visitarse con ésta quien estableció a partir de la entrevista clínica y la administración de las escalas CGI y CGAS si los pacientes presentaban una respuesta favorable o desfavorable al MFD. En el caso de la entrevista clínica, la psiquiatra tuvo en cuenta la valoración de los padres respecto si habían notado un cambio a nivel conductual y mejora en el rendimiento escolar. En cuanto a la administración post-tratamiento de la escala CGI se consideró como buenos respondedores aquellos pacientes que mostraron unas puntuaciones inferiores a 4 puntos y respecto a la escala CGAS puntuaciones superiores a 70. Finalmente, también se volvió a administrar el cuestionario de Conners a los padres y el test CPT a los pacientes para valorar el nivel de mejoría (ver figura 5).

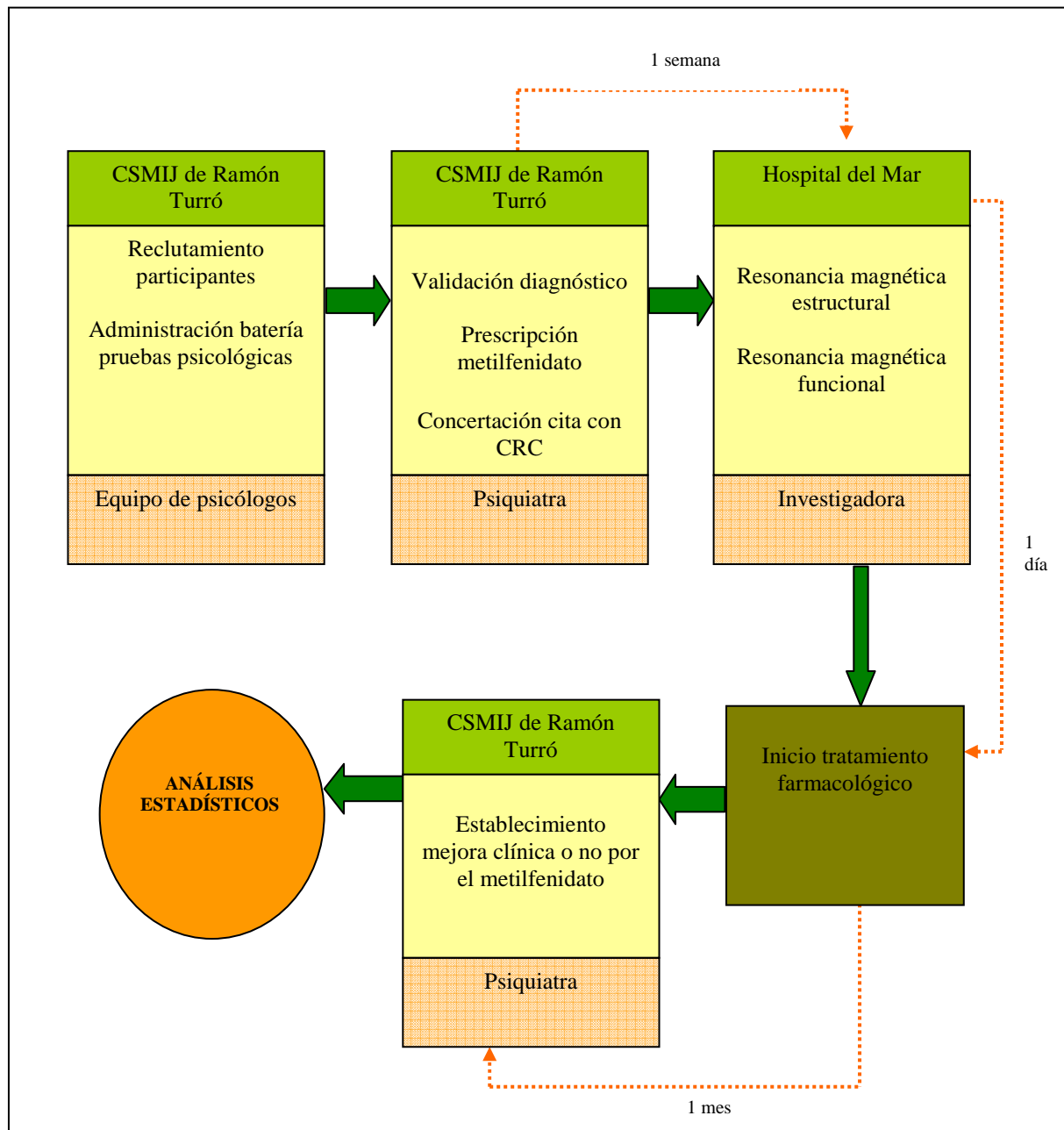


Figura 5: Representación esquemática del diseño del estudio.

4.6 ANALISIS ESTADÍSTICOS

4.6.1 Análisis de los datos sociodemográficos, clínicos y conductuales.

El análisis de los datos sociodemográficos, clínicos, neuropsicológicos y del rendimiento conductual de la tarea funcional pre-tratamiento se llevaron a cabo con el programa estadístico SPSS 16.0 (SPSS para Windows Rel 16.02, SPSS Inc, Chicago IL), utilizando el estadístico t de Student para dos muestras independientes a fin de comparar las medias de los datos cuantitativos y el estadístico χ^2 para los datos cualitativos. Dado que a la hora de analizar la variable comorbilidad no se cumplieron las condiciones de aplicación de la prueba χ^2 se procedió a utilizar la prueba exacta de Fisher. Puesto 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, un paso previo a la aplicación de la prueba consistió precisamente en comprobar ambos supuestos mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene respectivamente. En el primer caso se aceptó el supuesto de normalidad de los datos. Por lo que se refiere al supuesto de homogeneidad de varianzas no se rechazó para las variables analizadas a excepción de la subescala problemas de aprendizaje pre tratamiento del cuestionario de Conners para padres y las variables porcentaje de aciertos y total puntos del paradigma de motivación y recompensa.

Para evaluar si se habían producido cambios en las puntuaciones del cuestionario de Conners para padres, en el test CPT y en las escalas CGI y CGAS entre las fases pre y post tratamiento y para comprobar si la pertenencia a uno de los grupos podía ejercer algún efecto sobre dicha evolución se llevó a cabo un modelo lineal general de medidas repetidas (MLG).

Igual que en el caso de la prueba t de comparación de medias, el MLG supone que los datos de los grupos son muestras aleatorias de poblaciones normales con igual varianza. En este caso, la vulneración del supuesto de normalidad no afecta excesivamente el valor P obtenido porque la prueba es muy robusta. La falta de homogeneidad de varianzas sólo afecta de forma importante el valor P cuando los grupos tienen tamaños diferentes. A pesar de la robustez de esta técnica se comprobaron estos supuestos para una correcta aplicación del análisis. Tal como se ha comentado anteriormente, en las variables analizadas nada se opuso a aceptar el supuesto de normalidad de los datos (comprobado con la prueba de Shapiro-Wilk). Por lo que se

refiere al supuesto de homogeneidad de varianzas (comprobado mediante la prueba de Levene) no se rechazó el supuesto de homogeneidad para las variables analizadas a excepción de la subescala problemas de aprendizaje pre tratamiento del cuestionario de Conners para padres.

4.6.2 Análisis de las imágenes de resonancia magnética estructural.

Los análisis de las imágenes de la RMe se realizaron con el programa estadístico SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)² implementado en Matlab 7.8.0 (The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA). Para evaluar las diferencias neuroanatómicas en el núcleo caudado y en el núcleo accumbens entre los dos grupos se llevó a cabo un análisis por regiones de interés (ROIs). Además, se hizo un análisis adicional Volume Based Stream (VBS) para obtener las volumetrías totales de estos núcleos de manera automática a través del programa FreeSurfer V5.0.0 (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, Massachusetts, USA).

4.6.2.1 Análisis por regiones de interés

Las imágenes anatómicas fueron preprocesadas a través del toolbox VBM5 implementado en el SPM5 (Christian Gaser, University of Jena, Department of Psychiatry)³. Primero de todo se comprobó la calidad de las imágenes para descartar aquellas que presentasen algún tipo de artefacto. Seguidamente se orientaron de acuerdo al eje comisura anterior-comisura posterior (AC-PC) de tal manera que la AC correspondiera a las coordenadas [0 0 0]. El siguiente paso consistió en segmentar y normalizar las imágenes. La segmentación fue el proceso mediante el cual se separaron los diferentes tejidos cerebrales, sustancia gris y sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo. Para considerar la probabilidad de cada vóxel de pertenecer a una de las tres segmentaciones el programa tuvo en cuenta el tono de cada vóxel y la posición de éste en el mapa de probabilidades a priori facilitado por el propio programa (Bergé, 2010). Una vez obtenidas las segmentaciones se normalizaron en el espacio MNI (Montreal Neurological Institute) con el objetivo de situar el cerebro de cada paciente dentro de las coordenadas estándar MNI. Finalmente se suavizaron las imágenes con un Kernel gaussiano de 8mm, de esta manera cada vóxel tras el suavizado representó una media ponderada de una región local de su entorno (ver figura 6).

² www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/

³ <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/download>

Una vez realizado el pre-procesado de las imágenes se procedió a construir un primer modelo estadístico basado en la prueba t para dos muestras independientes para comparar el volumen de sustancia gris del núcleo caudado y el núcleo accumbens entre los dos grupos. Para analizar estas dos regiones se crearon unas máscaras a través del programa MRICron⁴ sobre un template conformado a partir de nuestra muestra normalizado al espacio MNI. Respecto al núcleo caudado se procedió a localizar éste en un corte axial tomando como referencia las coordenadas propuestas en un estudio previo publicado por Trémols y col., (2008). Esta estructura se segmentó en cabeza y cuerpo en tanto que estos dos componentes parecen participar en diferentes circuitos cerebrales (Alexander, Crutcher y DeLong, 1990). En cuanto a la segmentación de la cabeza del caudado se utilizó como primera imagen aquella en la que el este núcleo se vio claramente diferenciado del núcleo putamen y como última aquella en la que el diámetro antero-posterior del caudado fue dos veces más largo que el diámetro medio-lateral. Para segmentar el cuerpo del caudado se escogió como primera imagen aquella en la que el diámetro antero-posterior del caudado fue dos veces más largo que el diámetro medio-lateral y como última aquella en la que el cuerpo del caudado ya no fue visible (ver figura 7A). Respecto al núcleo accumbens los criterios de delimitación se tomaron del trabajo de Gunduz y col., (2002). Primero de todo se procedió a localizar este estructura en un corte coronal y se definieron los bordes inferior y medial a través del giro paraolfatorio, lateralmente fue delimitado por el putamen y el globo pálido y finalmente el borde superior por el núcleo caudado (ver figura 7B).

Seguidamente se construyó un segundo modelo de regresión múltiple en el que se estudió la relación entre el tamaño del núcleo caudado y del núcleo accumbens de todos los pacientes y los valores resultantes de restarle a las puntuaciones pre tratamiento las puntuaciones obtenidas después del tratamiento en el cuestionario de Conners para padres y en el CPT, con el objetivo de analizar de qué manera estas estructuras podían estar relacionadas con el grado de mejoría de los pacientes. No se llevaron a cabo correlaciones con las puntuaciones de las escalas CGI y CGAS dado que la diferenciación de los dos grupos, buenos y malos respondedores, se llevó a cabo teniendo en cuenta las puntuaciones obtenidas en estas escalas y, por lo tanto, se consideró que existía una relación de dependencia entre el tamaño de estas estructuras y las puntuaciones en las escalas.

⁴ www.cabiatl.com/mricron/

Los análisis de cada uno de los modelos sólo tuvo en cuenta los vóxeles que se encontraban dentro de las máscaras y se aplicó una corrección False Discovery Rate (FDR).

Debido a que la muestra estaba conformada principalmente por pacientes con los subtipos TDAH-C y TDAH-H, se llevó a cabo un análisis complementario para comprobar que los resultados encontrados dependían únicamente de la respuesta al fármaco y no del subtipo de TDAH. Para ello, se construyó un modelo estadístico basado en la prueba t para dos muestras independientes en el que se comparó a través de la aplicación de las máscaras correspondientes el volumen de sustancia gris de los núcleos caudado y accumbens de los pacientes con TDAH-C versus los TDAH-H. Para el análisis del modelo se utilizó una corrección FDR.

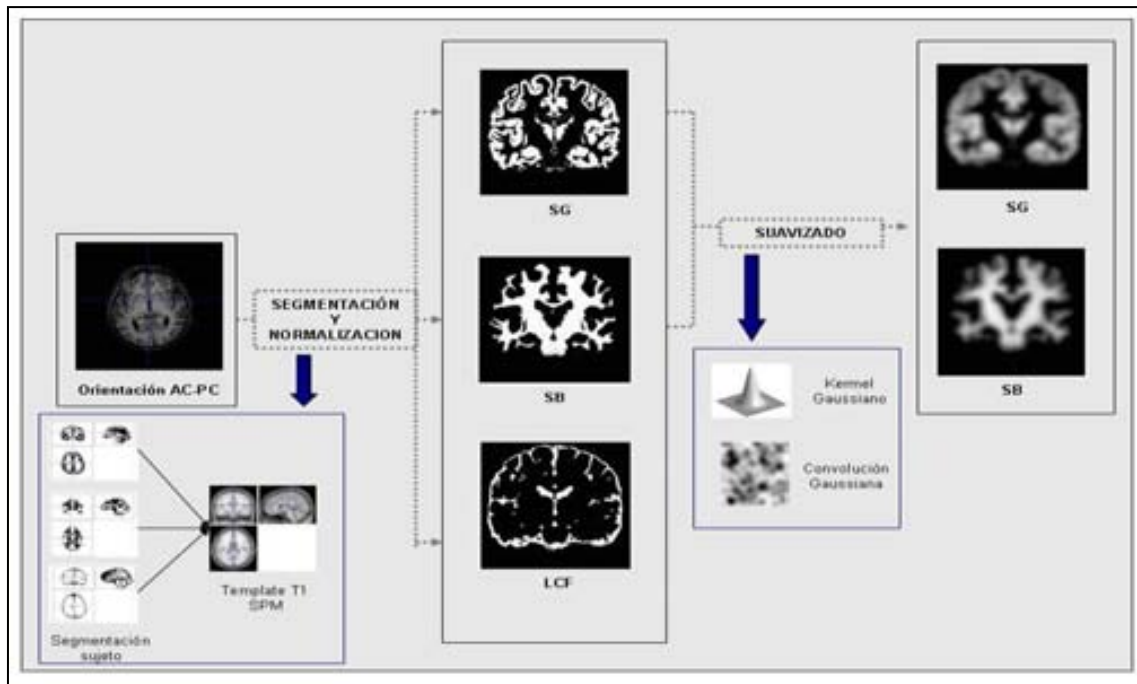


Figura 6
Representación esquemática del preprocesado de las imágenes anatómicas

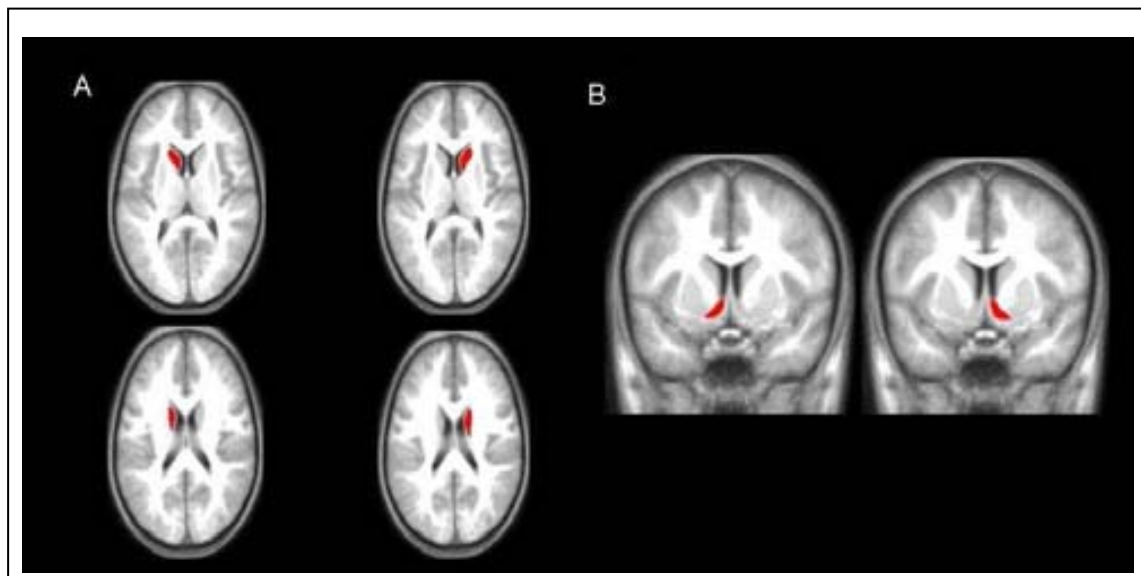


Figura 7: Máscaras utilizadas en el análisis por ROIs

A) Máscaras utilizadas para analizar el núcleo caudado izquierdo y derecho en un plano axial. En los cortes superiores se observan las máscaras correspondientes a las cabezas del caudado y en los cortes inferiores a los cuerpos de este núcleo. B) Máscaras utilizadas para analizar el núcleo accumbens izquierdo y derecho en un plano coronal.

4.6.2.2 Volume Based Stream

El análisis VBS se llevó a cabo en las instalaciones del Port d'Informació Científica de la Universidad Autónoma de Barcelona. Este análisis consistió en 5 pasos principales descritos en detalle en Fischl y col. (2002, 2004) que consistieron a grandes rasgos en: 1) registrar las imágenes al espacio de Talairach; 2) llevar a cabo un etiquetado volumétrico inicial; 3) normalizar la intensidad de las imágenes debido a las inhomogeneidades del campo; 4) realizar una alineación no lineal de las imágenes volumétricas en el atlas de Talairach y 5) llevar a cabo el etiquetado del volumen.

El volumen se etiquetó a partir de un conjunto de resonancias magnéticas segmentadas manualmente (training set) que se habían mapeado en un espacio común de manera que se pudiera tener una correspondencia punto a punto entre el sujeto que se quiso segmentar y el training set o el atlas. Para cada vóxel se tuvo una etiqueta y una medida y seguidamente se calcularon 3 tipos de probabilidades:

- 1- La probabilidad de que un vóxel perteneciera a cada una de las etiquetas según su posición espacial.
- 2- La probabilidad de que un vóxel perteneciera a una etiqueta dada la clasificación de los vóxeles vecinos (función “neighborhood”).
- 3- La distribución de probabilidad de la intensidad del vóxel para cada etiqueta en cada vóxel.

Una vez obtenidas las cuantificaciones de los volúmenes de los núcleos caudados y accumbens de cada sujeto se normalizaron por el volumen total de cada uno de ellos. A continuación se aplicó la prueba t para dos muestras independientes en el que se comparó las volumetrías obtenidas de cada estructura para cada uno de los grupos con el objetivo de observar si existían diferencias de volumen entre éstos. Los valores p obtenidos en las comparaciones múltiples se corrigieron según el método de rechazo secuencial de Holm-Bonferroni (Holm, 1979; Shaffer, 1995) y como análisis complementario al contraste de medias se calculó el tamaño del efecto mediante el estadístico d de Cohen en el cual su interpretación en el sentido convencional viene a ser la siguiente: 0.2 indica un efecto pequeño, 0.5 un efecto medio y 0.8 un efecto grande (Cohen, 1988). Finalmente se llevó a cabo una correlación de Pearson en la que

se estudió la relación entre el volumen del núcleo caudado y del núcleo accumbens de todos los pacientes y los valores resultantes de restarle a las puntuaciones pre tratamiento las puntuaciones obtenidas después del tratamiento en el cuestionario de Conners para padres y en el CPT. Los valores p obtenidos en las comparaciones múltiples se corrigieron según el método de rechazo secuencial de Holm-Bonferroni (Holm, 1979; Shaffer, 1995) y dado que el valor de las correlaciones por sí mismas ya representan una medida sobre el tamaño del efecto se interpretaron de la siguiente manera siguiendo el criterio d de Cohen: 0.10 indica un tamaño pequeño, 0.30 un efecto medio y 0.50 un efecto grande (Cohen, 1988).

4.6.3 Análisis de las imágenes de resonancia magnética funcional.

En primer lugar se realinearon las imágenes de cada sujeto con el objetivo de que una determinada coordenada correspondiese a un mismo vóxel a lo largo de toda la serie temporal. Todas aquellas imágenes que mostraron un movimiento superior a 4mm se descartaron del estudio. Seguidamente se corregistraron las imágenes estructurales con las funcionales para facilitar la interpretación de la información funcional. A continuación, se procedió a normalizar en el espacio MNI las imágenes funcionales utilizando los parámetros de la segmentación de las imágenes estructurales y por último se suavizaron las imágenes funcionales con un Kernel gaussiano de 8mm.

Para el análisis de las imágenes funcionales primero se construyó un modelo lineal general de primer nivel a partir del cual se evaluó para cada sujeto el cambio de cada vóxel en las distintas condiciones experimentales (neutra, ganancia y pérdida). En este modelo se introdujeron como regresores los parámetros de movimiento obtenidos durante la realineación de las imágenes. Una vez construido el modelo se procedió a estimarlo y finalmente se crearon los contrastes entre las condiciones de ganancia y pérdida menos la condición neutra. Seguidamente, se procedió a construir el análisis de segundo nivel en el cuál se llevó a cabo una prueba t para dos muestras independientes en el que se comparó la activación cerebral de ambos grupos (buenos y malos respondedores) para cada uno de los contrastes definidos previamente.

Los mapas de activación funcional se filtraron para una $p < 0.001$ con una corrección False Discovery Rate (FDR) y una extensión mínima de 10 vóxeles. Las imágenes funcionales se sobrepusieron a una imagen anatómica normalizada en T1 incluida en el programa SPM5.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DE LOS DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Los análisis de la prueba t para dos muestras independientes y de χ^2 no mostraron diferencias significativas entre grupos (buenos y malos respondedores) para la edad, el CI, el sexo, y la tipología de TDAH. Por lo tanto, en lo que concierne a estas variables se pudo considerar que los dos grupos eran homogéneos entre sí y podían compararse entre ellos (ver tablas 4 y 5).

Tabla 4.
Prueba t para dos muestras independientes para las variables edad y Q.I.

	Media (DS) B.R	Media (DS) M.R	t	gl	p
EDAD	9.25 (2.490)	9.45 (2.505)	-0.209	25	0.836
C.I	92.31 (9.680)	86.09 (10.064)	1.615	25	0.119

Nota. C.I.= Coeficiente intelectual; DS= desviación estándar; B.R= buena respuesta al fármaco; M.R= mala respuesta al fármaco; t= valor del estadístico; gl= grados de libertad; P=valor de la significación.

Tabla 5.
Prueba de χ^2 para las variables sexo, tipo de TDAH y presencia de comorbilidad.

	B.R	M.R	χ^2	gl	p	Estadístico de Fischer
Sexo	chicos	7	0.404	1	0.525	----
	Chicas	4				
Tipo	TDAH-C	8	5.041	2	0.800	----
	TDAH-H	1				
	TDAH-I	2				
Comorbilidad	5	3	0.049	1	0.824	1.000

Nota. χ^2 = valor del estadístico; B.R= buena respuesta al fármaco; M.R= mala respuesta al fármaco; gl= grados de libertad; P=valor de la significación; TDAH-C= trastorno por déficit de atención subtipo combinado; TDAH-H= trastorno por déficit de atención subtipo hiperactivo impulsivo; TDAH-I= trastorno por déficit de atención subtipo inatento.

5.2 RESULTADOS DE LOS DATOS CLÍNICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS.

La siguiente tabla recoge las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones de cada una de las pruebas clínicas que se les administró a los pacientes antes y después de iniciar el tratamiento farmacológico con MFD.

Tabla 6.
Puntuaciones medias y desviaciones estándar correspondientes a los cuestionarios de Conners para padres y profesores, a las escalas CGI y CGAS, al inventario STAIC y al test CPT.

Variable	FASE PRE-TRATAMIENTO		FASE POST-TRATAMIENTO	
	B.R Media (DS)	M.R Media (DS)	B.R Media (DS)	M.R Media (DS)
Conners padres				
Problemas de conducta	59.19 (15.12)	67.45 (14.53)	57.75 (12.13)	71.61 (17.11)
Problemas de aprendizaje	83.25 (14.05)	86.91 (6.86)	72.44 (11.52)	86.00 (10.92)
Somatizaciones	58.81 (19.03)	62.82 (14.30)	60.19 (12.29)	74.55 (20.06)
Hiperactividad/impulsividad	77.00 (12.11)	71.82 (10.98)	68.12 (10.79)	67.09 (8.03)
Ansiedad	57.44 (9.12)	63.73 (12.79)	56.19 (8.78)	66.00 (12.40)
Índice de hiperactividad	79.75 (11.65)	82.00 (8.35)	69.50 (13.37)	80.45 (13.32)
Conners profesores				
Hiperactividad	70.50 (10.36)	69.45 (13.05)	-----	-----
Problemas de conducta	68.25 (14.28)	62.55 (16.13)	-----	-----
Emocionalidad	64.56 (9.81)	61.18 (14.32)	-----	-----
Ansiedad y pasividad	59.81 (12.62)	58.45 (8.34)	-----	-----
Conducta asocial	64.19 (14.00)	61.36 (14.30)	-----	-----
Desatención	66.56 (9.16)	65.73 (11.19)	-----	-----
Índice de hiperactividad	73.31 (14.10)	74.91 (17.63)	-----	-----
CGI	4.75 (0.77)	4.91 (0.83)	1.63 (0.80)	4.09 (1.44)
CGAS	5.00 (0.63)	5.09 (0.53)	7.88 (0.95)	5.73 (1.34)
STAIC				
Ansiedad estado	55.62 (26.66)	58.00 (22.13)	-----	-----
Ansiedad rasgo	63.81 (24.60)	59.45 (26.35)	-----	-----
CPT				
Respuestas correctas	287.00 (13.36)	288.91 (15.90)	295.19 (11.46)	292.18 (19.29)
Errores de omisión	15.44 (12.37)	15.64 (19.68)	7.38 (6.79)	12.27 (16.84)
Errores de comisión	21.31 (6.59)	19.27 (6.46)	20.81 (7.42)	18.73 (7.05)
T.R aciertos en ms	483.50 (85.54)	461.64 (85.65)	443.00 (71.71)	424.82 (71.48)
T.R errores en ms	465.88 (104.48)	479.27 (179.40)	394.81 (71.32)	423.91 (163.22)

Nota. B.R= buena respuesta al fármaco; M.R= mala respuesta al fármaco; DS= desviación estándar, CGI= Escala de Impresión Global Clínica; CGAS= Escala de Evaluación del Funcionamiento Global para Niños; STAIC= Inventario de ansiedad estado/rasgo; CPT=Continuous performance test; T.R= tiempo de reacción.

Los resultados de esta tabla muestran como antes de iniciar el tratamiento con MFD los dos grupos obtuvieron puntuaciones muy similares en todas las pruebas, sin embargo después de iniciar el tratamiento farmacológico se percibió una diferencia de puntuaciones entre los dos grupos en cinco subescalas del cuestionario de Conners para padres: *problemas de conducta*, *problemas de aprendizaje*, *somatizaciones*, *ansiedad* y *el índice de hiperactividad* y en las escalas CGI y CGAS. El grupo de buenos respondedores mostró una mejora en sus puntuaciones después de iniciar el tratamiento con MFD en las subescalas *problemas de aprendizaje*, *hiperactividad e impulsividad* y *el índice de hiperactividad* del cuestionario de Conners para padres, en las escalas CGI y CGAS y en las variables *errores de omisión*, y *tiempo de reacción tanto para los aciertos como para los errores* del CPT, mientras que el grupo con una respuesta desfavorable al MFD únicamente mostró una diferencia considerable de puntuaciones en la subescala de *somatizaciones* del Conners para padres y las dos medidas de *tiempo de reacción* del CPT.

Los resultados correspondientes a la tabla 7 indican que antes de iniciar el tratamiento farmacológico ambos grupos no presentaron diferencias entre sí en ninguna variable analizada, con lo cual, se pudo concluir que todos los pacientes partieron del mismo nivel de condiciones.

Para evaluar la evolución de las puntuaciones entre las fases pre y post-tratamiento y observar si la pertenencia a uno de los grupos podía ejercer alguna influencia sobre dicha evolución se procedió a llevar a cabo un análisis de regresión (ver tabla 8). Los resultados de dicho análisis pusieron de manifiesto que los pacientes mostraron una mejoría de sus puntuaciones estadísticamente significativas en las subescalas de *problemas de aprendizaje* [F(1, 25)=5.008, p=0.034], de *hiperactividad-impulsividad* [F(1, 25)=8.630, p=0.007] y el *índice de hiperactividad* [F(1, 25)=8.449, p=0.008] del Conners para padres. No obstante, de estas tres escalas únicamente la mejora en el *índice de hiperactividad* fue atribuida al efecto del grupo [F(1, 25)=4.601, p=0.042] a pesar de que la subescala *problemas de aprendizaje* tendió hacia la significación. En cuanto a las escalas CGI y CGAS los pacientes mostraron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de sus puntuaciones [CGI F(1, 25)=108.348, p=<0.001; CGAS F(1, 25)=90.121, p=<0.001] quedando en ambos casos explicadas por el efecto del grupo [CGI F(1, 25)=37.081, p=<0.001; CGAS F(1,

25)=36.630, $p < 0.001$]. Finalmente, en relación al test CPT los pacientes mostraron una mejora significativa en las variables de *respuestas correctas* [$F(1, 25)=4.762$, $p=0.039$] y en el *tiempo de reacción tanto para los aciertos* [$F(1, 25)=6.716$, $p=0.016$] como para los errores [$F(1, 25)=4.957$, $p=0.035$], sin embargo en ninguna de ellas la pertenencia a uno de los grupos tuvo algún efecto.

Tabla 7.

Prueba t para dos muestras independientes para las puntuaciones pre tratamiento en los cuestionarios de Conners para padres y profesores, en las escalas CGI y CGAS, en el inventario STAIC y en el test CPT.

Variable	t	gl	p
Conners padres			
Problemas de conducta	-1.417	25	0.169
Problemas de aprendizaje	-0.897	23.04	0.379
Somatizaciones	-0.591	25	0.560
Hiperactividad/impulsividad	1.134	25	0.268
Ansiedad	-1.495	25	0.148
Índice de hiperactividad	-0.549	25	0.588
Conners profesores			
Hiperactividad	0.232	25	0.819
Problemas de conducta	0.967	25	0.343
Emocionalidad	0.730	25	0.472
Ansiedad y pasividad	0.312	25	0.758
Conducta asocial	0.510	25	0.614
Desatención	0.213	25	0.833
Índice de hiperactividad	-0.261	25	0.796
CGI	-0.509	25	0.615
CGAS	-0.389	25	0.701
STAIC			
Ansiedad estado	-0.243	25	0.810
Ansiedad rasgo	0.439	25	0.664
CPT			
Respuestas correctas	-0.338	25	0.738
Errores de omisión	-0.032	25	0.974
Errores de comisión	0.796	25	0.433
T.R aciertos en ms	0.652	25	0.520
T.R errores en ms	-0.245	25	0.808

Nota. t=nombre del estadístico; gl= grados de libertad, P= valor de la significación; CGI= Escala de Impresión Global Clínica; CGAS= Escala de Evaluación del Funcionamiento Global para Niños; STAIC= Inventario de ansiedad estado/rasgo; CPT=Continuous performance test; T.R= tiempo de reacción.

Tabla 8.
Modelo Lineal General aplicado sobre las puntuaciones del cuestionario de Conners para padres,
las escalas CGI y CGAS y el test CPT.

<i>Variable</i>	F_{inter}		F_{intra}		$F_{inter \times intra}$	
	F	p	F	p	F	p
Conners padres						
Problemas de conducta	4.851	0.037*	0.252	0.620	1.055	0.314
Problemas de aprendizaje	5.510	0.027*	5.008	0.034*	3.575	0.070
Somatizaciones	2.857	0.103	3.365	0.079	2.101	0.160
Hiperactividad/impulsividad	0.777	0.386	8.630	0.007*	0.802	0.379
Ansiedad	5.355	0.029*	0.052	0.821	0.618	0.439
Índice de hiperactividad	2.428	0.132	8.449	0.008*	4.601	0.042*
CGI	16.099	<0.001*	108.348	<0.001*	37.081	<0.001*
CGAS	11.609	0.002*	90.121	<0.001*	36.630	<0.001*
CPT						
Respuestas correctas	0.011	0.916	4.762	0.039*	0.876	0.358
Errores de omisión	0.331	0.570	3.227	0.085	0.546	0.467
Errores de comisión	0.790	0.383	0.139	0.712	0.000	0.987
T.R aciertos en ms	0.547	0.466	6.716	0.016*	0.015	0.903
T.R errores en ms	0.260	0.614	4.957	0.035*	0.076	0.784

Nota. Para todos los casos se asumieron grados de libertad de 1.25; F=nombre del estadístico; P= valor de la significación; CGI=Escala de Impresión Global Clínica; CGAS=Escala de Evaluación del Funcionamiento Global para Niños; STAIC= Inventario de ansiedad estado/rasgo; CPT=Continuous performance test; T.R= tiempo de reacción.

*En negrita se remarcan los valores P significativos.

5.3 RESULTADOS DE LOS DATOS CONDUCTUALES DEL PARADIGMA DE MOTIVACIÓN Y RECOMPENSA.

La tabla 9 recoge las medias y las desviaciones estándar de las diferentes variables conductuales obtenidas en el paradigma de motivación y recompensa que se le administró a los pacientes antes de iniciar el tratamiento farmacológico con MFD.

Tabla 9.
Puntuaciones medias y desviaciones estándar correspondientes al paradigma de motivación y recompensa.

Variable	FASE PRE-TRATAMIENTO	
	B.R	M.R
	Media (DS)	Media (DS)
TR. condición control en ms	350.36 (71.43)	353.22 (104.45)
TR. condición ganancia 1 punto en ms	321.57 (90.86)	343.98 (106.78)
TR. condición ganancia 5 puntos en ms	326.92 (88.77)	361.63 (116.13)
TR. condición pérdida 1 punto en ms	339.89 (83.48)	365.96 (119.03)
TR. condición pérdida 5 puntos en ms	337.43 (72.87)	358.48 (111.64)
Total Puntos	35.93 (17.91)	27.60 (46.83)
Porcentaje de aciertos	61.56 (6.10)	60.04 (12.04)

Nota. B.R=buena respuesta al fármaco; M.R=mala respuesta al fármaco; DS=desviación estándar; T.R=tiempo de reacción.

Estos resultados ponen de manifiesto que ambos grupos obtuvieron puntuaciones muy similares en todas las variables registradas aunque puede apreciarse como el grupo de sujetos con una respuesta favorable al MFD mostró unos tiempo de reacción menores respecto a los pacientes con una respuesta desfavorable al fármaco y obtuvo una mayor cantidad de puntos, con lo cual, se puede pensar que la ejecución de los pacientes buenos respondedores fue más óptima que el grupo con mala respuesta al MFD.

En cuanto a los resultados conductuales del paradigma no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con lo cual, pudo concluirse que todos los pacientes partieron en igualdad de condiciones (ver tabla 10).

Tabla 10.
Prueba t para dos muestras independientes para las puntuaciones pre tratamiento en el paradigma de motivación y recompensa.

Variable	t	gl	p
TR. condición control en ms	-0.082	23	0.936
TR. condición ganancia 1 punto en ms	-0.563	23	0.579
TR. condición ganancia 5 puntos en ms	-0.847	23	0.406
TR. condición pérdida 1 punto en ms	-0.645	23	0.525
TR. condición pérdida 5 puntos en ms	-0.572	23	0.573
Total Puntos	0.537	10.776	0.602
Porcentaje de aciertos	0.370	12.121	0.718

Nota. t=nombre del estadístico; gl=grados de libertad; P=valor de la significación; T.R=tiempo de reacción.

5.4 RESULTADOS DE LAS IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL corrección FDR

5.4.1 Análisis por regiones de interés

En relación al análisis por ROIS en el que se comparó a los pacientes con buena y mala respuesta al MFD se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Los pacientes con una respuesta favorable al fármaco mostraron una mayor concentración de sustancia gris en la cabeza de ambos núcleos caudado (coordenadas derecho: $12_x 13_y 2_z$; $T= 3.54$; $p<0.05$ y $14_x 10_y 10_z$; $T=3.54$; $p<0.05$; coordenadas izquierdo: $-13_x 12_y 8_z$; $T= 3.68$; $p<0.05$) y en el núcleo accumbens derecho (coordenadas: $10_x 6_y -12_z$; $T= 3.61$; $p<0.05$) respecto a los pacientes con una respuesta desfavorable (ver figura 8 y tabla 11). En cuanto al análisis por ROIS en el que se comparó a los pacientes TDAH-C respecto a los TDAH-H no se encontraron diferencias entre los grupos.

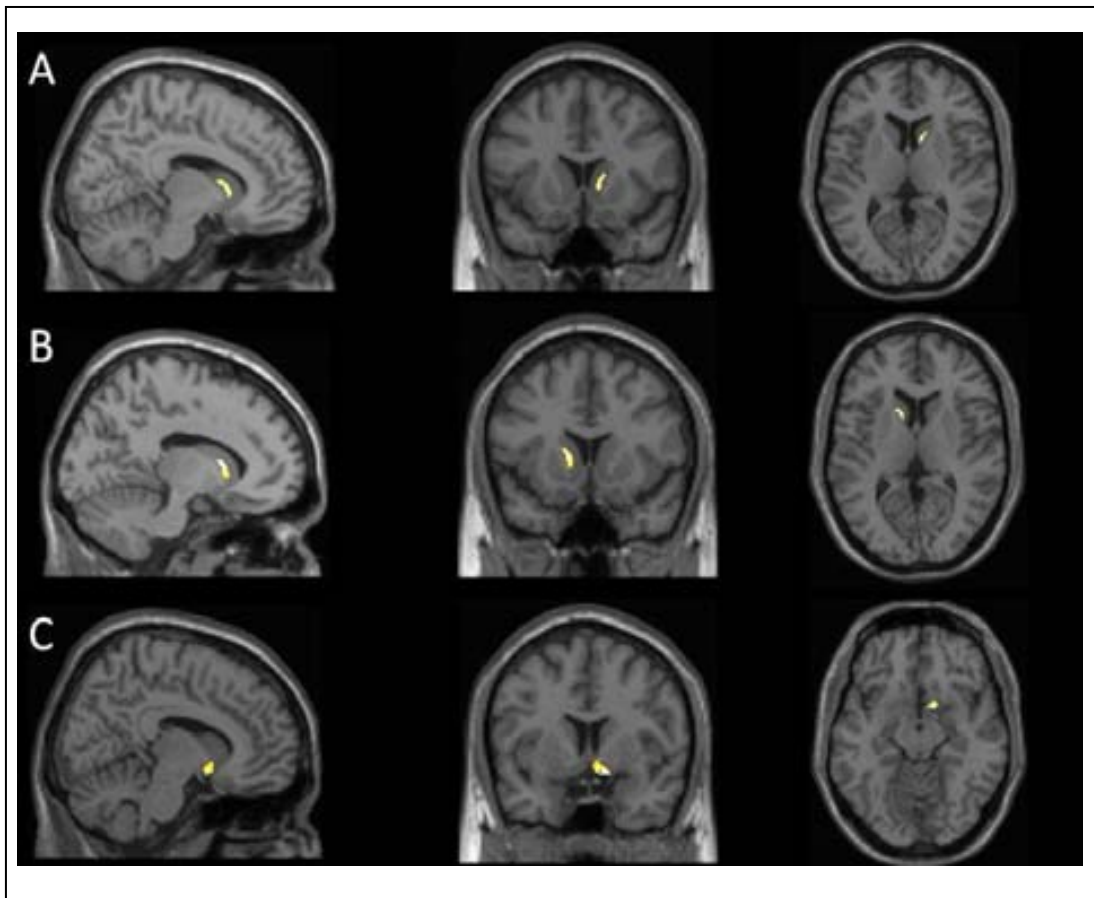


Figura 8. Aumento de sustancia gris en el núcleo caudado y en el núcleo accumbens en pacientes con buena respuesta al metilfenidato.

En la imagen A se muestra el aumento de sustancia gris en la cabeza del núcleo caudado derecho, en la B en la cabeza del núcleo caudado izquierdo y en la C en el núcleo accumbens derecho. Cada una de las imágenes está presentada desde un plano sagital, coronal y axial respectivamente.

Tabla 11
Regiones con aumento de sustancia gris

Nivel de clúster		Vóxel		Coordenadas
p (corregida)	Nº vóxeles	t	P* (corregida)	x, y, z (mm)**
0.067	194	3.54	<0.05	14 10 10
		3.57	<0.05	12 13 2
0.062	252	3.68	<0.05	-13 12 8
0.161	335	3.61	<0.05	10 6 -12

Nota. *Los resultados de estos análisis también se mostraron significativos bajo la aplicación de la corrección Family Wise Error (FWE).

**14 10 10 y 12 13 2*: Cabeza del núcleo caudado derecho; -13 12 8*: Cabeza del núcleo caudado izquierdo; 16 4 16*: Cuerpo del núcleo caudado derecho; 10 6 -12*: Núcleo accumbens derecho; t=nombre del estadístico; p=valor de la significación.

5.4.2 Análisis Volume Based Stream

Respecto al análisis VBS en el que se extrajeron las volumetrías de los núcleos caudados y accumbens de manera automática se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el núcleo caudado de manera bilateral. Este análisis indicó que los pacientes con una respuesta favorable al MFD mostraron un mayor volumen de sustancia gris respecto a los pacientes con mala respuesta al fármaco (caudado derecho buenos respondedores: $0,00295\text{mm}^3$; caudado derecho malos respondedores: $0,00262\text{mm}^3$; caudado izquierdo buenos respondedores: $0,00289\text{mm}^3$; caudado izquierdo malos respondedores: $0,00257\text{mm}^3$), sin embargo al aplicar la corrección de Holm-Bonferroni las diferencias encontradas en el núcleo caudado izquierdo dejaron de ser significativas. Al calcular el tamaño del efecto para cada uno de los núcleos se obtuvo un efecto grande para el núcleo caudado de manera bilateral (ver tabla 12).

Tabla 12

Valores volumétricos relativos de los núcleos que conforman la región del estriado de los pacientes con buena y mala respuesta al metilfenidato.

Región	Valores relativos					
	Buenos		Malos		Buenos vs Malos	
	Media	DS	Media	DS	P	TE
Caudado derecho	0.00295	0.00033	0.00262	0.00026	0.01*	1.09*
Caudado izquierdo	0.00289	0.00040	0.00257	0.00030	0.03*	0.88*
Accumbens derecho	0.00061	0.00008	0.00062	0.00006	0.89	-0.05
Accumbens izquierdo	0.00054	0.00007	0.00056	0.00009	0.41	-0.32

Nota. Los valores relativos hacen referencia al volumen de las regiones en mm^3 normalizados por el volumen cerebral total.

*En negrita se remarcan los valores P significativos después de corregir por Holm Bonferroni y los tamaños del efecto grande basados en la prueba d de Cohen; DS=desviación estándar.

5.4.3 Relación entre los volúmenes del núcleo caudado y accumbens y las puntuaciones de los instrumentos clínicos.

Después de llevar a cabo el análisis de regresión múltiple en el que se estudió la relación entre el volumen de sustancia gris del núcleo caudado y del núcleo accumbens y los valores obtenidos de los sujetos en el cuestionario de Conners para padres y en el CPT (puntuaciones pre-tratamiento menos puntuaciones post-tratamiento), se encontró una relación positiva entre el volumen del núcleo caudado y del núcleo accumbens de manera bilateral y las subescalas *problemas de aprendizaje* (coordenadas: cabeza caudado derecha: $11_x 5_y 10_z$; $T=3.10$; $p<0.05$ y $16_x 12_x 10_z$; $T= 2.90$; $p<0.05$; cabeza caudado izquierda: $-10_x 7_y 8_z$; $T=3.08$; $p<0.05$; cuerpo caudado derecho: $17_x -9_y 20_z$; $T= 3.10$; $p<0.05$ y $14_x 0_y 16_z$; $T= 3.07$; $p<0.05$; cuerpo caudado izquierdo: $-12_x -1_y 15_z$; $T= 3.21$; $p<0.05$ y $-16_x -10_y 21_z$; $T= 2.74$; $p<0.05$; accumbens derecho: $4_x 5_y -7_z$; $T= 2.75$; $p<0.05$; accumbens izquierdo: $-5_x 8_y -9_z$; $T= 2.76$; $p<0.05$), *hiperactividad e impulsividad* (coordenadas: cabeza caudado derecha: $10_x 5_y 10_z$; $T=3.20$; $p<0.05$; cabeza caudado izquierda: $-11_x 8_y 9_z$; $T=3.20$; $p<0.05$ y $-8_x 17_y 10_z$; $T= 3.16$; $p<0.05$; cuerpo caudado derecho: $18_x -6_y 23_z$; $T= 3.26$; $p<0.05$ y $13_x 3_y 14_z$; $T= 3.26$; $p<0.05$; cuerpo caudado izquierdo: $-16_x 1_y 18_z$; $T= 3.32$; $p<0.05$; accumbens derecho: $6_x 5_y -4_z$; $T= 3.14$; $p<0.05$ y $10_x 6_y -13_z$; $T= 3.14$; $p<0.05$; accumbens izquierdo: $-5_x 8_y -9_z$; $T= 3.11$; $p<0.05$ y $-15_x 6_y 13_z$; $T= 3.07$; $p<0.05$) y el *índice de hiperactividad* (coordenadas: cabeza caudado derecha: $12_x 6_y 10_z$; $T=3.46$; $p<0.05$ y $12_x 13_y 4_z$; $T=3.39$; $p<0.05$; cabeza caudado izquierda: $-10_x 7_y 8_z$; $T=3.47$; $p<0.05$; cuerpo caudado derecho: $17_x -8_y 20_z$; $T= 3.45$; $p<0.05$ y $15_x 2_y 16_z$; $T= 3.44$; $p<0.05$; cuerpo caudado izquierdo: $-14_x 1_y 16_z$; $T= 3.55$; $p<0.05$ y $-16_x -10_y 21_z$; $T= 3.35$; $p<0.05$; accumbens derecho: $7_x 5_y -8_z$; $T= 3.32$; $p<0.05$; accumbens izquierdo: $-5_x 8_y -9_z$; $T= 3.29$; $p<0.05$) del cuestionario de Conners para padres y las *variables tiempo de reacción para los aciertos* (coordenadas: cabeza caudado derecha: $6_x 13_y 0_z$; $T=2.88$; $p<0.05$ y $13_x 8_y 10_z$; $T=2.77$; $p<0.05$; cabeza caudado izquierda: $-12_x 13_y 3_z$; $T=2.83$; $p<0.05$; $-17_x 20_y 0_z$; $T=2.79$; $p<0.05$ y $-18_x 17_y 10_z$; $T=2.77$; $p<0.05$; cuerpo caudado derecho: $18_x -17_y 24_z$; $T= 3.06$; $p<0.05$; $18_x -2_y 20_z$; $T= 2.84$; $p<0.05$ y $18_x 6_y 17_z$; $T= 2.77$; $p<0.05$; cuerpo caudado izquierdo: $-16_x -15_y 24_z$; $T= 2.89$; $p<0.05$; $-16_x 7_y 15_z$; $T= 2.78$; $p<0.05$ y $-15_x -5_y 19_z$; $T= 2.76$; $p<0.05$; accumbens derecho: $5_x 11_y -1_z$; $T= 2.89$; $p<0.05$; $5_x 6_y -9_z$; $T= 2.77$; $p<0.05$ y $14_x 6_y -13_z$;

T= 2.73; $p < 0.05$; accumbens izquierdo: $-3_x 9_y -1_z$; T= 2.83; $p < 0.05$ y $-6_x 8_y -10_z$; T= 2.80; $p < 0.05$) y *tiempo de reacción para los errores* (coordenadas: cabeza caudado derecha: $10_x 5_y 10_z$; T=2.57; $p < 0.05$; $19_x 16_y 10_z$; T=2.28; $p < 0.05$ y $7_x 15_y -1_z$; T=2.44; $p < 0.05$; cabeza caudado izquierda: $-9_x 5_y 10_z$; T=2.39; $p < 0.05$; $-8_x 8_y 1_z$; T=2.35; $p < 0.05$ y $-16_x 19_y 1_z$; T=2.34; $p < 0.05$; cuerpo caudado derecho: $18_x -14_y 22_z$; T= 2.62; $p < 0.05$; $15_x -4_y 18_z$; T= 2.58; $p < 0.05$ y $18_x 6_y 17_z$; T= 2.49; $p < 0.05$; cuerpo caudado izquierdo: $-11_x 0_y 14_z$; T= 2.59; $p < 0.05$; $-16_x -17_y 22_z$; T= 2.49; $p < 0.05$ y $-13_x -7_y 19_z$; T= 2.47; $p < 0.05$; accumbens derecho: $12_x 11_y -12_z$; T= 2.47; $p < 0.05$; $6_x 11_y -1_z$; T= 2.43; $p < 0.05$ y $4_x 5_y -6_z$; T= 2.43; $p < 0.05$; accumbens izquierdo: $-15_x 11_y -11_z$; T= 2.49; $p < 0.05$ y $-7_x 5_y -6_z$; T= 2.47; $p < 0.05$) del test CPT. Es decir, a valores más positivos (que indican una mayor disminución de las puntuaciones en la medida y, por lo tanto, una mayor mejora clínica) más volumen de sustancia gris en estos núcleos. También se encontró una relación negativa con la variable *número de respuestas correctas* (coordenadas: cabeza caudado derecha: $7_x 11_y 2_z$; T=2.47; $p < 0.05$; $17_x 13_y 10_z$; T=2.33; $p < 0.05$ y $18_x 24_y 6_z$; T=2.27; $p < 0.05$; cabeza caudado izquierda: $-7_x 7_y 5_z$; T=2.55; $p < 0.05$; $-18_x 17_y 10_z$; T=2.32; $p < 0.05$ y $-16_x 23_y 5_z$; T=2.31; $p < 0.05$; cuerpo caudado derecho: $9_x 7_y 14_z$; T= 2.33; $p < 0.05$; $17_x -14_y 21_z$; T= 2.32; $p < 0.05$ y $18_x 13_y 14_z$; T= 2.31; $p < 0.05$; cuerpo caudado izquierdo: $-9_x 3_y 14_z$; T= 2.1; $p < 0.05$; $-16_x -17_y 22_z$; T= 2.37; $p < 0.05$ y $-16_x 16_y 14_z$; T= 2.28; $p < 0.05$; accumbens derecho: $12_x 11_y -12_z$; T= 2.50; $p < 0.05$; $6_x 11_y -1_z$; T= 2.45; $p < 0.05$ y $4_x 5_y -7_z$; T= 2.40; $p < 0.05$; accumbens izquierdo: $-17_x 10_y -12_z$; T= 2.53; $p < 0.05$ y $-4_x 11_y 0_z$; T= 2.50; $p < 0.05$) del test CPT, es decir, a valores más negativos (que indican un mayor aumento en el número de respuestas correctas) más volumen de sustancia gris en estos núcleos (ver tabla 13).

El análisis de correlación de Pearson que se llevó a cabo con las volumetrías obtenidas del análisis VBS mostró una relación positiva entre el volumen del núcleo caudado derecho y el *índice de hiperactividad* y entre el volumen del caudado de manera bilateral y la subescala *problemas de aprendizaje* del Conners. Al aplicar la corrección de Holm-Bonferroni las diferencias encontradas en relación al núcleo caudado derecho y la subescala *índice de hiperactividad* dejaron de ser significativas. En relación al cálculo del tamaño del efecto, dado que el valor de las correlaciones por sí mismas ya representan una medida sobre éste se observó un efecto medio para la

subescala *índice de hiperactividad* y un efecto grande para la de *problemas de aprendizaje* (véase tabla 14).

Tabla 13
Relación entre el volumen de sustancia gris de los núcleos caudado y accumbens y las puntuaciones en el cuestionario de Connors para padres y el test CPT.

Variable	Nivel de clúster		T	Vóxel	Coordenadas x, y, z (mm)*
	p (corregida)	Nº vóxeles		p (corregida)	
Connors padres					
Problemas aprendizaje+	0.027	1294	3.10	<0.05	11 5 10
			2.90	<0.05	16 12 10
	0.039	1198	3.08	<0.05	-10 7 8
			3.10	<0.05	17 -9 20
	0.035	113	3.07	<0.05	14 0 16
			3.21	<0.05	-12 -1 15
	0.044	792	2.74	<0.05	-16 -10 21
			2.75	<0.05	4 5 -7
	0.013	440	2.76	<0.05	-5 8 -9
			2.76	<0.05	
Hiperactividad/impulsividad+	0.007	1294	3.20	<0.05	10 5 10
			3.18	<0.05	-11 8 9
	0.01	1198	3.16	<0.05	-8 17 10
			3.26	<0.05	18 -6 23
	0.009	1113	3.21	<0.05	13 3 14
			3.32	<0.05	-16 1 18
	0.011	792	3.17	<0.05	6 5 -4
			3.14	<0.05	10 6 -13
	0.004	440	3.11	<0.05	-5 8 -9
			3.07	<0.05	-15 6 -13
Índice de hiperactividad+	0.01	1294	3.46	<0.05	12 6 10
			3.39	<0.05	12 13 4
	0.014	1198	3.47	<0.05	-10 7 8
			3.45	<0.05	17 -8 20
	0.012	1113	3.44	<0.05	15 2 16
			3.55	<0.05	-14 1 16
	0.017	792	3.35	<0.05	-16 -10 21
			3.32	<0.05	7 5 -8
	0.004	440	3.29	<0.05	-5 8 -9
			3.29	<0.05	
CPT	0.016	1294	2.88	<0.05	6 13 0
			2.77	<0.05	13 8 10
	0.017	1198	2.83	<0.05	-12 13 3
			2.79	<0.05	-17 20 0
	0.019	1113	2.77	<0.05	-18 17 10
			3.06	<0.05	18 -17 24
	0.026	792	2.84	<0.05	18 -2 20
			2.77	<0.05	18 6 17
	0.026	792	2.89	<0.05	-16 -15 24
			2.78	<0.05	-16 7 15
0.026	792	2.76	<0.05	-15 -5 19	
		2.76	<0.05		

	0.009	440	2.89	<0.05	5 11 -1
			2.77	<0.05	5 6 -9
			2.73	<0.05	14 6 -13
	0.009	438	2.83	<0.05	-3 9 -1
			2.80	<0.05	-6 8 -10
T.R errores en ms +	0.033	1294	2.57	<0.05	10 5 10
			2.48	<0.05	19 16 10
			2.44	<0.05	7 15 -1
	0.038	1198	2.39	<0.05	-9 5 10
			2.35	<0.05	-8 8 1
			2.34	<0.05	-16 19 -1
	0.037	1113	2.62	<0.05	18 -14 22
			2.58	<0.05	15 -4 18
			2.49	<0.05	18 6 17
	0.045	792	2.59	<0.05	-11 0 14
			2.49	<0.05	-16 -17 22
			2.47	<0.05	-13 -7 19
	0.017	440	2.47	<0.05	12 11 -12
			2.43	<0.05	6 11 -1
			2.43	<0.05	4 5 -6
	0.018	438	2.49	<0.05	-15 11 -11
			2.47	<0.05	-7 5 -6
Respuestas correctas-	0.032	1294	2.47	<0.05	7 11 2
			2.33	<0.05	17 13 10
			2.27	<0.05	18 24 6
	0.035	1198	2.55	<0.05	-7 7 5
			2.32	<0.05	-18 17 10
			2.31	<0.05	-16 23 5
	0.047	1113	2.33	<0.05	9 7 14
			2.32	<0.05	17 -14 21
			2.31	<0.05	18 13 14
	0.049	792	2.41	<0.05	-9 3 14
			2.37	<0.05	-16 -17 22
			2.28	<0.05	-16 16 14
	0.018	440	2.50	<0.05	12 11 -12
			2.45	<0.05	6 11 -1
			2.40	<0.05	4 5 -7
	0.017	438	2.53	<0.05	-17 10 -12
			2.50	<0.05	-4 11 0

Nota: ⁺ correlación positiva; ⁻ correlación negativa; t=nombre del estadístico; p=valor de la significación; * coordenadas:

Cabeza caudado derecha	Cabeza caudado izquierda	Cuerpo caudado derecho	Cuerpo caudado izquierdo	Accumbens derecho	Accumbens izquierdo
11 5 10	-10 7 8	17 -9 20	-12 -1 15	4 5 -7	-5 8 -9
16 12 10	-11 8 9	14 0 16	-16 -10 21	6 5 -4	-5 8 -9
10 5 10	-8 17 10	18 -6 23	-16 1 18	10 6 -13	-15 6 -13
12 6 10	-10 7 8	13 3 14	-14 1 16	7 5 -8	-5 8 -9
12 13 4	-12 13 3	17 -8 20	-16 -10 21	5 11 -1	-3 9 -1
6 13 0	-17 20 0	15 2 16	-16 -15 24	5 6 -9	-6 8 -10
13 8 10	-18 17 10	18 -17 24	-16 7 15	14 6 -13	-15 11 -11
10 5 10	-9 5 10	18 -2 20	-15 -5 19	12 11 -12	-7 5 -6
19 16 10	-8 8 1	18 6 17	-11 0 14	6 11 -1	-17 10 -12
7 15 -1	-16 19 -1	18 -14 22	-16 -17 22	4 5 -6	-4 11 0
7 11 2	-7 7 5	15 -4 18	-13 -7 19	12 11 -12	
17 13 10	-18 17 10	18 6 17	-9 3 14	6 11 -1	
18 24 6	-16 23 5	9 7 14	-16 -17 22	4 5 -7	
		17 -14 21	-16 16 14		
		18 13 14			

Tabla 14
Correlación de Pearson entre el volumen de sustancia gris del núcleo caudado y el cuestionario de Conners para padres y el test CPT.

Variable		Caudado derecho	Caudado izquierdo
<i>Conners padres</i>			
Problemas de conducta	r	0.235	0.204
	p	0.248	0.318
Problemas de aprendizaje	r	0.612	0.577
	p	0.001	0.002
Somatizaciones	r	0.265	0.206
	p	0.191	0.312
Hiperactividad/impulsividad	r	-0.065	-0.134
	p	0.752	0.515
Ansiedad	r	0.158	0.133
	p	0.442	0.518
Índice de hiperactividad	r	0.424	0.373
	p	0.031	0.060
<i>CPT</i>			
Respuestas correctas	r	0.087	0.108
	p	0.672	0.599
Errores de omisión	r	-0.098	-0.072
	p	0.635	0.726
Errores de comisión	r	-0.135	-0.220
	p	0.510	0.281
T.R aciertos en ms	r	0.152	0.194
	p	0.457	0.343
T.R errores en ms	r	0.163	0.085
	p	0.427	0.678

Nota. Para todos los casos se asumieron unos grados de libertad de 24; r=nombre del estadístico; p=valor de la significación; CTP= continuous performance test; T.R= tiempo de reacción.

*En negrita se remarcan los valores P significativos después de corregir por Holm Bonferroni y los tamaños del efecto medios y grandes basados en la prueba d de Cohen.

5.5 RESULTADOS DE LAS IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Los resultados de los análisis funcionales tuvieron que ser descartados del estudio debido a la mala calidad que presentaron la mayor parte las imágenes por el movimiento de los participantes (ver figura 9A). Durante el proceso del realineamiento, 21 participantes mostraron movimientos superiores a 4 mm por lo que fueron excluidos automáticamente del análisis (ver figura 9B). Los datos obtenidos de los 10 pacientes restantes tampoco se dieron por buenos dado el patrón de activación anómalo que presentaron (ver figura 10).

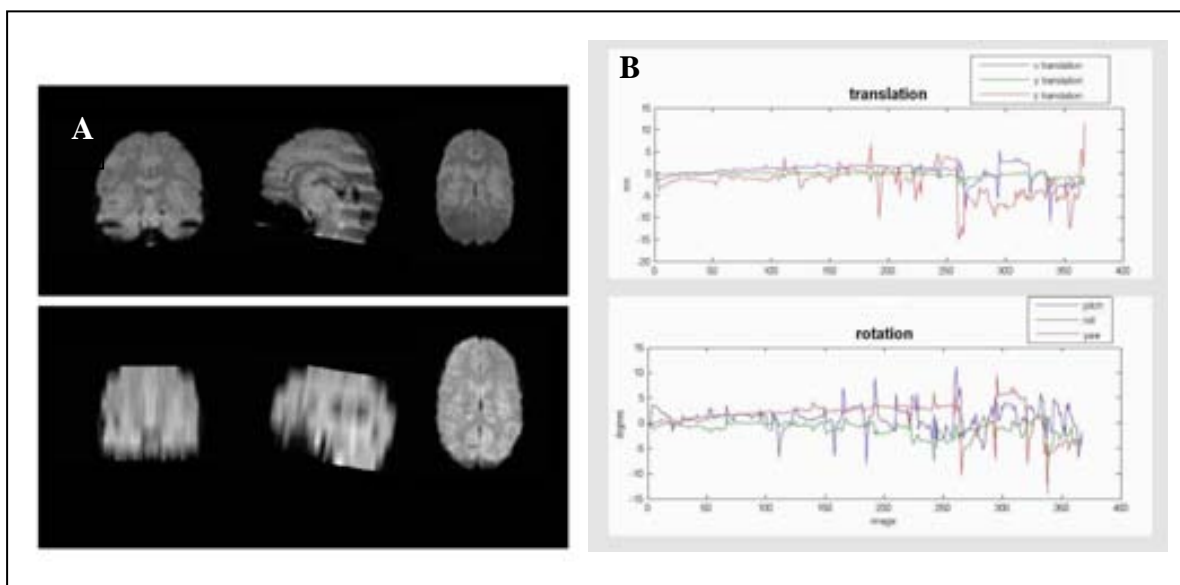


Figura 9: Representación visual de un volumen cerebral artefactado por el movimiento y su respectiva gráfica en el proceso de realineamiento.

A) Volúmenes funcionales artefactados por el movimiento de los pacientes y B) resultados del proceso de realineamiento donde pueden observarse los movimientos de traslación y rotación de los pacientes en los ejes x, y, z.

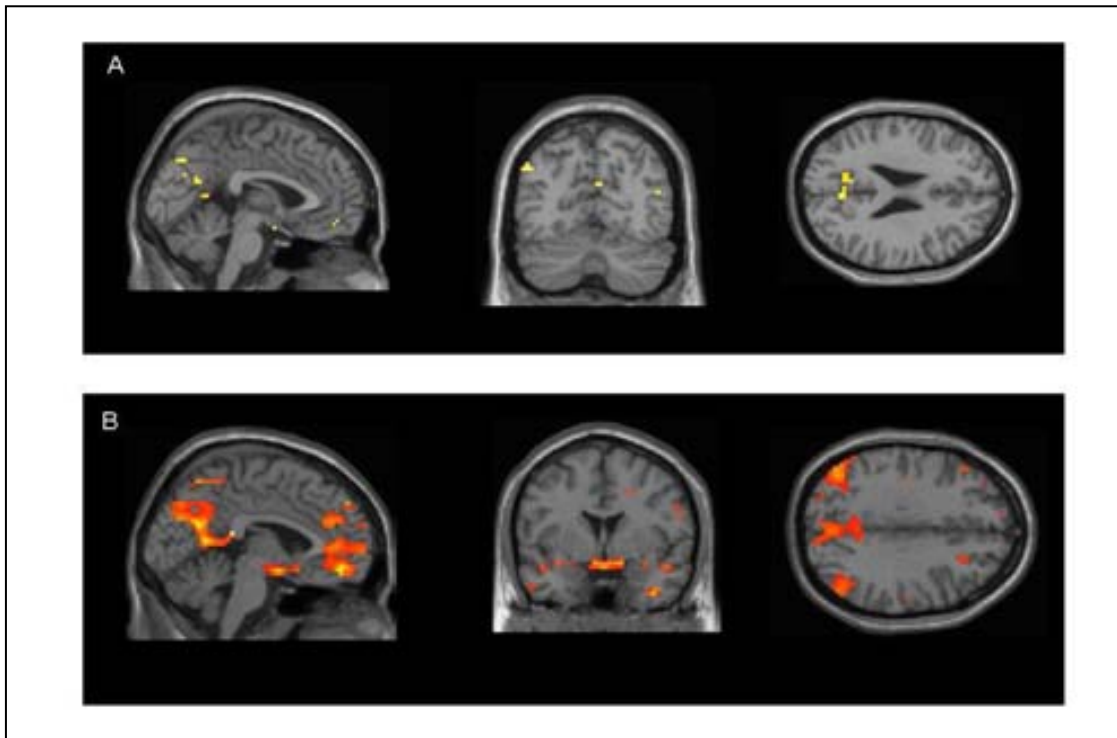


Imagen 10: Resultado de la actividad funcional de un paciente

A) En la imagen A se muestra el patrón de activación anómala ante el paradigma de motivación y recompensa para un $p < 0.001$. B) En la imagen B se muestra el patrón de activación anómala ante el paradigma de motivación y recompensa para un $p < 0.03$.

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio ha sido identificar a través de técnicas de RM si existen diferencias neuroanatómicas en los núcleos caudado y accumbens y/o diferencias de actividad cerebral en los circuitos fronto-estriatales en una muestra de pacientes diagnosticados de TDAH que han presentado una respuesta favorable o desfavorable al MFD. Para ello se ha utilizado un diseño ex post facto retrospectivo de casos y controles, en el que se ha evaluado a 27 sujetos naïve al tratamiento con MFD, de los cuales, un mes después de iniciar la medicación y ser evaluados con una entrevista clínica y la administración de las escalas CGI y CGAS, 16 han mostrado una respuesta favorable y 11 desfavorable. También se ha evaluado si estos pacientes han presentado diferencias a nivel clínico y/o neuropsicológico antes y después de iniciar el tratamiento farmacológico y si existe una relación entre la mejora de estas variables y la densidad/volumen de sustancia gris de los núcleos caudado y accumbens.

En relación a los resultados anatómicos el análisis por ROIs ha confirmado nuestra hipótesis inicial, en tanto que ha mostrado que los pacientes con una respuesta favorable al fármaco tienen una mayor concentración de sustancia gris en la cabeza del núcleo caudado de manera bilateral y en el núcleo accumbens derecho respecto a los pacientes con una respuesta desfavorable (ver tabla 11). Los resultados obtenidos del análisis VBS han apoyado parcialmente los encontrados en el análisis por ROIs en cuanto que los pacientes con una respuesta favorable al MFD tienen bilateralmente el núcleo caudado más grande que los malos respondedores, sin embargo no ha mostrado diferencias en relación al núcleo accumbens (ver tabla 12). Uno de los motivos que podría explicar por qué en el análisis VBS no se han encontrado diferencias para el núcleo accumbens es que es una estructura difícil de segmentar de manera automática dado que su delimitación anatómica se encuentra fusionada principalmente con los núcleos pálido, putamen y caudado, por lo este método ha podido mostrarse poco preciso a la hora de llevar a cabo la segmentación de dicha estructura.

El núcleo caudado y el núcleo accumbens son dos estructuras que tienen un papel muy importante en la fisiopatología del TDAH en tanto que ambos núcleos forman parte de los circuitos fronto-estriatales los cuales se ven altamente afectados en este trastorno. Desde un punto de vista anatómico diferentes estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con TDAH presentan alteraciones en estas regiones, más concretamente, se ha visto que las personas afectadas por este trastorno tienen un núcleo caudado más pequeño, especialmente el derecho, cuando se comparan con sujetos

controles (Castellanos y col., 2002; Trémols y col., 2008; Valera y col., 2007). Por su parte, el núcleo accumbens ha sido menos estudiado a nivel anatómico, no obstante cabe mencionar un trabajo realizado por nuestro grupo en el cual se ha mostrado por primera vez que esta estructura parece tener un tamaño más pequeño en pacientes con TDAH cuando se compara con sujetos sanos (Carmona y col., 2009). Desde un punto de vista funcional diferentes trabajos llevados a cabo con pacientes TDAH han mostrado que el núcleo caudado se muestra hipoactivo principalmente en tareas de control inhibitorio (Cubillo y col., 2011; Durston y col., 2003; Konrad y col., 2006; Rubia y col., 2011a; Vaidya y col., 2005), mientras que el núcleo accumbens lo hace ante tareas que requieren anticipar una recompensa (Scheres y col., 2007; Ströhle y col., 2008), por lo que estos resultados han llevado a sugerir que el núcleo caudado podría estar más relacionado con los déficit ejecutivos que presentan este tipo de pacientes mientras que el núcleo accumbens se ha vinculado más a los déficit de carácter motivacional.

El núcleo caudado y el núcleo accumbens también se han relacionado con el tratamiento con MFD. Diferentes trabajos llevados a cabo con PET han mostrado que después de la administración de este fármaco se produce un bloqueo de los transportadores de la recaptación de DA y NA y en consecuencia se da un aumento de los niveles de estos neurotransmisores principalmente en la región del estriado (Arnstern, 2011; Castellanos y Acosta, 2011; Volkow y col., 1995; Volkow, Wang, Fowler y Ding, 2005). Asimismo, estudios de neuroimagen funcional han evidenciado que el MFD restituye la actividad del estriado y las conexiones que esta región establece con otras estructuras tanto corticales, principalmente frontales, como cerebelares (Bush y col., 2008; Epstein y col., 2007, Rubia y col., 2011b).

Por otro lado, estudios con SPECT han puesto de manifiesto que los niños con TDAH suelen presentar niveles más elevados de DAT que los sujetos controles en la región del estriado (Dougherty, Bonab, Spencer, Rauch, Madras y Fischman, 1999; Dresel y col., 2000; Krause, Dresel, Krause, Kung y Tatsch, 2000; van Dyck y col., 2002), lo que apunta a que el proceso de recaptación de la DA en los pacientes con TDAH, y en consecuencia la eliminación de ésta del espacio sináptico, es superior al de las personas sin la afectación. También se ha visto que los pacientes con TDAH suelen presentar mayores niveles de receptores DRD2 en el núcleo caudado respecto a los pacientes controles, lo que ha sugerido que este fenómeno (conocido como regulación a

la alza) podría estar dándose como una respuesta adaptativa a los bajos niveles de DA que presentan estos pacientes (Ilgin y col., 2001).

Con los resultados encontrados en este trabajo en el que se ha mostrado por primera vez que los pacientes que muestran una respuesta favorable o desfavorable al MFD presentan diferencias neuroanatómicas entre ellos, más concretamente, que los pacientes buenos respondedores tienen una mayor densidad/volumen de sustancia gris en la cabeza del núcleo caudado de manera bilateral y el núcleo accumbens derecho, podemos pensar que estas estructuras también juegan un papel importante en el tipo respuesta que los pacientes presentarán al MFD. Una posible hipótesis que podría explicar la variabilidad en la respuesta al tratamiento sería que los pacientes que presentan una respuesta favorable al fármaco al tener una mayor densidad/volumen de sustancia gris en los núcleos caudado y accumbens, podrían tener una mayor cantidad de receptores dopaminérgicos, con lo cual al aumentar los niveles de DA y NA en el estriado debido al bloqueo de la recaptación de estas catecolaminas por la acción del MFD, se favorecería el restablecimiento de la actividad de estos núcleos y las conexiones que establecen con otras regiones. De hecho, un trabajo reciente llevado a cabo con PET y RM en el que se estudió en un grupo de sujetos controles la distribución cerebral de los receptores DRD2, se encontró que en ciertas estructuras, entre ellas el núcleo caudado, existía una correlación positiva entre el volumen y densidad de sustancia gris y el nivel de este tipo de receptores, es decir, estos autores hallaron que a mayor volumen o densidad de sustancia gris en esta región había más cantidad de receptores DRD2 (Woodward y col., 2009). Asimismo, en otro trabajo realizado con PET y niños con TDAH que nunca habían recibido tratamiento farmacológico, se observó que aquellos pacientes que presentaban mayores niveles de receptores DRD2 antes de tomar MFD mostraron una mayor respuesta al tratamiento farmacológico (Ilgins y col., 2001).

Respecto a las diferencias de actividad cerebral en los circuitos fronto-estriatales no ha sido posible evaluarlas dado que las imágenes han presentado artefactos por movimiento y han tenido que ser descartadas para el análisis, por lo tanto, no podemos aportar ningún dato en relación a si existen diferencias funcionales entre los dos grupos de pacientes.

Referente a las diferencias a nivel clínico y/o neuropsicológico nuestra hipótesis inicial también se ha visto confirmada en tanto que antes de iniciar el tratamiento farmacológico los pacientes no han presentado diferencias en ninguna variable analizada. Desde un punto de vista clínico diferentes estudios han evaluado si la comorbilidad con diferentes trastornos psiquiátricos, entre ellos el trastorno negativista desafiante y el trastorno de ansiedad podrían modular la respuesta al MFD. Los resultados encontrados hasta el momento son dispares entre sí debido a que algunos trabajos han mostrado que la presencia de estos desórdenes favorece la respuesta al tratamiento mientras que un segundo grupo de estudios muestran resultados opuestos. En el caso que nos ocupa, los dos grupos de pacientes de nuestro estudio antes de iniciar el tratamiento no han presentado diferencias respecto a estas variables por lo que no podemos aportar nuevos datos que apoyen o refuten si la variabilidad en la respuesta al MFD puede verse modulada por la presencia de estos dos trastornos psiquiátricos.

Otra de las variables analizadas a nivel clínico antes de iniciar el tratamiento farmacológico han sido las puntuaciones en el cuestionario de Conners para padres y profesores y en las escalas CGI y CGAS y en todos los casos no hemos hallado diferencias significativas entre los dos grupos. Teniendo en cuenta la literatura publicada hasta el momento, no se ha encontrado ningún trabajo que haya estudiado si estas variables pueden actuar como predictoras de la respuesta al tratamiento con MFD, por lo que nuestros resultados no pueden ser comparados con otros datos.

En relación a la evaluación neuropsicológica los pacientes no han presentado diferencias en ninguna variable estudiada tanto a nivel ejecutivo como motivacional. Respecto al nivel ejecutivo, a día de hoy son muy pocos los trabajos que han analizado si existen factores cognitivos que puedan ayudar a predecir la respuesta al MFD. Por un lado, los trabajos de Scheres y col. (2006) y van der Oord y col. (2011) han encontrado a través de tareas de señal de parada (Stop Signal Task), que los sujetos con TDAH que presentan una peor inhibición conductual son lo que parecen mostrar una peor respuesta al MFD. En nuestro estudio, una medida análoga que nos ha permitido evaluar esta variable ha sido los *errores de comisión* del CPT y los resultados encontrados han mostrado que los pacientes que han presentado una mala respuesta al fármaco no han manifestado una peor inhibición conductual respecto a los buenos respondedores, por lo tanto nuestros resultados no confirman los publicados hasta el momento. Por otro lado, el trabajo de Hale y col. (2011) ha 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 MFD. En nuestro caso hemos evaluado la atención y no hemos encontrado diferencias entre los pacientes por lo que nuestros resultados tampoco van en la misma línea que los encontrados por estos autores. En cuanto al nivel motivacional, evaluado a través de los datos conductuales del paradigma de motivación y recompensa, nuestros resultados indican que tampoco hay diferencias entre los dos grupos de pacientes antes de iniciar el tratamiento farmacológico. Teniendo en cuenta que este es el primer trabajo que ha evaluado si los procesos motivacionales están implicados en la variabilidad de la respuesta al MFD, a día de hoy no contamos con estudios con los que poder comparar nuestros datos.

Respecto a las pruebas aplicadas después de iniciar el tratamiento con MFD los pacientes han presentado diferencias significativas en la evolución de sus puntuaciones en las escalas CGI y CGAS, quedando en ambos casos explicadas por el efecto del grupo (ver tabla 8), sin embargo, era de esperar encontrar diferencias entre los dos grupos dado que una de las medidas que se ha utilizado para realizar la distinción de éstos ha sido la puntuación obtenida en estas escalas. También han mostrado una mejora en las subescalas *problemas de aprendizaje*, *hiperactividad-impulsividad* y el *índice de hiperactividad* del cuestionario de Conners para padres, no obstante, de estas tres escalas únicamente la mejora en el índice de hiperactividad ha sido atribuida al efecto del grupo (ver tabla 8). La mejora en la subescala de *problemas de aprendizaje* del Conners sugiere que el MFD puede actuar de forma directa sobre diferentes funciones cognitivas. A favor de esta explicación tenemos estudios que han hallado como funciones como la atención sostenida, la planificación, la resolución de problemas, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, las cuales son muy importantes para adquirir y desarrollar habilidades académicas como el cálculo matemático, el razonamiento, la comprensión lectora, la expresión escrita, aspectos lingüísticos, etc. (Hale y col., 2011), se han visto mejoradas en niños con TDAH después de iniciar el tratamiento farmacológico con MFD (Barkley, 2006; Rubio, Hernández, Verche, Martín y González-Pérez, 2011; Yildiz, Sismanlar, Karakaya y Agaoglu, 2011). Una hipótesis alternativa o complementaria que podría explicar la mejora en los problemas de aprendizaje de los pacientes sería la propuesta por el equipo de Volkow y col. (2004) que sugieren que el MFD al aumentar la disponibilidad de DA en estructuras

relacionadas con el sistema del refuerzo, entre ellas el núcleo accumbens y estructuras asociadas, incrementaría la motivación por las tareas académicas. De esta manera el MFD podría favorecer que los reforzadores de la clase fueran estímulos más salientes para los niños (Northup, Fusilier, Swanson, Roane y Borrero, 1997). La mejora observada en los pacientes en la subescala de *hiperactividad e impulsividad* indica que el MFD presenta una alta eficacia a la hora de reducir las conductas hiperactivas-impulsivas en los pacientes con TDAH. De hecho, la mayoría de estudios han evidenciado la eficacia de este fármaco a la hora de disminuir los niveles de impulsividad, las actuaciones disruptivas, las conductas hostiles, agresivas y antisociales y las molestias en el aula entre otras (Mulas, Roselló, Morant, Hernández y Pitarch, 2002; MTA Cooperative Group, 2004). Finalmente en cuanto a los resultados encontrados para la subescala *índice de hiperactividad*, consideramos que este resultado confirma la sensibilidad de este factor a la hora de detectar los cambios producidos por el MFD (Amador y col., 2002). Como muestran nuestros resultados los sujetos que han presentado una respuesta favorable al fármaco han disminuido sus puntuaciones en 5 de las 6 subescalas del Conners (ver tabla 6), por lo que cabe esperar que el *índice de hiperactividad* también se vea reducido al ser un factor constituido por los ítems con mayor peso factorial del resto de las escalas.

Finalmente, en relación al test CPT los pacientes han mostrado una mejora significativa en las variables de *respuestas correctas* y en el *tiempo de reacción tanto para los aciertos como para los errores*, sin embargo en ninguna de ellas la pertenencia a uno de los grupos ha tenido efecto (ver tabla 8). Desde un punto de vista neuropsicológico estos datos nos indican que los pacientes han mostrado una mejora en el proceso atencional medido a través del *número de respuestas correctas*, así como una mejora en la velocidad de procesamiento evaluada a través del *tiempo de reacción* (Riccio y col., 2001). Los análisis estadísticos muestran que la mejora en estas variables no parece depender de la respuesta al fármaco por lo que estos resultados van en la misma línea que los publicados en otros trabajos en los que se ha observado que después de iniciar el tratamiento farmacológico con MFD los pacientes con TDAH, independientemente del subtipo, mejoran en la ejecución de esta prueba (Fernández, Fernández, Calleja, Moreno y Muñoz, 2008; Losier, McGrath y Klein, 1996; Solanto, Newcorn, Vail, Gilbert, Ivanov y Lara, 2009; Riccio y col., 2001; Zalsman y col., 2003). Nuestros resultados apoyan la teoría de que el test CPT es una prueba que se

muestra sensible a los efectos producidos por el MFD (Riccio y col., 2001) en tanto que proporciona una medida objetiva del impacto de la medicación sobre diferentes componentes atencionales y sobre el control ejecutivo en pacientes afectados por TDAH independientemente de su condición clínica (Riccio y col., 2001). Otra hipótesis que podría explicar la mejora en el rendimiento de esta tarea es que los sujetos se encontraran bajo un efecto de aprendizaje debido a la repetición de la tarea.

Por último, nuestros resultados también han mostrado que existe una relación entre el volumen/densidad de los núcleos caudado y accumbens de manera bilateral y el grado de mejoría en las subescalas *problemas de aprendizaje, hiperactividad e impulsividad* y el *índice de hiperactividad* del cuestionario de Conners para padres y las *variables respuestas correctas, tiempo de reacción para los aciertos y tiempo de reacción para los errores* del test CPT (ver tabla 13). Es decir, nuestros datos indican que a mayor densidad/volumen de sustancia gris en estas estructuras los pacientes mejoran más sus puntuaciones en estos factores. Nuestros resultados complementan los publicados en trabajos anteriores en los que se ha observado que el núcleo caudado correlaciona negativamente tanto con problemas atencionales, de hiperactividad e impulsividad y de organización funcional (Almeida y col., 2010a; Castellanos y col., 2002; Mahone y col., 2011) y que el núcleo accumbens lo hace con los síntomas de hiperactividad (Carmona y col., 2009). Sin embargo, este es el primer trabajo realizado en población infantil con TDAH que pone de relieve que el núcleo accumbens también está relacionado con aspectos de tipo cognitivo.

En conclusión, este trabajo es el primero que ha identificado que entre los pacientes que presentan una respuesta favorable o desfavorable al MFD existen diferencias neuroanatómicas en regiones del estriado, concretamente, en el núcleo caudado y accumbens, por lo que podemos pensar que la densidad/volumen de sustancia gris de estas estructuras puede considerarse un buen indicador para predecir la eficacia que tendrá el tratamiento con MFD. Asimismo, los resultados de este estudio también han mostrado que la densidad/volumen de los núcleos caudado y accumbens está relacionada con el grado de mejoría que presentarán los pacientes a nivel clínico y neuropsicológico por lo que sugieren que estas estructuras podrían subyacer a los síntomas tanto cognitivos como conductuales que se manifiestan en los pacientes con TDAH.

6.4 LIMITACIONES, VENTAJAS Y FUTURAS LINEAS DE ESTUDIO

La limitación más destacada de este estudio ha sido no disponer de imágenes funcionales con las que poder evaluar si la actividad cerebral de los circuitos fronto-estriales, y más concretamente la actividad de los núcleos caudado y accumbens difiere entre los pacientes que muestran una respuesta favorable o desfavorable al MFD. A pesar de que uno de los principales objetivos de este trabajo era analizar los patrones de activación de estos circuitos y núcleos, el descarte de las imágenes funcionales producido por el movimiento de los participantes no nos ha permitido llevar a cabo los análisis pertinentes. Otro aspecto a tener en cuenta es el tamaño de la muestra. Si bien al inicio del estudio se reclutó una muestra relativamente grande, un número considerable de pacientes han tenido que ser excluidos del estudio por no poder utilizar sus imágenes de resonancia o porque no han llevado a cabo el protocolo de neuroimagen.

En relación a las ventajas, nuestro trabajo ha sido el primero en estudiar la variabilidad en la respuesta al tratamiento con MFD desde un punto de vista neuroanatómico y el primero que ha identificado que entre los pacientes que presentan una respuesta favorable o desfavorable al MFD existen diferencias de densidad/volumen de sustancia gris en regiones del estriado. Otra ventaja del estudio es que todos los participantes eran naïve al tratamiento con psicoestimulantes por lo que las diferencias estructurales que se han encontrado entre los dos grupos de pacientes no se han debido al efecto que pueden producir este tipo de fármacos a nivel cerebral. Por último, otro aspecto positivo de este trabajo es que todos los sujetos han sido evaluados y diagnosticados por el mismo grupo de psicólogos y psiquiatra, lo cual ha permitido que tanto los criterios diagnósticos como la evaluación y establecimiento de la respuesta al fármaco de los pacientes se hayan implementado de forma muy homogénea.

Los resultados encontrados en este trabajo sugieren que la respuesta al tratamiento con MFD puede verse modulada por diferencias anatómicas en regiones del estriado, no obstante, se requiere de más estudios que apoyen y confirmen estos hallazgos. Asimismo, consideramos que es de gran interés para estudios futuros analizar el patrón de activación de los circuitos fronto-estriales entre los pacientes que presentan una buena o mala respuesta al MFD, para observar si a nivel funcional se

pueden estar produciendo diferencias que ayuden a explicar la variabilidad en la respuesta a este psicoestimulante.

Pensamos que encontrar un marcador biológico que sirva como indicador para predecir la respuesta al tratamiento con MFD ayudaría a los clínicos a la hora de tomar decisiones y establecer un tratamiento personalizado para cada paciente y aumentaría el conocimiento sobre la fisiopatología de este trastorno y los mecanismos de acción del MFD.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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, DJ., 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, TM., y Ruffle, TM. (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.
- Alexander, G.E, Crutcher, M.D, DeLong, MR. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119-146.
- Almeida, L.G. (2005). Alteraciones anatómico-funcionales en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Salud Mental*, 28, 1-12.
- Almeida, LG, Ricardo-Garcell, J., Barajas, L., Prado, H., Martínez, R.B., Fernández-Bouzas, A. y Avila, D. (2010a). Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(4), 238-246.
- 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.
- Amador-Campos, J.A., Idiázabal –Alecha, M.A., Sangorrín-García, J., Espadaler –Gamissans, J.M y Forns –Santacana, M. (2002). Utilidad de las escalas de Conners para discriminar entre sujetos con y sin trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Psicothema*, 14(2), 350-356.

- 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*. (2ª. Ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (3ª. Ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3ª. Ed. Rev.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4ª. Ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2004). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4ª. Ed. Rev). Washington, DC: Author.
- Amminger, G.P., Berger, G.E., Schäfer, M.R., Klier, C., Friedrich, M.H., y Feucht, M. (2007). Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biological Psychiatry*, 61, 551-553.
- Antrop, I., Stock, P., Verté, S., Wiersema, J.R., Baeyens, D., y Roeyers, H. (2006). ADHD and delay aversion: the influence of non-temporal stimulation on choice for delayed rewards. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(11), 1152-1158.
- Arnsten, A. (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2376-2383.
- Arnsten, A. (2011). Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical network. *Biological Psychiatry*, 69, 89-99.
- Arnsten, A., y Li, B.M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 57, 1377-1384.

- Arnsten, A., 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 behaviour*, 99, 211-216.
- 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.
- 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.
- Ashkenazi, R., Ben-Shachar, D., y Youdim, MBH (1982). Nutritional iron deficiency and dopamine binding sites in the rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 17, 43-47.
- 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.
- Atchison, W., y Hare, M. (1994). Mechanisms of methylmercury induced neurotoxicity. *The FASEB Journal*, 8, 622-629.
- 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 & Adolescent Psychiatry*, 19(3), 237-257.
- Banerjee, T., Middleton, F., y Faraone, S.V. (2007). Environmental risk factors for attentiondeficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*, 96, 1269-1274.
- 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, 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. (1976). Predicting the response of hyperkinetic children to stimulant drugs: a review. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 4(4), 327-348.
- Barkley, R. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Barkley, R. (2006). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A handbook for diagnosis and treatment*, 3ª. Ed. New York, NY: The Guilford Press.
- Barkley, R., 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.
- 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, 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.
- Beck, L.H., Bransome E.Jr., Mirsky, A.F., Rosvold, H.E., y Sarason, I. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 20(5), 343-350.
- 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.
- Bergé, D. (2010). *Estudi de ressonància magnètica funcional i estructural de la cognició social en primers episodis psicòtics: hipoactivació amigdalària durant el reconeixement emocional i déficits prefrontals en la manca d'insight*. Tesis doctoral, Facultat de medicina, Universidad Autónoma de Barcelona.
- 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.
- Berton, O., McClung, C.A., Dileone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S.J., Graham, D., Tsankova, N.M., Bolanos, C.A., Rios, M., Monteggia, L.M., Self, D.W., y Nestler, E.J. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 311, 864-868.
- 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., Craddock, 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., Faraone, S.V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C., Sprich-Bukminister, S., Ugalia, K., Jellinek, M.S., Steingard, R., Spencer, T., Norman, D., Kolodny, R., Kraus, I., Perrin, J., Keller, M.B., y Tsuang, M.T. (1992). Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder.

- Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728-738.
- Biederman, J., y Spencer, T. (2000). Non-stimulant treatments for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 9, 51-59.
- Blouin, B., Maddeaux, C., y van Stralen, J. (2010). Predicting response of ADHD symptoms to Methylphenidate treatment based on comorbid anxiety. *Journal of Attention Disorder*, 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.
- 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., Sorohan, 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.
- Brown, R., Amler, R., Freeman, W., Perrin, J., Stein, M., Feldman, H., Pierce, K., Wolraich, M., 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.
- Buitelar, JK., Van der Gaag, RJ., 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.
- Bush G, Spencer TJ, Holmes J, Shin LM, Valera EM, Seidman LJ, Makris N, Surman C, Alvardi M, Mick E, 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.
- 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.
- 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., 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.
- Castrillón-Moreno, D.A., y Borrero-Copete, P.E. (2005). Validación del inventario ansiedad estado-rasgo (STAIC) en niños escolarizados entre los 8 y 15 años. *Acta colombiana de psicología*, 13,70-90.
- Chazan, R., Borowski, C., Pianca, T., Ludwig, H., Rodhe, L.A., 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.
- 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.
- 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, R. Halari, A.B. Smith, E. Ifkovits, M. Brammer y K. Rubia. (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 TW. (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.
- Cohen, J. (1988). Statistical power análisis for the behavioral sciences. (2ª. Ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Conners, C. (1994). Conners Rating Scales. En M.E. Maruish (Ed.), *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment* (pp. 550-578). Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum.
- Conners, C., 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.
- Conter, V., Cortinivis, I., Rogari, P., y Riva, L. (1995). Weight growth in infants born to Mathers who smoked during pregnancy. *British Medical Journal*, 310, 768-771.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Davis, C., Patte, K., Levitan, R.D., Carter, J., Kaplan, A.S., Zai, C., Reid, C., Curtis, C. y Kennedy, J.L. (2009). Apsycho-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 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., Robbins, T. (2011): The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *69(12)*, e145-157.
- 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.

- DiMaio, S., Grizenko, N. y Joobar, R. (2003). Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 28(1), 27-38.
- Dougherty, D.D., Bonab, A.A., Spencer, T.J., Rauch, S.L., Madras, B.K., Fischman, A.J. (1999). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 354, 2132-2133.
- 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.
- Dresel, S., Krause, J., Krause, K.H., LaFougere, C., Brinkbaumer, K., Kung, H.F., Hahn, K., Tatsch, K. (2000). Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc] TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27, 1518-1524.
- 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.
- 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.
- El-Faddagh, M., Laucht, M., Maras, A., Vohringer, L. Y Schmidt, M.H. (2004). Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attentiondeficit/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., 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.
- Erikson, K., Pinero, D., Connor, J., y Beard, J. (1997). Iron status and distribution on iron in the brains of the developing rats. *Journal of Nutrition*, 127, 2030-2038.
- 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., 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.
- Fernández-Jaén, A., Martín, D., Calleja-Pérez, B., Moreno-Acero, N. y Muñoz-Jareño, N. (2008). Efectos del metilfenidato en los procesos cognitivo-atencionales. Uso de los test de ejecución continuada. *Revista de neurología*, 46(S1), S47-49.
- Fernández-Mayoralas, D., 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-S133.
- 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.
- Fischl, B., Salat, D., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Klliany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N.,

- Rosen, B., Dale, M. (2002). Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33, 341-355.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D., Busa, E., Seidman, L., Goldsteins, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., y Dale, M. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14, 11-22.
- Fitzgerald, M., Bellgrove, M., y Gill, M. (2007). *Handbook of Attention Deficit 14-Hyperactivity Disorder*. Chichester, England: John Wiley and Sons Ltd.
- Fuster, J. (2008). *The Prefrontal Cortex* (4ª. Ed.). London, UK: Academic Press.
- Gadow, K.D., Nolan, E.E., y Sverd, J. (2002). Anxiety and depresión symptoms and response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 267-274.
- Gainetdinov, R.R. (2008). Dopamine transporter mutant mice in experimental neuropharmacology. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 377(4-6), 301-313.
- Gamo, N., Wang, M., y Arnsten, A. (2010). Methylphenidate and atomoxetine improve prefrontal cortical function via noradrenergic alpha-2 and dopaminergic D1 receptor stimulation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 1011-1023.
- 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.
- 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.
- Grantham, S., y Ani, C. (2001). A review of studies on the effects of iron deficiency on cognitive development in children. *Journal of Nutrition*, 131, 649-668.
- 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.
- 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.

- Grizenko, N., Kovacina, B., Ben Amor, L., Schwartz, G., Ter-Stepanian, M., Joober, 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.
- Gruber, R., Joober, 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.
- Gunduz, H., Wu, H., Ashtari, M., Bogerts, B., Crandall, D., Robinson, D.G., Alvir, J., Lieberman, J., Kane, J., y Bilder, R. (2002). Basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia and healthy comparison subjects. *Biological Psychiatry*, 51(10), 801-808.
- 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.
- Halterman, J.S., Kaczorowski, J.M., Aligne, A., Auinger, P., y Szilagyi, P.G. (2001). Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics*, 107, 1381-1386.
- Hampton, A.N., Adolphs, R., Tyszka, M.J., y O'Doherty, J.P. (2007). Contributions of the amygdala 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.

- 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.
- 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., Geary, M., Rodeck, C., Kingdom, J., y Cole, T. (2008). Factors predicting Ante –and postnatal growth. *Pediatric Research*, 63, 99-102.
- Hirayama, S., Hamazaki, T., y Terasawa, K. (2004). Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder –a placebo-controlled double-blind study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58, 467-473.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 65-70.
- Hornstra, G. (2000). Essential fatty acids in mothers and their neonates. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 1262-1269.
- 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 & 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.

- 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, CK., 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.
- 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, 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.
- Joshi, K., Lad, S., Kale, M., Patwardhan, B., Mahadik, SP., Patni, B., Chaudhary, A., Bhawe, S., y Pandit, A. (2006). Supplementation with flax oil and vitamin C improves the out come of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 74, 17-21.
- Kaplan, S.L., Busner, J., Kupietz, S., Wassermann, E., 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 30UTR 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., y Mouren, M.C. (2004). Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, *158*, 1113-1115.
- 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). Familiality and molecular genetics of attention networks in ADHD. *American Journal of Medical Genetics*, *153B*(1), 148-158.

- Konrad, K., Neufang, S., Fink, G.R., 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.
- Krause, J. (2008). SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, 611-625.
- Krause, K.H., Dresel, S.H., Krause, J., Kung, H.F., Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letter*, 285, 107-110.
- Kringelbach, M.L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(9), 691-702.
- 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 & 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.
- Larsson, H., Lichtenstein, P. y Larsson, J.O. (2006). Genetic contributions to the development of ADHD subtypes from childhood to adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(8), 973-981.
- 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. *Behaviour 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.
- Leviton, A., y Gilles, F. (1996). Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and “periventricular” leukomalacia: how are they related? *Pediatric Neurology*, 15, 127-136.
- 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., 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-Martín, S., Albert, J., Fernández-Jaén, A., Carretié, L. (2010). Neurociencia afectiva del TDAH: Datos existentes y direcciones futuras. *Escritos de Psicología*, 3, 17-29.
- Loro-López, M., Quintero, J., García-Campos, N., Giménez-Gómez, B., Pando, F., Varela-Casal, P., Campos, J.A., Correas-Laufer, J. (2009). Actualización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 49, 257-264.
- Losier, B.J., McGrath, P.J. y Klein, R.M. (1996). Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and

- without ADHD: a meta-analytic review. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(8), 971-987.
- 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.
- 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., Crocetti, D., Ranta, M.E., Gaddis, A., Cataldo, M., Slifer, K.J., Denckla, M.B. y Mostofsky, S.H. (2011). A preliminary neuroimaging study of preschool children with ADHD. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(6), 1009-1028.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mick, E. y Faraone, S.V. (2008). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17, 261-284.
- Millichap, J.G. (2008). Etiologic Classification of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 121, 358-365.
- Millichap, J.G., Yee, M.M., y Davidson, S.I. (2006). Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Neurology*, 34, 200-203.
- Misener, V.L., Luca, P., Azeke, O., Crosbie, J., Waldman, I., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R., Ickowicz, A., Kennedy, J.L. y Barr, C.L. (2004). Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 9, 500-509.
- 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.

- 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.
- Mulas, F., Roselló, B., Morant, A., Hernández, S. y Pitarch, I. (2002). Efectos de los psicoestimulantes en el desempeño cognitivo y conductual de los niños con un déficit de atención con hiperactividad subtipo combinado. *Revista de Neurología*, *35(1)*, 17-24.
- Muñoz-Céspedes, J.M., y Tirapu-Ustárroz, 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 for Health and Clinical Excellence (NICE). (2008). *Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults*, extraído 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.

- Nigg, J., 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.
- 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.
- Northoff, G., Grimm, S., Boeker, H., Schmidt, C., Bempohl, 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.
- Oades, R.D., Lasky-Su, J., Christiansen, H., Faraone, S.V., Sonuga-Barke, E.J., Banaschewski, T., Chen, W., Anney, R.J., Buitelaar, J.K., Ebstein, R.P., Franke, B., Gill, M., Miranda, A., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J.A., Steinhausen, H.C., Taylor, E.A., Thompson, M. y Asherson, P. (2008). The influence of serotonin and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): findings from a family-based association test (FBAT) analysis. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 48.
- 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 normalised by stimulant treatment: a non-invasive MRI pilot study. *Neuroimage*, 42(1), 36-41.
- Oner, O., Alkar, O., y Oner, P. (2008). Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatrics International*, 50, 40-44.
- Oner, O., Oner, P., Bozkurt, O.H., Odabas, E., Keser, N., Karadag, H., y Kizilgün, M. (2010). Effects of Zinc and Ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Psychiatry and Human Development*, 41, 441-447.
- 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.
- Owens, E.B., Hinshaw, S.P., Kraemer, H.C., Arnold, L.E., Abikoff, H.B., Cantwell, D.P., Conners, C.K., Elliott, G., Greenhill, LL., 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. *J Consult Clin Psychol* 71:540–552
- Pennington, B. y Ozonoff, S. (1996). Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-87.
- Passarotti, A., y Pavuluri, M. (2011). Brain functional domains inform therapeutic interventions in attention deficit hyperactivity disorder and pediatric bipolar disorder. *Expert Reviews of Neurotherapeutics*, 11(6), 897-914.
- 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.
- Peraza, G.J., Pérez, S., 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., Ment, L.R. (2000). Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*, 284, 1939-1947.
- Pilsner, J., Hu, H., Ettinger, A., Sánchez, B., Wright, R., Cantonwine, D., Lazarus, A., Lamadrid, H., Mercado, A., Téllez, MM., 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., 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.
- Pliszka, S.R. (2003). Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: Implications for management. *Paediatric Drugs*, 5, 741-750.

- 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.
- 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.
- Quintero, J., Rodriguez, J., Correias, J., y Pérez, J. (2009). Aspectos nutricionales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de neurología*, 49, 307-312.
- 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.
- Reijneveld, S.A., de Kleine, M.J., van Baar, A.L., Kollé, 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.
- 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.
- 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.
- Richardson, A.J., y Montgomery, P. (2005). The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*, 115, 1360-1366.

- Richardson, A.J., y Puri, B.K. (2002). A randomised double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 233-239.
- 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.
- Rovet, J.F. (2002). Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychology*, 8, 150-162.
- 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., 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.
- Rubio, B., Hernández, S., Verche, E., Martín, R., González-Pérez, P. (2011). A pilot study: differential effects of methylphenidate-OROS on working memory and attention functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with and without behavioural comorbidities. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, 3(1), 13-20.

- 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., Dubowitz, L. (1996). Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Fetal Neonatal Ed*, *75*, 145-151.
- Sager, P., y Matheson, D. (1988). Mechanisms of neurotoxicity related to selective disruption of microtubules and intermediate filaments. *Toxicology*, *49*, 479-492.
- 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.
- 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), i32-i41.

- Seeman, P., y Madras, B.K. (1998). Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Molecular Psychiatry*, 3, 386-396.
- 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.
- 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., 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.
- Shaffer, J.P. (1995). Multiple hypothesis testing. *Annual Review of Psychology*, 46, 561-584.
- 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.
- 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.
- 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.

- Siegenthaler, R. (2009). *Intervención multicontextual y multicomponente en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad subtipo combinado*. Tesis doctoral, Facultad de Psicología, Universidad de 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.
- Simopoulos, A. (2009). Evolutionary aspects of the dietary omega-6:omega-3 fatty acid ratio: medical implications. *World Review Of Nutrition And Dietetics*, *100*, 1-21.
- 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.
- Solanto, M.V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G.D., Wigal, T., Hechtman, L., Hinshaw, S., y Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *29*(3), 215-228.
- Solanto, M., Newcorn, J., Vail, L., Gilbert, S., Ivanov, I. y Lara, R. (2009). Stimulant drug response in the predominantly inattentive and combined subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *19*(6), 663-671.
- 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.

- Sonuga-Barke, E. (2003). The dual pathway modelo f AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 27, 593-604.
- 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.
- Sonuga-Barke, E.J., Taylor, E., Sembi, S., y Smith, J. (1992). Hyperactivity and delay aversion-I. The effect of delay on choice. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(2), 387-398.
- Soria-Pastor, S., Padilla, N., Zubiaurre-Elorza, L., Ibarretxe-Bilbao, N., Botet, F., Costas-Moragas, C., Falcon, C., Bargallo, N., Mercader, JM., y Junqué, C. (2009). Decreased regional brain volume and cognitive impairment in preterm children at low risk. *Pediatrics*, 124, 1161-1170.
- Spencer, T. (2002). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of Neurology*, 59, 314-316.
- 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.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. y Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State/Trait Anxiety Inventory in children*. Palo Alto: CA. Consulting Psychologists Press (version española, TEA, 1988).
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- Strohle, A., Stoy, M., Wrase, J., Schwarzer, S., Schlagenhauf, F., Füss, 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.
- 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., Castellanos, F.X., Murias, N.M., LaHoste, G., y Kennedy, J. (1998). Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 8, 263-267.
- Swanson, J.M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G.A., Volkow, N., Taylor, E., Casey, B.J., Castellanos, F.X. y Wadhwa, P.D. (2007). Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetics and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychology Review*, 17, 39-59.
- Swanson, J.M., Wigal, S.B., Wigal, Y., Sonuga-Barke, E., Greenhill, E.L., Biederman, J., Kollins, S., Nguyen, A.S., DeCory, H.H., Hirschman, 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.
- 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 Joober, 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.
- 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.
- The MTA Cooperative Group. (1999). Moderators and Mediators of treatment response for children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1088-1096.
- Tilson, H.A. (1997). Neurochemical effects of PCBs-an overview. *Neuro Toxicology*, 18, 727-744.
- Tran, T., Chohanadisai, W., Lönnerdal, B., Le, L., Parker, M., Chicz-Demet, A., y Crinella, F. (2002). Effects of neonatal dietary Manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. *Neurotoxicology*, 23, 645-651.
- Trémols, V. (2009). *Efectos de un entrenamiento cognitivo sobre los circuitos cerebrales en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad a través de resonancia magnética funcional*. Tesis doctoral, Facultad de medicina, Universidad Autónoma de Barcelona.

- 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.
- Tsankova, N.M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R.L., y Nestler, E.J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*, *9*, 519-525.
- 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. (2011). 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., Emmelkamp, P. (2008). Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *17*, 73-81.
- van Dyck, C.H., Quinlan, D.M., Cretella, L.M., Staley, J.K., Malison, R.T., Baldwin, R.M., Seibyl, J.P., Innis, R.B. (2002). Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* *159*, 309-312.
- 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., 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.
- Voigt, R.G., Llorente, A.M., Jensen, C.L., Fraley, J.K., Berretta, M.C., y Heird, W.C. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Pediatrics*, 139, 189-196.
- Volkow, N., Ding, Y.S., Fowler, J.S., Wang, G.J., Logan, J., Gatley, J.S., Dewey, S., Ashby, C., Liebermann, J. Y Hitzemann, R., (1995). Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of General Psychiatry*, 52(6), 456-463.
- Wolkow, N., Wang, G.J., Fowler, J., y Ding, Y.S. (2005). Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1410-1415.
- 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.
- Volkow, N., Wang, G.J., Newcorn, J., Telang, F., Solanto, M.V., Fowler, J.S., Logan, J., Ma, Y., Schulz, K., Pradhan, K., Wong, C., y Swanson, J.M. (2007). Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64(8), 932-940.
- 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.

- 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, & Behavioral Neuroscience*, 6, 18-30.
- 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.
- Wechsler, D. (2005). *Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV)*. TEA Ediciones, Madrid.
- 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., 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.
- Woodward, N.D., Zald, D.H., Ding, Z., Riccardi, P., Ansari, M.S., Baldwin, R.M., Cowan, R.L., Li, R. y Kessler, R.M. (2009). Cerebral morphology and dopamine D2/D3 receptor distribution in humans: a combined [18F]fallypride and voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, 46(1), 31-38.

- 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.
- Yildiz, O., Sismanlar, S.G., Memik, N.C., Karakaya, I. y Agaoglu, B. (2011). Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry & Human Development*, 42(3), 257-269.
- Yudofsky, S. C., Silver, J.M., Jackson, W., Endicott, J., y Williams, D. (1986). The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *American Journal Psychiatry*, 143, 35-39.
- Zalsman, G., Pumeranz, O., Peretz, G., Ben-Dor, D.H., Dekel, S., Horesh, N., Fischel, T., Nahshoni, E., Goldberg, P.H., Sever, J. y Apter, A. (2003). Attention patterns in children with attention deficit disorder with or without hyperactivity. *Scientific World Journal*, 3, 1093-1107.
- Zazzo, R. (1979). *Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant (5^a. Ed.)* Paris: Delachaux et Niestlé.
- Zoeller, R.T. (2005). Thyroid hormone and brain development: environmental influences. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 12, 31-35.

