

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**VALIDACIÓN DE UNA NUEVA PRUEBA  
DIAGNÓSTICA BASADA EN LA VERGENCIA OCULAR  
PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN  
E HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN LA INFANCIA**

Tesis Doctoral presentada por

**PALOMA VARELA CASAL**

Para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría

Directores:

**PROF. DR. ANTONI RAMOS QUIROGA**

(Universitat Autònoma de Barcelona)

Profesor Titular de Psiquiatría Universitat Autònoma de Barcelona

Jefe de Servicio del Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona

**DR. JOSEP CAÑETE CRESPILO**

(Universitat Autònoma de Barcelona)

**PROF. DR. HANS SUPÉR**

(Universitat de Barcelona)

Profesor ICREA Universitat Barcelona

Co-Fundador BGaze

Programa de Doctorado en Psiquiatría

Departament de Psiquiatría i Medicina Legal

Universitat Autònoma Barcelona

Barcelona, junio 2023





**PROF. DR. ANTONI RAMOS QUIROGA**

(Universitat Autònoma de Barcelona)

Profesor Titular de Psiquiatria Universitat Autònoma de Barcelona  
Jefe de Servicio del Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

**DR. JOSEP CAÑETE CRESPILO**

(Universitat Autònoma de Barcelona)

**PROF. DR. HANS SUPÈR**

(Universitat de Barcelona)

Profesor ICREA Universitat Barcelona.  
Co-Fundador BGaze

Declaran y confirman que han supervisado la Tesis Doctoral titulada:

**VALIDACIÓN DE UNA NUEVA PRUEBA DIAGNÓSTICA BASADA  
EN LA VERGENCIA OCULAR PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT  
DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN LA INFANCIA**

FIRMAS:

DIRECTORES

**PROF. DR. ANTONI RAMOS QUIROGA.**

**DR. JOSEP CAÑETE CRESPILO**

**PROF. DR. HANS SUPÈR**

DOCTORANDA

**PALOMA VARELA CASAL**

Barcelona, junio 2023

Cubierta ilustrada con fragmento de la obra *El ojo* de Salvador Dalí (1945)

*A mi «dream team», Bosco, Guillermo y Jacobo.*

*A ti, Ruben.*

*A mi madre y a mis abuelos.*



## AGRADECIMIENTOS

En estos últimos años he tenido que parar en seco en varias ocasiones y plantearme que este proyecto que me había hecho tanta ilusión podría no salir adelante. Pero ante la claudicación, la imprevisibilidad e inesperado como un retraso de un avión o un parón forzado, permitió replantear la situación y generó otra oportunidad. Esta sincronidad, unió dos hechos tan dispares para generar la causalidad de poder terminar esta tesis, de la misma manera que une todos los agradecimientos a personas que me han acompañado durante todo este proyecto. Tal vez por todo ello, me planteo que las casualidades no existen y solo causalidades que parecían todas ellas tan aisladas y desconocidas han permitido finalizar esta tesis.

Gracias Toni, gracias por tu confianza siempre, por este gran regalo de aprendizaje y haberme acompañado en este viaje. La casualidad de un vuelo retrasado nos encontró y me dió el empujón que faltaba. Como me decías hace unas semanas; «al final todo sale».

Gracias Josep, acogerme y confiar en mi hace 13 años cuando las causalidades me trajeron de Madrid al Maresme. Gracias a ti y al Consorci por darme la oportunidad de crecer y hacer que la Salud Mental Infantil tenga su espacio en el Hospital de Mataró.

Gracias Hans, por compartir tus ideas y proyectos con nosotros, sin ti, esta tesis no podría haber tenido un fin.

A todo Servicio de Psiquiatría del Hospital de Mataró, gracias por estar ahí SIEMPRE, por vuestro apoyo y ser una gran familia que me acogió hace 13 años y de la que me siento orgullosa de formar parte. A María Serra porque la casualidad de un encuentro fue la causa de mi elección, gracias por convencerme que era una buena opción.

Gracias Xavi, por haberme facilitado el tiempo que necesitaba para que esto haya salido.

A TODO el equipo de infantil, sin vosotros esto no podría haber sido posible. A mi querida Padilla, gracias por tantos momentos de ventilación y confianzas en tu

despacho, a ti Eva, porque haces que en el día a día sea todo más fácil, Marta porque me pones los pies en la tierra, Jesús por estar siempre y Javi por ser el mejor compañero de la puerta de al lado. Gracias Neus, Cristina Torres y Alba Capdevila por vuestra ayuda en el reclutamiento y en el trabajo de evaluación de los pacientes, gracias a ellos y sus familias.

A Sara Soria, por tu mano amiga.

A mi amiga Anna, por estar siempre.

A Pere Clavé y Jana por hacerme creer que esto saldría y relativizar mis neuras. Eli y Mateu por vuestra coherencia estadística.

A José Ríos, por tu tiempo, tan significativamente valioso para mí.

A mi amigo del alma; Julián, por ser mi «racó de la calma».

A mi gran amiga Clara por tu ayuda y apoyo en todos estos años y porque la casualidad de compartir la residencia en Santiago contigo, fue la mejor de las causalidades para aterrizar en Cataluña, a la que estoy tan agradecida y para conocer al mejor compañero de vida.

A ti Rubén, por ser la mejor de las casualidades causales, hacer de nuestra familia el más divertido de los «dream teams» y ser la brújula que me guía cuando no sé por dónde seguir.

A mi madre y mis abuelos, porque con vuestros valores estáis en mí y sois la causa de estar aquí.

GRACIAS

*«La satisfacción radica en el esfuerzo, no en el logro.  
El esfuerzo total es la victoria total»*

Gandhi



# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	17
<b>RESUMEN</b> .....	23
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	27
<b>1.1. Historia del diagnóstico de tdah en la infancia</b> .....	28
<b>1.2. Epidemiología y estudios epidemiológicos del TDAH</b> .....	32
<b>1.3. Etiología del TDAH</b> .....	34
1.3.1. Factores genéticos asociados al TDAH .....	35
1.3.2. Factores ambientales asociados al TDAH .....	38
1.3.3. Fisiopatología asociada al TDAH .....	39
<b>1.4. Manifestaciones clínicas del TDAH en la infancia</b> .....	41
<b>1.5. Evaluación clínicas del TDAH en la infancia</b> .....	49
1.5.1. Entrevistas Diagnósticas de TDAH en la infancia y adolescencia .....	50
1.5.2. Escalas Diagnósticas del TDAH en la infancia .....	53
1.5.3. Evaluación Neuropsicológica del TDAH en la infancia.....	55
1.5.3.1. <i>Evaluación Cognitiva</i> .....	59
1.5.3.2. <i>Evaluación de la Atención</i> .....	62
1.5.3.3. <i>Evaluación de la Velocidad de Procesamiento</i> .....	66
1.5.3.4. <i>Evaluación de la Memoria de Trabajo</i> .....	67
1.5.3.5. <i>Evaluación de la Capacidad Inhibitoria</i> .....	68
1.5.3.6. <i>Evaluación de las Funciones Ejecutivas</i> .....	69
1.5.4. Biomarcadores como instrumento diagnóstico del TDAH.....	74
1.5.4.1. <i>Eletroencefalograma</i> .....	75
1.5.4.2. <i>Marcadores Fisiológicos</i> .....	76

1.5.4.3. <i>Resonancia Magnética</i> .....	76
1.5.4.4. <i>Espectroscopia Funcional</i> .....	77
1.5.4.5. <i>Marcadores Oculares</i> .....	77
<b>1.6. Tratamiento del TDAH en la infancia</b> .....	<b>83</b>
1.6.1. Tratamiento Psicoterapéutico .....	83
1.6.2. Tratamiento Farmacológico.....	85
1.6.2.1. <i>Estimulantes</i> .....	88
1.6.2.2. <i>No estimulantes</i> .....	93
1.6.2.3. <i>Efectos adversos fármacos estimulantes                   y no estimulantes</i> .....	96
1.6.2.4. <i>Otros fármacos</i> .....	96
<b>1.7. Movimientos oculares: la vergencia ocular y su papel en la atención</b> .....	<b>98</b>
1.7.1. Atención Selectiva y su papel en la visión.....	98
1.7.2. Atención visual.....	103
1.7.3. Vergencia ocular.....	108
1.7.3.1. <i>Método Bgaze</i> .....	113
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>119</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>123</b>
<b>4. POBLACIÓN A ESTUDIO, MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>127</b>
<b>4.1. Diseño del estudio</b> .....	<b>127</b>
<b>4.2. Población de estudio</b> .....	<b>127</b>
<b>4.3. Criterios de selección</b> .....	<b>127</b>
4.3.1. Criterios de inclusión.....	127
4.3.2. Prueba de evaluación de la vergencia Ocular .....	128
<b>4.4. Métodos y Procedimiento</b> .....	<b>128</b>
4.4.1. Diagnóstico del TDAH. Gold Standard.....	128
4.4.2. Prueba de evaluación de la vergencia Ocular .....	128
4.4.3. Otros procedimientos de evaluación .....	129

4.4.3.1. <i>Recogida de datos sociodemográficos con los padres o tutores</i> .....	129
4.4.3.2. <i>Entrevista semiestructurada (KSADS)</i> .....	129
4.4.3.3. <i>Cuestionario de conducta de CONNERS para Padres</i> .....	130
4.4.3.4. <i>C-GAF: Children's Global Assessment of Functioning (GAF) Scale</i> .....	131
4.4.3.5. <i>CGI: Clinical Global Impresion</i> .....	131
4.4.3.6. <i>CPT- II</i> .....	131
4.4.3.7. <i>Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC V)</i> .....	132
4.4.3.8. <i>Escala de evaluación de Procesos Lectores (PROLEC)</i> .....	133
<b>4.5. Estudio Fase 1</b> .....	<b>133</b>
4.5.1. <i>Comité de Ética</i> .....	133
4.5.2. <i>Método</i> .....	134
4.5.3. <i>Procedimiento</i> .....	134
4.5.4. <i>Experimento de Señal Visual</i> .....	134
<b>4.6. Estudio Fase 2</b> .....	<b>138</b>
4.6.1. <i>Procedimiento</i> .....	138
4.6.2. <i>Marcadores de Vergencia Cognitiva</i> .....	139
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>145</b>
<b>5.1. Resultados Fase 1: Estudio de validación de la Prueba de Vergencia Ocular para el diagnóstico de TDAH</b> .....	<b>145</b>
5.1.1. <i>Objetivos</i> .....	145
5.1.2. <i>Participantes</i> .....	145
5.1.3. <i>Procedimiento</i> .....	148
5.1.4. <i>Análisis de Datos</i> .....	148
5.1.5. <i>Resultados</i> .....	151
5.1.5.1. <i>Tiempos de reacción</i> .....	151
5.1.5.2. <i>Índice de aciertos</i> .....	151
5.1.5.3. <i>Vergencia ocular</i> .....	152
5.1.5.4. <i>Diferencias en la vergencia</i> .....	154
5.1.5.5. <i>Clasificación</i> .....	155

5.1.5.6. <i>Diámetro pupilar</i> .....	156
5.1.5.7. <i>Respuestas conductuales y de vergencia</i> .....	158
5.1.5.8. <i>Duración de la tarea</i> .....	159
5.1.5.9. <i>Lateralidad en el estímulo.</i> .....	160
<b>5.2. Resultados Fase 2: Evaluación de los marcadores de vergencia ocular (PVO) en pacientes con TDAH confirmado al año de tratamiento</b> .....	<b>161</b>
5.2.1. Procedimiento .....	161
5.2.2. Análisis de Datos Estudio 2 .....	161
5.2.3. Resultados Estudio 2 .....	161
5.2.3.1. <i>Análisis de la probabilidad como marcador de TDAH</i> .....	162
5.2.3.2. <i>Análisis y correlación del perfil de TDAH clínico Mediante Método BGaze</i> .....	168
5.2.3.3. <i>Análisis de la severidad como marcador de vergencia cognitiva</i> .....	170
5.2.3.4. <i>Análisis de los errores en la tarea mediante método Bgaze</i> .....	176
5.2.3.5. <i>Análisis de Hiperactividad. Control de Fijación</i> .....	179
5.2.3.6. <i>Análisis del tiempo de Reacción</i> .....	182
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>189</b>
<b>7. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS</b> .....	<b>201</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>209</b>

# ABREVIATURAS

---



## ABREVIATURAS

<b>AVo:</b>	Ángulo de Vergencia Ocular.
<b>AUC:</b>	Área Bajo la curva.
<b>BDNF:</b>	Factor neurotrófico derivado del cerebro
<b>CIE:</b>	Clasificación Internacional de las enfermedades.
<b>C- GAF:</b>	Children's Global Assessment of Functioning.
<b>CGI:</b>	Clinical Global Impresión.
<b>CNV:</b>	Variaciones de copias.
<b>CPT:</b>	Conners Continuous Performance Test.
<b>CPRS:</b>	Conners Parents Rating Scale.
<b>CSMIJ:</b>	Centro de Salud Mental Infanto Juvenil.
<b>DAT:</b>	Proteína transportadora de Dopamina.
<b>DX:</b>	Diagnóstico.
<b>DBH:</b>	Enzima dopamina-beta-hidroxilasa.
<b>DSM:</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> . Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
<b>DRD4:</b>	Receptor Dopaminérgico.
<b>DALY:</b>	Disability-adjusted life year. Años de vida potencialmente perdidos por discapacidad.
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration.
<b>EEG:</b>	Electroencefalograma.
<b>FE:</b>	Funciones Ejecutivas.
<b>FDT:</b>	Test de los 5 Dígitos.
<b>fNIRs:</b>	Espectroscopia funcional.
<b>FPR:</b>	Tasa de falsos positivos.

<b>FVS:</b>	Fluidez verbal semántica.
<b>FVF:</b>	Fluidez verbal fonológica.
<b>GWA:</b>	Estudios de asociación de genoma completo.
<b>HR:</b>	Hazard Ratio.
<b>5-HTT:</b>	Transportador de serotonina.
<b>Hz:</b>	Hercio.
<b>ICC:</b>	Índice de competencia cognitiva.
<b>ICG:</b>	Índice de capacidad general.
<b>IL-6:</b>	Interleucina 6.
<b>IVP:</b>	Índice de velocidad de procesamiento.
<b>ICV:</b>	Índice de comprensión verbal.
<b>IMT:</b>	Índice Memoria de Trabajo.
<b>IMTA:</b>	Índice de memoria de trabajo auditiva.
<b>INV:</b>	Índice no verbal.
<b>IRF:</b>	Índice Razonamiento Fluido.
<b>K-SADS:</b>	Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia.
<b>M:</b>	Media.
<b>Ms:</b>	Milisegundos.
<b>MAO:</b>	Monoaminoxidasa.
<b>MHPG:</b>	3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol.
<b>MSP:</b>	Polimorfismos de microsátélites.
<b>MTA:</b>	Multimodal Treatment of ADHD.
<b>MTF:</b>	Metilfenidato.
<b>NIRb:</b>	<i>Near Infrared Light.</i>
<b>NICE:</b>	National Institute for Health and Care Excellence.
<b>O.M.S:</b>	Organización Mundial de la Salud.

<b>OR:</b>	Odds Ratio.
<b>PRS:</b>	Poligenic risk score.
<b>PROB:</b>	Probabilidad de vergencia.
<b>PVO:</b>	Prueba de vergencia ocular.
<b>RR:</b>	Riesgo Relativo.
<b>RT:</b>	Tiempo de Reacción.
<b>SD:</b>	Desviación estándar.
<b>SEVER:</b>	Severidad.
<b>SLC6A4:</b>	Transportador de serotonina.
<b>SNP:</b>	Polimorfismos de un nucleótido.
<b>TCC:</b>	Terapia Cognitivo Conductual.
<b>TDAH:</b>	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.
<b>TMT:</b>	Trail Making Test.
<b>TNF:</b>	Factor de necrosis tumoral.
<b>TR:</b>	Tiempo de reacción.
<b>TPR:</b>	Tasa de verdaderos positivos.
<b>TTO:</b>	Tratamiento.
<b>VNTR:</b>	Variaciones en el número de tándems que se repiten.
<b>VO:</b>	Vergencia Ocular.
<b>WCST:</b>	Test de las Tarjetas de Wisconsin.
<b>WISC:</b>	Escala de inteligencia de Wechsler para niños.
<b>WFSBP:</b>	Federación Mundial de Psiquiatría Biológica



# RESUMEN

---



## RESUMEN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo de origen neurobiológico que se inicia en la edad infantil con una prevalencia mundial de un 5,29%.

El diagnóstico estándar habitualmente implica una entrevista clínica completa, una exploración psicopatológica, valoración del estado cognitivo, escalas de valoración específicas e informes escolares. Debido a la ausencia de un marcador específico y a la relativa subjetividad del proceso, las tasas de diagnóstico varían en función del país, por lo que resulta del máximo interés disponer de métodos objetivos que otorguen una mayor validez al diagnóstico.

La atención es un mecanismo neuronal que permite seleccionar información sensorial relevante del resto, estando los circuitos neuronales de la atención directamente relacionados con el sistema motor ocular donde un cambio en la atención es generalmente seguido por un movimiento del ojo.

La vergencia se refiere al movimiento simultáneo de ambos ojos en direcciones opuestas para obtener una visión binocular única. Cuando giran uno hacia el otro (convergencia), el ángulo del ojo aumenta y cuando se alejan el uno del otro (divergencia), el ángulo se vuelve más pequeño.

Durante la fijación constante de la mirada, los estímulos visuales modulan el ángulo de vergencia ocular y éste aumenta después de la estimulación visual.

La atención visual es el mecanismo que utiliza el sistema nervioso para resaltar ubicaciones, objetos o características específicas dentro del campo visual y es importante para la percepción visual y los usos que le damos a la percepción y para la interacción con el mundo visual, y se logra o bien realizando un movimiento ocular para llevar el objeto a la fóvea (atención abierta) o mediante un mayor procesamiento de la información visual en las neuronas que representan regiones más periféricas del campo visual seleccionadas por la retina (atención encubierta) donde los ojos no se mueven y se producen sesgos en respuestas perceptivas y neuronales.

Se ha demostrado la vergencia ocular está relacionada con la atención encubierta y que durante la fijación de la mirada los estímulos visuales modulan el ángulo de vergencia ocular (Avo) en función de su capacidad para captar la atención, por lo que el movimiento de vergencia ocular podría representar un biomarcador de la atención visual evaluado mediante técnicas de rastreo ocular.

El objetivo de esta tesis es evaluar la validez diagnóstica de la prueba de la vergencia ocular (PVO) en el TDAH en niños de 7 a 17 años, así como evaluar si dicha prueba puede ser un indicador de gravedad y/o pronóstico de la enfermedad.

El primer estudio evalúa la validez de la PVO como prueba diagnóstica de TDAH en la población infantil. Los resultados muestran respuestas de vergencia mayores en participantes sanos frente a aquellos con TDAH y controles clínicos. La PVO permite clasificar a los TDAH frente a controles sanos con una precisión del 96,3%.

En el segundo estudio se evalúan los marcadores de vergencia ocular al año tras la intervención terapéutica. Los resultados muestran que los marcadores de vergencia no muestran cambios significativos que permitan inferir puedan ser marcadores pronósticos de la evolución de la enfermedad o de respuesta al tratamiento sin embargo se produjo una disminución en los errores de comisión, así como de los tiempos de reacción del marcador cuyos cambios nos permiten inferir una mejoría atribuible a la intervención terapéutica.

Estos resultados concluyen que, en combinación con una tarea de atención, las respuestas de vergencia ocular podrían usarse como un marcador objetivo para respaldar el diagnóstico clínico del TDAH en la población infantojuvenil, pero no para evaluar la eficacia al tratamiento.

# 1. INTRODUCCIÓN

---



# 1. INTRODUCCIÓN

La salud mental, es parte integral de la salud y el bienestar, tal y como recoge la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) y se define «como un estado de bienestar en el cual el individuo es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las tensiones normales de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera y es capaz de hacer una contribución a su comunidad».

La salud mental, como otros aspectos de la salud, puede verse afectada por una serie de factores socioeconómicos que tienen que abordarse mediante estrategias integrales de promoción, prevención, tratamiento y recuperación que impliquen a todos los colectivos implicados.

Hasta hace poco tiempo, se negaba que los niños sufrieran trastornos mentales, o se minimizaba su importancia. Actualmente se cuentan con suficientes evidencias que demuestran la existencia de relación y continuidad entre los trastornos mentales infantiles y los de la vida adulta. Es por ello, por lo que la exposición a las adversidades en edades tempranas es un factor de riesgo prevenible y tratable bien establecido en los trastornos mentales, considerando éstos, como el grupo de enfermedades que suponen un mayor coste directo y total para el sistema sanitario de los países occidentales, cuyo tratamiento supondría una mejoría en la morbilidad y mortalidad en los jóvenes de todo el mundo.

La Psiquiatría del Niño y el Adolescente es una rama de la Psiquiatría, relativamente reciente, y un campo de conocimiento con una progresiva demanda de atención médica por parte de niños y jóvenes.

Se estima que una quinta parte de los adolescentes menores de 18 años padece algún problema de desarrollo emocional o de conducta, y que uno de cada ocho tiene en la actualidad un trastorno mental. (2)

La especificidad de la atención a la Salud Mental, Infanto-Juvenil actualmente es reconocida por la O.M.S y por ello la intervención precoz en los trastornos mentales, previene de una mayor disfuncionalidad en la vida adulta que puede llegar a afectar a la educación y la carrera temprana profesional y es por ello que las consecuencias en la adultez pueden ser enormes si no se proveen intervenciones efectivas (3).

Las tasas de diagnóstico en la infancia han aumentado sustancialmente y un número creciente de niños y adolescentes, requieren intervenciones farmacológicas, psicoterapéuticas, educativas y una variedad de servicios especiales, por lo que los datos sobre la prevalencia de trastornos mentales en niños y los adolescentes son necesarios para generar estimaciones epidemiológicas y de carga precisas como, así como informar la asignación eficiente y adecuada de recursos de salud.

A pesar de que todavía existen países que no disponen de datos epidemiológicos que determinen la prevalencia de los trastornos mentales en la infancia y de no existir uniformidad en las metodologías estratégicas de muestreo y definiciones de casos entre encuestas originales, lo que ha limitado la comparabilidad de prevalencias en diferentes partes del mundo; diferentes revisiones estiman la prevalencia de los trastornos mentales en la infancia (5-17 años) entre 6,7%. (4) y 13% (2).

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes en la población infantojuvenil, con una prevalencia mundial estimada de alrededor del 5% (5) y durante años se ha considerado un trastorno de la infancia pero en los últimos años investigaciones han establecido que persiste en la edad adulta en una parte importante de los casos.

Aunque existe variabilidad en la estimación de la continuidad, debido a la heterogeneidad metodológica entre los estudios (6), esta persistencia de la enfermedad, es la que hace que se hayan de elaborar estrategias de intervención y diagnóstico temprano, que permitan disminuir los costes y el impacto de la enfermedad en la persona. En este sentido, Erskine y cols valoraron los DALYs ( años de vida potencialmente perdidos por discapacidad o disability-adjusted life year) asociados al TDAH, y lo estimaron como la 98 causa más alta de la carga global y por tanto, una mayor asociación a un deterioro funcional psicosocial y una calidad de vida subjetiva notablemente más reducida relacionada con la salud (4,7,8).

## **1.1. Introduccion histórica del TDAH**

Un análisis de la literatura (9) sugiere que los niños que presentan síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad han sido descritos durante los últimos 200 años, sin embargo, las caracterizaciones clínicas, los conceptos subyacentes y la nomenclatura de las disfunciones descritas han cambiado con el tiempo al igual que otros síndromes psiquiátricos.

El TDAH se ha visto reformulado y desarrollado durante los últimos 50 años, desde su primera descripción contemporánea en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (segunda edición; DSM-II) (10) como una reacción hipercinética en la infancia, hasta su inclusión actual en el DSM 5 (11) como un trastorno del Neurodesarrollo con criterios específicos para niños y adultos, un cambio reflejado en contraparte con la CIE-11 (12).

El primer ejemplo similar a lo que entendemos hoy en día por TDAH, está descrito por Sir Alexander Crichton, un médico escocés que en el año 1798, definió la inatención como «la incapacidad para atender con el necesario grado de constancia a ningún objeto o tarea» y «un cambio incesante de una impresión a otra». Sin embargo, sus descripciones no reflejan del todo el concepto actual de TDAH al no mencionar ningún síntoma de hiperactividad. Es posible que Crichton observara síntomas hiperactivos o impulsivos en sus pacientes pero no reconoció una correlación y decidió no especificarlos en este contexto. (13)

En 1844, el médico alemán Heinrich Hoffman creó una historia ilustrando la historia de «Phil el inquieto («Zappelphilipp») que hoy en día se ha convertido en alegoría para los niños con TDAH. La historia de Phil, ilustra un conflicto familiar durante la cena causado por el comportamiento inquieto del hijo y que culmina con su caída junto con la comida en la mesa, lo que podría interpretarse como un caso temprano de TDAH.

En su descripción hace alusión a la hiperactividad motora que se asemeja a la primera descripción de hiperactividad que refiere el DSM (11).

En una publicación del año 1902, George F. Still evidenciaba comportamientos de 43 menores con «defecto del control moral» en los que describía características como pasión; rencor – crueldad; celos; anarquía; deshonestidad; travesura desenfrenada – destructividad; desvergüenza inmodestia, inmoralidad sexual; y crueldad. La nota clave de estas cualidades es la gratificación propia, la gratificación inmediata de uno mismo sin tener en cuenta ni el bien de los demás ni el bien mayor y más remoto de uno mismo.

Sus descripciones describían características asociadas al TDAH como son, mayor representación en el género masculino, comorbilidad elevada con conductas antisociales y trastornos del estado de ánimo, historia familiar de trastornos por consumo de alcohol, conducta delictiva y depresión, predisposición familiar para el trastorno (probablemente de origen hereditario) y posibilidad de que el trastorno se originara a causa de una lesión cerebral adquirida (14).

Tredgold en el año 1908 describe clínica similar relacionado con daño cerebral.

Hans Pollnow en 1932 describió una reacción hipercinética en la infancia que habían descrito otros autores, pero el trastorno no se había diferenciado de otras enfermedades con síntomas similares, como los efectos residuales de la encefalitis letárgica. En sus casos, los autores no observaron síntomas corporales, trastornos del sueño o agitación nocturna, que eran específicos del trastorno de conducta postencefalítico.

En contraste con el impulso motor postencefalítico, la inquietud observada en los casos de Pollnow sólo podía observarse durante el día y así los principales síntomas de la «enfermedad hipercinética» descrita por Pollnow son muy similares al concepto actual de TDAH. (15)

La hipótesis que el daño cerebral podría provocar alteraciones en el comportamiento cobró fuerza en los años 60, sin embargo, había otras escuelas que negaban los síntomas y desafiaron el argumento que todo niño que presentara un comportamiento anormal tendría un daño cerebral mínimo, incluso si esto no pudiera demostrarse neurológicamente.

Laufer y cols en 1957, lo consideraron como un problema en el que había «niños que presentaban el trastorno de impulso hipercinético sin tener ninguno de los factores traumáticos o infecciosos etiológicos clásicos en sus antecedentes históricos. En su estudio, encontraron niños con trastorno de impulso hipercinético, independientemente de si su historial contiene o no, evidencia clara de cualquier agente que cause lesiones en el sistema nervioso central» (16). El Grupo de Estudio Internacional de Neurología Infantil de Oxford abogó por un cambio en la terminología reemplazando el término «daño cerebral mínimo» por "disfunción cerebral mínima» el cual se refería a niños con una inteligencia general cercana al promedio o superior con ciertas discapacidades de aprendizaje o de comportamiento que variaban de leves a graves y que estaban asociadas con desviaciones de la función del sistema nervioso central. Estas desviaciones, pueden manifestarse por diversas combinaciones de alteraciones en la percepción, la conceptualización, el lenguaje, la memoria y el control de la atención, el impulso o la función motora.

En 1968 se reconoció que la hiperactividad es «un síndrome conductual que podría surgir de una patología orgánica, pero también podría ocurrir en su ausencia» y se incorporó una definición del concepto de hiperactividad en la nomenclatura diagnóstica oficial, es decir, la segunda edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-II) formulada por Chess, con la descripción de «Reacción

hipercinética de la infancia» y se define con dos oraciones: «El trastorno se caracteriza por hiperactividad, inquietud, distracción y poca capacidad de atención, especialmente en niños pequeño y el comportamiento suele disminuir en la adolescencia» (17).

En la década de 1970, el enfoque predominante en la hiperactividad se desplazó hacia un énfasis en el déficit de atención en los niños afectados y la Asociación Canadiense de Psicología, en 1972 argumentó que las deficiencias en la atención sostenida y el control de los impulsos eran características más significativas del trastorno que la hiperactividad. (18)

En el año 1987 el DSM III sitúa la hiperactividad como uno de los síntomas centrales y se fija el nombre de «trastorno por déficit de atención con hiperactividad».

Después de cambios sucesivos en las diferentes versiones de este manual, no es hasta 1994, con la publicación del DSM-IV, que se introduce el término «trastorno por déficit de atención e hiperactividad», y se definen los tres subtipos de TDAH que se mantiene en la actualidad: combinado, inatente e hiperactivo-impulsivo.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5), publicado en 2013, (11) introdujo varios cambios significativos en relación con los criterios de la Revisión del Texto de la Cuarta Edición del DSM (DSM-IV-TR). Primero, el umbral en el número de síntomas (criterio A) necesarios para el diagnóstico en adolescentes mayores y adultos se redujo de 6 a 5.

Este cambio está en consonancia con la noción de que, a pesar de una reducción en el número de síntomas a lo largo del desarrollo, los adultos con TDAH en la infancia aún pueden presentar deficiencia. La edad de inicio requerida se incrementó de «antes de los 7» a «antes de los 12».

El propósito de estos cambios fue bien intencionado y diseñado para facilitar el proceso de diagnóstico en adultos, quienes a menudo tienen problemas para determinar la edad exacta de inicio, especialmente si es temprano en el desarrollo. Otro cambio fundamental en el DSM-5 es la eliminación del veto en torno al diagnóstico dual de TDAH y trastornos del espectro autista (TEA) que estuvo presente en ediciones anteriores del DSM y finalmente, los (sub)tipos de TDAH definidos en el DSM-IV-(TR) fueron reemplazados por la noción de diferentes presentaciones. Esto reconoce la inestabilidad en la manifestación fenotípica de los síntomas de inatención o hiperactividad/impulsividad a lo largo del tiempo, en contraste con la noción más estática de un subtipo.

## **1.2. Epidemiología y estudios epidemiológicos del TDAH en la infancia y adolescencia**

Los primeros estudios epidemiológicos en el TDAH se iniciaron en los años 70 y 80 los cuales proporcionaron una amplia gama de estimaciones de prevalencia que, cuando se interpretaron en el contexto del rápido aumento del número de niños tratados con medicamentos, generaron preocupaciones sociales sobre diagnósticos inconsistentes y excesivos creando disputas en la validez de los diagnósticos.

Los estudios epidemiológicos evidencian que existe una variabilidad de prevalencia entre ellos, entre las sociedades y países evaluados con mayor prevalencia en Estados Unidos y un incremento a lo largo de los años (19).

En 2007 Polansky y cols, completaron el primer metaanálisis de la prevalencia del TDAH en niños y adolescentes con la inclusión de 102 estudios incluidos desde 1978 hasta 2005 (20) con 171.756 sujetos y concluyeron que la variabilidad entre los resultados de los diferentes estudios dependía de los criterios de diagnóstico, de la fuente de información, del requisito de deterioro para el diagnóstico y el origen geográfico de los estudios teniendo un impacto significativo en la tasa combinada de TDAH que se estimó del 5,29 %. (Tabla 1.1.)

En este estudio se identificó además que la ubicación se asociaba con la heterogeneidad en los resultados sólo cuando las estimaciones de África y Oriente Medio se compararon con las estimaciones de América del Norte. Las estimaciones de Europa, Oceanía, América del Sur y Asia no difieren de las estimaciones de América del Norte.

Si bien las estimaciones de prevalencia varían según la ubicación geográfica, observándose la prevalencia más alta en América del Norte,(19) seguida de Europa, los metaanálisis sugieren que gran parte de esta variabilidad se debe a las diferencias en las características de los estudios, las herramientas de evaluación, los criterios de diagnóstico y la disponibilidad de los servicios. (2,5) (Tabla 1.2)

Otra de las hipótesis surgidas en cuanto a la variabilidad en la prevalencia en los diagnósticos es si esta podría ser debida al efecto de ampliar los criterios de diagnóstico con ediciones más recientes del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (11), pero los diferentes estudios muestran que a pesar de esta hipótesis inicial no existe evidencia del incremento del TDAH en las últimas décadas. (5)

Además de la edad otros factores como el sexo y el estatus socioeconómico son importantes en la estimación de la prevalencia del TDAH en la población, mostrando mayor afectación del sexo masculino con una ratio 4/1 en muestras clínicas y 2.4/1 en muestras poblacionales.

Los diferentes estudios en diferentes grupos étnicos y países no mostraron cambios significativos en las prevalencias cuando se comparan con los estudios poblaciones en muestras americanas. (2,6,21–25)

**Tabla 1.1.** Estudios de prevalencia del TDAH en la infancia y adolescencia

AUTOR	AÑO	TIPO	EDAD	PREVALENCIA	TAMAÑO	CRITERIOS
<b>Danielson ML (21)</b>	2018	Transversal poblacional	2-17	8,4%	45736	DSM-V
<b>Mohammadi MR (26)</b>	2021	Transversal poblacional	6-18	4%	30 532	K-SADS
<b>Thomas et al (27)</b>	2015	Metaanálisis	< 18	7,2%	1 023 071	DSM III-DSM IV
<b>Willcutt EG (22)</b>	2012	Metaanálisis	<18	5,9-7,1%	163 688	DSM-IV
<b>Chung W (28)</b>	2007-2017	Estudio Cohortes	5-18	2,96%-3,74%	867 453	DSM-IV DSMV
<b>SalarI et al (23)</b>	2023	Metaanálisis	3-18	5,6%-7,8%	96,907	DSM -IV DSM-V

**Tabla 1.2.** Estudios de prevalencias por países del TDAH en la infancia y adolescencia

AUTOR	AÑO	PAIS	TIPO	EDAD	PREVALENCIA	TAMAÑO
<b>Hakim Shoostari M et al (29)</b>	2021	Iran	Revisión sistemática	6–18	3,7 %-17,3 %	33,621
<b>Wang T et al (30)</b>	2016	China	Revisión sistemática	6 - 18	6,26%	275,502
<b>Shen et al (31)</b>	2018	China	Estudio Transversal	12-16	3,5 %	5,693
<b>Liu A et al (32)</b>	2018	China	Metaanálisis	10-16	6,3 %	642,266
<b>Ercan et al (33)</b>	2021	Turquía	Poblacional Transversal	8 -10	12,4%	5,842

**Tabla 1.2.** Estudios de prevalencias por países del TDAH en la infancia y adolescencia.  
Continuación

AUTOR	AÑO	PAIS	TIPO	EDAD	PREVALENCIA	TAMAÑO
<b>Zorlu et al (34)</b>	2020	Turquía	Poblacional Transversal	6-14	8%	1,508
<b>Reale et al (35)</b>	2018	Italia	Metaanálisis	5 -17	5,9%	67,838
<b>Seo Jc et al (36)</b>	2008- 2018	Korea	Estudio Cohortes	5-18	5,3%-7,8%	819,133
<b>Kwak et al (37)</b>	2015	Korea	Poblacional Transversal	7-12	7,6%	2,172
<b>Kim MJ (38)</b>	2017	Korea	Poblacional	7-12	8,5%	38,365
<b>Catala-Lopez et al (39)</b>	2012	España	Revisión Sistemática.	5-18	6,8%	13,026
<b>Skounti et al (40)</b>	2010	Grecia	Poblacional Transversal	6-12	6%	603
<b>Alghamdi WA (41)</b>	2022	Arabia Saudi	Poblacional Transversal	5-18	6,5%	2,059
<b>Mulu GB et al (42)</b>	2020	Etiopia	Poblacional Transversal	6-17	13%	365
<b>Huang et al (43)</b>	2000- 2007	Taiwan	Poblacional Transversal	8-18	4,07%-3,31%	228,029
<b>Knof et al (44)</b>	2003- 2006	Alemania	Poblacional Transversal	0-17	3,1%-3,7%	17,450
<b>Umar Mu et al (45)</b>	2018	Nigeria	Poblacional Transversal	12-17	8,8%	487
<b>Hamidzadeh A et al (46)</b>	2021	Iran	Estudio Transversal	6-12	4,4%	779
<b>Lecendreux M (47)</b>	2011	Francia	Poblacional Transversal	6-12	3,5%-5,6%	1,012

### 1.3. Etiología del TDAH

Las asociaciones entre los aspectos del entorno y la aparición del TDAH han alcanzado un nivel muy alto de apoyo probatorio. Algunos tienen una fuerte evidencia de un papel causal, como el consumo de ácido valproico en el embarazo, pero, para la mayoría,

sigue existiendo la posibilidad de que estas asociaciones se deban a efectos genéticos y ambientales correlacionados. Por esta razón, nos referimos a las características de los entornos prenatales y posnatales que aumentan el riesgo de TDAH como correlatos, en lugar de causas. (48) En los últimos años la aparición del concepto epigenética, contribuye de forma notable a la explicación de la interacción gen-ambiente, mediante el silenciamiento de genes, con la particularidad que estos cambios pueden transmitirse en generaciones.

### **1.3.1. Factores Genéticos asociados al TDAH:**

El TDAH está influenciado tanto por factores genéticos estables como por aquellos que surgen en diferentes etapas de desarrollo desde la niñez hasta la edad adulta, por lo tanto, los genes contribuyen a la aparición, persistencia y remisión del TDAH, presumiblemente a través de déficits neurobiológicos estables, así como de procesos compensatorios o de maduración influyen en el desarrollo. La falta de atención y la hiperactividad o impulsividad que caracterizan el TDAH son dominios separados de la psicopatología, con una correlación genética de alrededor de 0,6, lo que refleja una superposición genética sustancial pero también influencias genéticas que son específicas del dominio. Los factores genéticos compartidos también explican la coexistencia del TDAH con la desregulación emocional, una fuente independiente de deterioro en el TDAH. (49,50)

Estudios en gemelos confirman el carácter altamente heredable del TDAH y así lo demuestran los trabajos realizados, donde además se constata que los genes explican el 60-76 % de la varianza, siendo el componente genético más significativo para síntomas inatentos que de hiperactividad. (51-53)

Si los estudios con gemelos permiten estudiar mejor la predisposición genética con respecto a los trabajos familiares, los de adopción han permitido observar cómo los factores ambientales tienen un menor peso respecto a la carga genética. Los resultados han sido congruentes con los anteriores estudios, observándose una alta implicación de los factores genéticos. La frecuencia del TDAH es mayor en los familiares biológicos de los sujetos con TDAH que en los familiares adoptivos. (54,55)

La búsqueda de variantes genéticas que intervengan en la etiología del TDAH es una de las líneas de investigación que más se han desarrollado en los últimos años. Se sabe que el TDAH no es consecuencia de la alteración de un solo gen, sino que es un trastorno

poligénico. Las variantes genéticas consisten en polimorfismos de un nucleótido (SNP), variaciones de número de copias (CNV), variaciones en el número de tándems que se repiten (VNTR) y polimorfismos de microsatélites (MSP).

Desde la publicación en el año 1995 del primer estudio de asociación con genes candidatos en TDAH, se han publicado múltiples estudios que han constatado que el TDAH se asocia de forma significativa a alteraciones de genes que codifican receptores catecolaminérgicos, como los receptores dopaminérgicos D1, D2 (DRD4), D5 (DRD5); transportadores dopaminérgicos (DAT, slc6a3), receptores noradrenérgicos, receptores alfa-2-adrenérgicos y la enzima dopamina-beta-hidroxilasa (DBH), una enzima que es necesaria para la síntesis de noradrenalina, el gen de la enzima monoamino-oxidasa (MAO) y con genes serotoninérgicos como el transportador de serotonina (5-HTT, SLC6A4) y el receptor de serotonina B1 (48,52,56,56–59).

**Tabla 1.3.** Genes Implicados en TDAH

<b>GENES IMPLICADOS EN TDAH</b>
Gen que codifica a los receptores de dopamina DRD4 en cromosoma 11
Gen que codifica a los transportadores de dopamina DAT1 en el cromosoma 5
Gen que codifica a los receptores de la dopamina D2
Gen que codifica a la dopamina betahidroxilasa
Gen que codifica a los receptores alfa 2 a y c
Gen que codifica a los receptores de nicotina y acetilcolina CHRNA7

En los últimos años se ha producido un incremento en los descubrimientos genómicos de las enfermedades no mendelianas, replicados en estudios de asociación de genoma completo (GWA). Los estudios de GWA se basan en la hipótesis de «enfermedad común, variante común», que sugiere que las influencias genéticas en muchas enfermedades comunes serán atribuibles, al menos en parte, a un número limitado de variantes alélicas presentes en más del 1 % al 5 % de la población.

Estos estudios han estudiado tecnologías de genotipado de alto rendimiento para analizar cientos de miles de la forma más común de variante genética, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), y relacionar estas variantes con enfermedades o rasgos relacionados con la salud. Esto ha permitido evidenciar genes de los que antes no se sospechaba que tuvieran un papel en la enfermedad estudiada, y algunos en regiones genómicas que no contienen genes conocidos.

Los GWAS suelen notificar bloques de SNP correlacionados con una asociación estadísticamente significativa con el rasgo de interés, conocidos como loci de riesgo genómico. Los resultados pueden utilizarse para predecir el riesgo de un individuo de enfermedades físicas y mentales en función de su perfil genético. De hecho, un estudio reciente demostró la predicción del riesgo genómico, usando el PRS (Polygenic risk score), el cual define un valor individual, estimado por el riesgo genético a un fenotipo y que es calculado como la suma de genotipos de todo el genoma, ponderados por las estimaciones correlativas del tamaño del efecto del genotipo, derivadas de los datos estadísticos resumidos del GWAS.

Los PRS, podrían identificar el riesgo de la enfermedad, así como estrategias de predicción del riesgo monogénico basadas en mutaciones raras y altamente penetrantes. La utilización de este riesgo pronto podría ser utilizado en la práctica como herramienta de estratificación y como biomarcador de base genética. (60–63)

El primer metaanálisis GWA llevado fue publicado en 2018 (59) con una muestra de 20,183 individuos con TDAH y 35,191 controles de 12 cohortes diferentes. Se encontró que, en 304 variantes genéticas, en 12 loci superaron el umbral de significación en todo el genoma. Las PRS calculadas fueron sistemáticamente más altas en el TDAH en comparación con los controles, mostrando deciles crecientes de PRS y una mayor odds ratio (OR) para el TDAH. Se encontraron 43 fenotipos con un solapamiento genético significativo relacionado con resultados tanto físicos como psíquicos a lo largo de la vida (académico, mortalidad, insomnio, habito tabáquicos, índice de masa corporal, obesidad).

Además, se observó enriquecimiento significativo de la heredabilidad para las variantes localizadas en elementos reguladores específicos de maduración del sistema nervioso central (cromosoma 7, *Foxp2*) relacionado con los procesos de aprendizaje y lenguaje común en TDAH.

Estos resultados han sido más tarde replicados por otro metaanálisis del mismo autor (64) donde se identificaron 27 loci significativos, destacando 76 genes expresados particularmente en el desarrollo temprano del cerebro, y que se asociaron a varios subtipos neuronales específicos del cerebro y a las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Este último metaanálisis, estimó que el 84-98% de las variantes que influyen en el TDAH se comparten con otros trastornos psiquiátricos (Depresión mayor, esquizofrenia, trastornos de espectro del autismo) y que, además, el riesgo de TDAH por variantes comunes se

asoció con un deterioro de la cognición compleja, como el razonamiento verbal y una serie de funciones ejecutivas, incluidas la atención.

Los estudios GWA han proporcionado la primera evidencia de un trasfondo genético común entre el TDAH y la esperanza de vida, ante la asociación de 19 locis independientes con el TDAH y la esperanza de vida de los padres, con la mayoría de los alelos que aumentaron el riesgo de TDAH y se asociaron con una esperanza de vida más corta. (65)

### **1.3.2. Factores ambientales asociados al TDAH:**

Los factores de ambientales cada vez se conocen mejor y estos interactúan sobre factores de vulnerabilidad genética, como ciertos polimorfismos y contribuyen bien a que se desarrolle el trastorno o que una vez que se ponga en marcha empeore el pronóstico, pero no se ha demostrado que por sí solos los factores ambientales desarrollen el trastorno.

Entre los factores de riesgo ambientales que se han asociado con el TDAH incluyen factores prenatales y perinatales, como el consumo de alcohol, bajo peso al nacer, parto prematuro y exposición a toxinas ambientales, como pesticidas organofosforados, bifenilos policlorados, zinc y plomo. Un metaanálisis calculó que el consumo de nicotina durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo (OR: 2,39) de que el hijo manifieste un TDAH (66). Un estudio de cohortes de 64,322 mujeres embarazadas, ha relacionado el consumo de paracetamol, que durante años se ha recomendado como tratamiento para el dolor y la fiebre en el embarazo, con un incremento del riesgo en que los niños de esa exposición sean diagnosticados de TDAH (HR:1,37), reciban un tratamiento para el TDAH (HR:1.29) y tengan comportamientos TDAH a los 7 años (RR:1.13), siendo estas asociaciones más fuertes si su uso se extendió más de un trimestre (67,68).

La exposición a otros fármacos como el valproico, que atraviesa la barrera placentaria, se han relacionado con un retraso en el neurodesarrollo, disminución de la densidad y anomalías morfológicas de las espinas dendríticas que serían indicativas de hipofunción en el córtex prefrontal. Estos hallazgos son comunes a varios trastornos del neurodesarrollo, como los Trastornos del espectro del autismo y TDAH. Un estudio de cohortes 913 302 sujetos de los que 580 habían sido expuestos al ácido valproico mostraron un incremento en el riesgo de 48% (HR: 1,48) frente a los menores no expuestos. (69,70)

La adversidad psicosocial y acontecimientos vitales estresantes durante los tres primeros años de vida aumentan por otro lado el riesgo de desarrollar TDAH en la infancia. En un estudio de revisión de 42 trabajos se observó una correlación entre el

nivel socioeconómico de la familia y el riesgo de TDAH, de modo que cuando el menor vive en ambiente desfavorecido con ausencia de pautas, discrepancias entre padres y conflictividad familiar y patología mental en la familia, aumenta el riesgo 1,85-2,21(71).

### **1.3.3. Fisiopatología (72,73)**

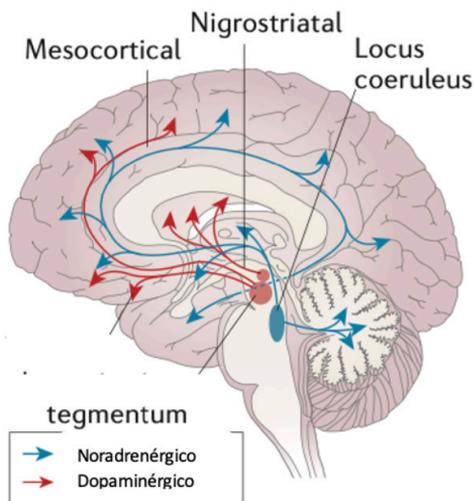
#### **Estructuras, circuitos cerebrales y factores neuroquímicos**

Varias regiones del cerebro y vías neurales han sido implicadas en el TDAH.

El estudio de la naturaleza de TDAH y de las diferencias estructurales del cerebro ha contribuido a un mejor aprendizaje del trastorno en la población. El mayor conjunto de datos hasta la fecha en el estudio del TDAH mantiene la teoría del retraso en la maduración cerebral las estructuras subcorticales. Este metaanálisis en el que se incluyeron 1713 participantes con TDAH y 1529 controles, evidenció que los controles mostraban volúmenes significativamente menores para el núcleo accumbens (relacionado con el procesamiento de la recompensa), la amígdala (relacionada con dificultades en la regulación de las emociones), el caudado, el hipocampo, el putamen así como una disminución del volumen intracraneal, siendo estas diferencias de volumen mayores para niños frente a adultos.

Las diferencias cerebrales encontradas, no están causadas por trastornos comórbidos, efectos de la medicación o gravedad de los síntomas del TDAH, sino que están relacionadas exclusivamente con el diagnóstico de TDAH. El efecto del tratamiento no mostró cambios en los volúmenes de las estructuras afectadas. (74,75)

Los circuitos de neurotransmisores en el cerebro están involucrados en el TDAH son:



**Figura 1.1.** Circuitos involucrados en TDAH

Tomado de Faraone y cols. 2015

**El sistema dopaminérgico:** (Figura 1.1)

Juega un papel importante en la planificación y el inicio de las respuestas motoras, la activación, el cambio, la reacción a la novedad y el procesamiento de la recompensa.

Los lóbulos frontales y el núcleo estriado son ricos en dopamina. Cuando en los circuitos dopaminérgicos existe una alteración se produce la sintomatología TDAH.

La vía mesocortical afecta a la capacidad de concentración, organización, planificación y aprendizaje

La vía estriado ventral alerta la vía del refuerzo y persistencia en la ejecución de la actividad.

La vía nigroestriada altera el control de los impulsos dando lugar a la hiperactividad.

**El sistema noradrenérgico:**

Influye en la modulación de la excitación, la relación señal-ruido en áreas corticales, los procesos cognitivos dependientes del estado y la preparación cognitiva de estímulos urgentes. La noradrelina desempeña una función en la concentración, esfuerzo,

persistencia en tarea y también componente emocional, memoria próxima y remota, así como ejecución de la acción.

De todo lo explicado anteriormente, no cabe duda de que los circuitos cortico-estriado, cerebelosos intervienen en la fisiopatología del trastorno, por lo que se han expuesto varios modelos y circuitos neurocognitivos para explicar el TDAH. (76–79)

- El primer circuito comprende: corteza prefrontal, caudado, cíngulo, cerebelo y áreas motoras suplementarias y regula la motivación y actividad motriz.
- El segundo circuito incluye cerebelo, corteza de cíngulo, corteza prefrontal dorsolateral, tálamo y lóbulo parietal inferior. Sería la base de la atención, concentración memoria de trabajo, planificación y resolución de problemas.
- El tercer circuito abarca el vermis cerebeloso, la corteza anterior del cíngulo, la corteza frontoorbitaria y núcleo accumbens y regula el control emocional de impulsos, explicando la falta de inhibición como síntoma del TDAH
- El cuarto circuito, abarca vermis, corteza anterior del cíngulo, corteza frontoorbitaria y núcleo accumbens y la amígdala, encargándose de la regulación del control de la emoción. Este circuito funciona de manera «Top-Down» regulando el impacto de las emociones y la motivación en comportamiento y por otro lado «Bottom-up» regulando el impacto de la emoción y la motivación en las funciones ejecutivas.

#### **1.4. Manifestaciones clínicas del tdah en la infancia**

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad es un trastorno del neurodesarrollo que suele diagnosticarse en la infancia. Se caracteriza por síntomas de falta de atención, impulsividad, hiperactividad y olvidos, lo que conduce a un deterioro funcional en múltiples entornos (académico, social y familiar).

A pesar de la alta variabilidad del trastorno en función del sexo, la edad y otras circunstancias, los criterios clínicos desarrollados por el DSM-5 centrados en la presencia de síntomas predominantes de inatención, de hiperactividad e impulsividad o de ambos han mostrado consistencia interna en numerosos estudios y metaanálisis.

Las diferentes guías de Práctica Clínica recomiendan una evaluación del TDAH en todos los niños de 6 a 12 años que presenten falta de atención, hiperactividad, impulsividad, bajo rendimiento académico o problemas de comportamiento. Esta

evaluación requiere de una exploración clínica integral que incluya un historial detallado del paciente, una entrevista y observación clínica y un examen físico completo. Las entrevistas estructuradas con los padres y una lista de verificación de síntomas además son herramientas útiles en este sentido en la evaluación del síntomas (73,80–83).

El diagnóstico de TDAH se establece demostrando que un paciente cumple con los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5.<sup>a</sup> edición (DSM-5; ). (11)

La última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnóstico and Statistical Manual of Mental Disorders), el DSM-5 vio por primera vez la luz, en mayo de 2013 en el Congreso Anual de la APA (Asociación Americana de Psiquiatría) en San Francisco, (USA).

La versión traducida al castellano se editó en el año 2014 por la Editorial Médica Panamericana. Esta última revisión del manual incluye cambios significativos cualitativos y cuantitativos con respecto a la última versión de 1994 (DSM-IV) y la revisión de ésta en 2000 (DSM-IV-TR).

Con respecto al Trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) los cambios que han quedado oficialmente registrados han sido los siguientes:

- Desaparece el capítulo específico de «trastornos del niño y del adolescente», ya que se considera que la patología psiquiátrica tiene una continuidad desde la infancia a la edad adulta.
- En el DSM-5 se contempla el diagnóstico de TDAH en adultos incluyendo entre los criterios diagnósticos indicaciones específicas para edades adultas.
- Se retrasa la edad de aparición para el diagnóstico de TDAH (ahora los síntomas deben aparecer antes de los 12 años, en vez de antes de los 7 años),
- Para cumplir con los criterios del DSM-5, es necesario que los pacientes demuestren al menos 6 síntomas de falta de atención, hiperactividad o ambos.

Con base en qué categoría de síntomas cumple con el umbral de diagnóstico, a los pacientes se les diagnostica 1 de 3 formas de TDAH: predominantemente inatento, predominantemente hiperactivo o combinado. También es necesario demostrar que los síntomas están causando un deterioro funcional. Los síntomas del TDAH deben haber estado presentes por primera vez antes de los 12 años y deben estar presentes en 2 o

más entornos. Este último criterio puede ser difícil de cumplir en preescolares y podría retrasar el diagnóstico formal.

Los metaanálisis indican que el déficit de atención, está más fuertemente asociado a un peor rendimiento académico, baja autoestima, mayor desempleo y un peor funcionamiento adaptativo. Los síntomas hiperactivos-impulsivos están asociados con un mayor rechazo social, mayor agresividad, mayor imprudencia en la conducción y mayor número de lesiones por accidentes. Las características de los trastornos comórbidos también difieren entre las distintas presentaciones de TDAH. (22)(84)

El criterio A hace referencia a los síntomas nucleares del trastorno tanto en relación con la inatención como a la hiperactividad, requiriendo un mínimo de 6 de los 9 descritos en cada una de las categorías de manera persistente en los últimos meses. (Figura 1.2.)

La inatención se caracteriza por una capacidad reducida para centrar la atención y una velocidad reducida del procesamiento cognitivo y la respuesta. (85)

Los niños con el subtipo de falta de atención a menudo se describen como que parecen estar soñando despiertos o «fuera de lugar» Las quejas típicas que se presentan se centran en problemas cognitivos y/o académicos y no suelen ser evidentes hasta que el niño tiene 8-9 años destacando más esta sintomatología entre el sexo femenino donde los problemas emocionales son más frecuentes (86), y entre los problemas que aparecen en relación a la falta de atención se incluyen :

- Falta de atención a los detalles, errores por descuido
- Dificultad para mantener la atención en el juego, en el juego o en las actividades familiares
- Parece no escuchar, incluso cuando se le dirige directamente
- No cumple con lo pactados y con las obligaciones.
- Dificultades para organizarse en sus tareas y actividades.
- Evitan tareas con esfuerzo mental sostenido.
- Pierde objetos requeridos para actividades o tareas
- Se distrae con estímulos irrelevantes.
- Olvidos en actividades rutinarias.

Los síntomas de inatención impactan negativamente en los procesos de aprendizaje, persistiendo a lo largo de la vida, pudiendo provocar tanto dificultades académicas como laborales. (87) (88)

La hiperactividad se manifiesta por un exceso de movimiento, actividad motriz y/o cognitiva, en situaciones en que resulta inadecuado hacerlo. Estos niños muestran:

- Inquietud excesiva (p. ej., golpeando las manos o los pies)
- Dificultad para permanecer sentado cuando se requiere estar sentado ( en la escuela, el trabajo, etc.)
- Sentimientos de inquietud
- Dificultad para jugar tranquilamente
- Difícil de seguir, parece estar siempre «en movimiento»

La impulsividad, se manifiesta como impaciencia, dificultad para aplazar respuestas y para esperar el turno, interrumpiendo con frecuencia a los demás.

A menudo los niños dan respuestas precipitadas antes de que se hayan completado las preguntas, dejándose llevar por la respuesta.

En la edad escolar, interrumpen constantemente a los otros y tienen dificultades para esperar su turno. La impulsividad en la adolescencia conlleva un mayor conflicto con los adultos y una tendencia a tener más conductas de riesgo (abuso de tóxicos, actividad sexual precoz y accidentes de tráfico). (72)(80)(88)

La regulación e impulsividad emocional definidas como la capacidad de un individuo para modificar un estado emocional y promover comportamientos adaptativos, orientados a objetivos que abarcan los procesos que permiten al individuo, seleccionar, prestar atención y evaluar estímulos con flexibilidad, constituyen otros de los síntomas que acompañan a la sintomatología nuclear del TDAH. (89)

La investigación ha fortalecido la asociación entre el TDAH y los problemas relacionados con las emociones. Del 40 al 50% de los niños con TDAH tienen deficiencias significativas que se derivan de la ira, la irritabilidad u otras manifestaciones de susceptibilidad a la ira y baja tolerancia a la angustia.

Los niños con TDAH y síntomas emocionales tienen más probabilidades de tener síntomas hiperactivos e impulsivos que continúen hasta la edad adulta, así como una menor probabilidad de que el TDAH remita una calidad de vida significativamente menor, una adaptación social significativamente peor y un estado civil reducido en comparación con las personas con TDAH y sin síntomas emocionales. (79,90,91)

Para considerar válido el diagnóstico del TDAH, los síntomas nucleares han de afectar al funcionamiento tanto en el ámbito académico, social y ocupacional, evidenciándose en estudios longitudinales afectación en la funcionalidad y aparición de comorbilidades.

Resultados del Estudio MTA (92) de una muestra de 576 pacientes evaluados a los 16 años del diagnóstico evidenciaron menor nivel de logros educativos, menor rendimiento laboral (menor duración, mayor número de despidos y renuncias), mayores contactos con la policía, mayor abuso de sustancias y precocidad en las relaciones sexuales.

<b>CRITERIOS DSM –5</b>
<p><b>A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad</b> que interfiere con el funcionamiento o desarrollo que se caracteriza por (1) y/o (2)</p> <p><b>Inatención: Seis (o más)</b> de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales: Para <b>adolescentes mayores</b> y <b>adultos</b> (a partir de 17 años de edad), se requiere un <b>mínimo de 5 síntomas</b>.</p> <p>a. con frecuencia falla en prestar la debida atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (por ejemplo, se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión).</p> <p>b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (por ejemplo, tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o lectura prolongada).</p> <p>c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente (por ejemplo, parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente).</p> <p>d. Con frecuencia no sigue las INSTRUCCIONES y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (por ejemplo, inicia tareas pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad).</p> <p>e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (por ejemplo, dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos).</p> <p>f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en INICIAR tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (por ejemplo tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos).</p> <p>g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (por ejemplo, materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles de trabajo, gafas, móvil).</p> <p>h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados).</p> <p>i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (por ejemplo, hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas).</p>
<p><b>2. Hiperactividad Seis (o más)</b> de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales: Para <b>adolescentes mayores</b> y <b>adultos</b> (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de 5 síntomas.</p> <p>a. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento.</p> <p>b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar).</p> <p>c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (Nota: en adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.).</p> <p>d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas</p> <p>e. Con frecuencia está 'ocupado', actuando como si 'lo impulsara un motor' (por ejemplo, es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto DURANTE un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).</p> <p>f. Con frecuencia habla excesivamente.</p> <p><b>Impulsividad</b></p> <p>g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (por ejemplo, termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación)</p> <p>h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (por ejemplo, mientras espera una cola).</p> <p>i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (por ejemplo, se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros).</p>
<p><b>B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos</b> estaban presentes antes de los 12 años.</p>
<p><b>C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos</b> están presentes en dos o más contextos (por ejemplo, en casa, en el colegio o el trabajo; con los amigos o familiares; en otras actividades).</p>
<p><b>D. Existen pruebas claras de que los síntomas</b> interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.</p>
<p><b>E. Los síntomas</b> no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).</p>
<p>En función de los resultados se podrán <b>clasificar</b> las siguientes presentaciones:</p> <p><b>Presentación combinada:</b> Si se cumplen el Criterio A1 (inatención) y el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) DURANTE los últimos 6 meses.</p> <p><b>Presentación predominante con falta de atención:</b> Si se cumple el Criterio A1 <u>pero</u> no se cumple el criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.</p> <p><b>Presentación predominante hiperactiva/impulsiva:</b> Si se cumple el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) y no se cumple el Criterio A1 (inatención) durante los últimos 6 meses.</p>

Figura 1.2. Criterios DSM- 5 TDAH

La entrada en vigencia de la nueva Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11), (93) presenta al TDAH (6 A05) como un Trastorno del Neurodesarrollo como elevadas similitudes al DSM-5 y se caracteriza por la persistencia durante a menos 6 meses de un patrón de conducta caracterizado por :

- Inatención
- Hiperactividad
- Fuera de los límites de variación esperados para la edad y edad de desarrollo.
- Varía de acuerdo con la edad y severidad del trastorno

Todos los síntomas han de haber aparecido antes de los 12 años, dejando espacio a la manifestación más tardía y las manifestaciones han de estar presentes en diversos ambientes. (Figura 1.3)

<p><b>CRITERIOS CIE-11 ( Adaptado de <i>Clasificación Internacional de Enfermedades, Undécima Revisión (ICD-11), Organización Mundial de la Salud, 2019.</i></b></p>
<p><b>CARACTERÍSTICAS ESENCIALES</b></p> <p>Patrón persistente de síntomas de falta de atención o una combinación de síntomas de hiperactividad e impulsividad .</p> <p>Los síntomas comienzan antes de los 12 años y son: Fuera de los límites esperados para la edad y el nivel de desarrollo intelectual Persistente (≥6 meses) y lo suficientemente grave como para tener un efecto negativo en el funcionamiento académico, laboral o social Evidente en múltiples situaciones o entornos (p. ej., el hogar, la escuela, el trabajo, con amigos o familiares), pero puede variar según la estructura y las demandas del entorno.</p> <p>Los síntomas no son: Debido a los efectos de una sustancia (p. ej., cocaína) o medicamento (p. ej., broncodilatadores, medicamentos de reemplazo de la tiroides) en el SNC, incluidos los efectos de abstinencia . Debido a una enfermedad del sistema nervioso. Se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno relacionado con la ansiedad o el miedo, trastorno neurocognitivo como el delirio)</p>
<p><b>Síntomas de falta de atención (requiere varios síntomas de los siguientes grupos)</b></p> <p>Dificultad para mantener la atención en tareas que no proporcionan un alto nivel de estimulación o recompensa o que requieren un esfuerzo mental sostenido Falta de atención al detalle Cometer errores por descuido en las tareas escolares o laborales No completar tareas Se distrae fácilmente con estímulos o pensamientos no relacionados con la tarea en cuestión. A menudo no parece escuchar cuando se le habla directamente. Frecuentemente parece estar soñando despierto o tener la mente en otra parte . Pierde cosas Es olvidadizo en las actividades diarias. Tiene dificultad para recordar completar las próximas tareas o actividades diarias Dificultad para planificar, administrar y organizar el trabajo escolar, las tareas y otras actividades</p>
<p><b>Síntomas de hiperactividad/impulsividad (requiere varios síntomas de los siguientes grupos)</b></p> <p>Actividad motora excesiva. Abandona el asiento cuando se espera que se quede quieto A menudo corre alrededor Tiene dificultad para sentarse quieto sin moverse (niños más pequeños) Sentimientos de inquietud física, sensación de incomodidad al estar quieto o sentado (adolescentes y adultos) Dificultad para participar en actividades en silencio Habla demasiado Comentarios inadecuados Dificultad para esperar su turno en conversaciones Interrumpe o se entromete en conversaciones o juegos . Tendencia a actuar en respuesta a estímulos inmediatos sin deliberación o consideración de riesgos o consecuencias</p> <p><b>Los síntomas del TDAH pueden variar con la edad cronológica y la gravedad del TDAH.</b></p>

Figura 1.3. Criterios CIE-11 TDAH

## 1.5. Evaluación clínica del TDAH en la infancia

Las diferentes guías clínicas hasta el momento consideran que el diagnóstico del TDAH es exclusivamente clínico, y debe estar sustentado en la presencia de los síntomas característicos del trastorno, respaldado por una clara repercusión funcional en los ámbitos personal, familiar, académico y/o social, y tras haber excluido otros trastornos o problemas que puedan estar justificando la sintomatología observada y ser diagnosticado por un clínico, tras haber entrevistado a los cuidadores para documentar los criterios del trastorno. (80–82,84–86)

El diagnóstico debe hacerse basándose en la información obtenida a través de la entrevista clínica del niño o del adolescente y de los padres, que siguen «Gold estándar» y que tiene como objetivo, establecer si los síntomas son más extremos, persistentes y perjudiciales de lo esperado para el nivel de desarrollo del paciente. Debe valorarse la información obtenida del ámbito escolar, y en la exploración física del niño. Han de evaluarse también los antecedentes familiares (dadas las influencias genéticas del trastorno) y el funcionamiento familiar. Debe obtenerse información acerca del embarazo, parto y período perinatal, del desarrollo psicomotor, antecedentes patológicos e historia de la salud mental del niño (especialmente tratamientos psiquiátricos previos). Aunque la mayoría de los niños con TDAH no tienen una historia médica destacable y la exploración física es normal, tanto la anamnesis como la exploración física pueden servir para descartar procesos neurológicos asociados u otras causas que pudieran justificar la sintomatología.

Diferentes asociaciones consideran que el trastorno se considera válido cuando es evaluado mediante la historia clínica porque profesionales bien formados, aún a pesar de encontrarse en distintos entornos y culturas, coinciden en la ausencia o presencia del diagnóstico mediante criterios clínicos bien definidos y el diagnóstico es útil para predecir :

- a) Otros problemas que adicionalmente pueda presentar el paciente (por ejemplo, dificultades de aprendizaje en la escuela).
- b) Escenarios adversos que puedan presentarse al paciente en un futuro (por ejemplo, riesgo de abuso de drogas).
- c) La respuesta al tratamiento (por ejemplo, fármacos y tratamientos psicológicos)
- d) Identificar características que puedan presentar una relación causal con el trastorno (84)

La Guía Práctica Clínica de TDAH de Canadá (CADDRA) (81) establece una serie de signos de alarma para establecer el inicio de una evaluación exhaustiva del TDAH en el niño. (Figura 1.4)

Para la valoración (que puede requerir varias visitas) en el niño y adolescente es necesaria una evaluación integral para confirmar la presencia, persistencia, generalización y complicaciones funcionales de los síntomas centrales, excluir otras explicaciones para los síntomas centrales y establecer un diagnóstico de exclusión con trastornos emocionales, del neurodesarrollo, conductuales y médicos coexistentes.

RED FLAGS –SÍNTOMAS DE ALARMA TDAH
Problemas de habilidades organizativas (dificultades en la gestión del tiempo, citas perdidas, proyectos atrasados e inconclusos frecuentes).
Desempeño laboral/académico errático.
Problemas de control de la ira.
Problemas familiares/matrimoniales.
Dificultad para mantener rutinas domésticas organizadas, patrones de sueño y otras actividades de autorregulación.
Dificultad para manejar las finanzas.
Adicciones tales como uso de sustancias, compras compulsivas, adicción sexual, comer en exceso, ejercicio compulsivo, videojuegos o apuestas.
Accidentes frecuentes ya sea por imprudencia o falta de atención.
Problemas con la conducción (multas por exceso de velocidad, accidentes graves, licencia revocada).
Tener un familiar directo que tenga TDAH.
Tener que reducir su carga de cursos, o tener dificultad para completar tareas en la escuela.
Baja autoestima o bajo rendimiento crónico.

Figura 1.4. Síntomas de alarma del TDAH. Guía CADDRA

### 1.5.1. Entrevistas diagnósticas del TDAH en la infancia

Existen entrevistas estructuradas y semiestructuradas útiles para la recogida de información, tanto en la práctica clínica como en la investigación. Sin embargo, el elevado tiempo de aplicación y el entrenamiento previo necesario hacen poco factible su uso en la práctica clínica habitual.

**A. DICA (Diagnostic Interview for Children and Adolescents) (94):** La *Diagnostic Interview for Children and Adolescents* (Reich 1991) es una entrevista diagnóstica que sigue los criterios de las clasificaciones DSM.

La versión en español de la entrevista se llama Entrevista Diagnóstica para Niños y Adolescentes (EDNA). La EDNA-IV es la adaptación de la DICA-R y de la Missouri Assessment of Genetics Interview for Children. La última versión EDNA-5 es un protocolo semiestructurado para niños y adolescentes basado en los criterios diagnósticos del DSM-5 (APA, 2013).

Se dispone de distintas versiones según la edad: EDNA-PP, para padres de niños entre 3 y 7 años; EDNA-C, para niños de 8 a 12 años; EDNA-A, para adolescentes de 13 a 17 años y EDNA-P, para los padres. La entrevista recoge información para obtener diagnósticos de síntomas y síndromes siguiendo un sistema de clasificación categorial. El examen sistemático de todos los trastornos que aparecen en el protocolo optimiza la evaluación clínica y el conocimiento de los casos. Tras la evaluación sintomática se explora el inicio y el final de los trastornos, así como los ámbitos en que son de mayor repercusión. Las propiedades psicométricas de la adaptación española se han estudiado ampliamente y se ha demostrado que tanto la fiabilidad como la validez del instrumento son aceptables.

Las áreas que evalúa son las siguientes:

- Trastornos de conducta y TDAH.
- Trastornos del estado de ánimo
- Trastornos de ansiedad
- Trastornos de la conducta alimentaria
- Trastornos de la eliminación
- Trastornos de tics
- Psicosis y esquizofrenia

## **B. DISC:**

La Entrevista Diagnóstica para Niños (DISC) es un instrumento de diagnóstico altamente estructurado, diseñado para su uso por no clínicos. El instrumento ha estado en desarrollo desde 1979 y se han producido diversas versiones para diferentes sistemas de clasificación. La versión actual del DISC (Instituto Nacional de Salud Mental [NIMH] DISC-IV), está basada en el DSM-IV y la CIE-10.

Existen versiones paralelas del instrumento: el DISC-P para padres (o cuidadores con conocimiento) de hijos entre los 6 y 17 años, y el DISC-Y (para su directa administración en niños o jóvenes entre los 9 y 17 años). La información de estas entrevistas puede ser combinada o examinada por separado. (95)

### **C. K SADS-PL (Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia)**

La K-SADS -PL es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para reunir la información proporcionada por el niño o adolescente, sus padres y otras fuentes de información. Incluye los diagnósticos acordes al eje I del DSM IV. Los diagnósticos son codificados como probables (si se cumplen el 75% de los criterios diagnósticos de un padecimiento y hay deterioro funcional) o ausentes. Se compone de las siguientes secciones:

- Entrevista introductoria
- Entrevista diagnóstica de cribado
- Suplementos diagnósticos (trastornos afectivos, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos de conducta, TDAH, consumo de sustancias y otros trastornos).

Los suplementos, solo se aplican si en la entrevista principal resultan definitivo al menos uno de los síntomas principales evaluados en el cribado. Cuando el paciente es un niño debe entrevistarse primero a sus padres y después al paciente y han de ser evaluados por la misma persona quien establece a partir de ambas informaciones el mejor estimado clínico para cada síntoma presente y pasado, y el clínico determina si el síntoma está ausente probable o definitivo. (96). Existe una versión al castellano validada por Ulloa et al tanto para el DSM IV como para el DSM 5 validada recientemente (97–99).

### **D. ACE (ADHD Child Evaluation):**

La entrevista de evaluación del Niño con TDAH (ACE) es una herramienta diseñada para ayudar a los profesionales de la salud a evaluar el TDAH en niños entre los 5 y 16 años.

La entrevista ACE guía al examinador en el proceso diagnóstico evaluando los síntomas nucleares del TDAH y el grado en que éstos afectan el funcionamiento del menor.

Establece una serie de preguntas que se corresponden con los síntomas nucleares de inatención, hiperactividad e impulsividad, proporciona ejemplos típicos de la manifestación de los síntomas que el examinador puede utilizar de ayuda y como guía para el criterio clínico. Las Instrucciones para calificar la entrevista ACE se proporcionan al final de la entrevista; unas basadas en criterios diagnósticos del DSM-5 y otras en los del CIE-10.

Con el fin de evaluar si los síntomas nucleares causan una repercusión significativa en dos o más entornos, la ACE promueve la investigación de cada síntoma en casa y en la escuela y se dan ejemplos para cada entorno. Las actividades extraescolares se considerarán dentro del ámbito familiar. Al ser una entrevista clínica deber ser evaluada por profesionales clínicos que conozcan al paciente.

A partir de la exploración en profundidad de cada síntoma, el evaluador juzgara si un síntoma está presente y si está afectando significativamente. Si hay dudas que impiden tomar una decisión clara, puede ser útil hacer referencia a los documentos de información colateral (tales como informes de la escuela) y/o buscar el punto de vista de otras personas involucradas en el cuidado del niño y/o de actividades extracurriculares.

Después de la sección de observación, el evaluador debe plantearse la posibilidad de otros trastornos diferentes o concomitantes haciendo una lista de síntomas alternativos y/o comunes coexistentes. Estos incluyen trastornos del desarrollo neurológico/cognitivo, trastornos conductuales, emocionales, físicos y médicos, y cada uno incluye una breve descripción que tiene como objetivo que el asesor se plantee el niño desde una perspectiva diferente. (100)

### 1.5.2. Escalas diagnósticas del tdah en la infancia

Las escalas de calificación y los cuestionarios se pueden usar como una forma eficiente de obtener información del paciente y de fuentes colaterales, pero no son suficientes para un diagnóstico, ya que otras condiciones pueden resultar positivas en las escalas de calificación del TDAH (p. ej., síntomas superpuestos de depresión o ansiedad o la presencia de condiciones médicas como apnea del sueño o anemia). Una evaluación cuidadosa y exhaustiva reduce el riesgo de un diagnóstico falso de TDAH. Estos instrumentos, sin embargo, son herramientas de detección eficaces y se pueden emplear para documentar cambios a lo largo del tiempo y realizar un seguimiento de los efectos del tratamiento.

- **Las Escalas de Banda Ancha:** tienden a evaluar una variedad de síntomas conductuales incluidos los síntomas centrales del TDAH, evaluando tanto conductas externalizantes como internalizantes. Estas escalas no están recomendadas para evaluar los síntomas nucleares del TDAH, pero pueden ayudar a identificar condiciones coexistentes y reducir el diagnóstico diferencial. (Tabla 1.4)

- **Las Escalas de Banda Estrecha:** Son específicas (80) para la valoración del TDAH y se enfocan en los síntomas del TDAH y se pueden usar para establecer la presencia de síntomas. Las escalas de Banda estrecha tienen una sensibilidad y especificidad superiores al 90% cuando se utilizan en la población adecuada (Tabla 1.5 )

**Tabla 1.4.** Escalas Diagnósticas del TDAH en la Infancia. Banda Ancha

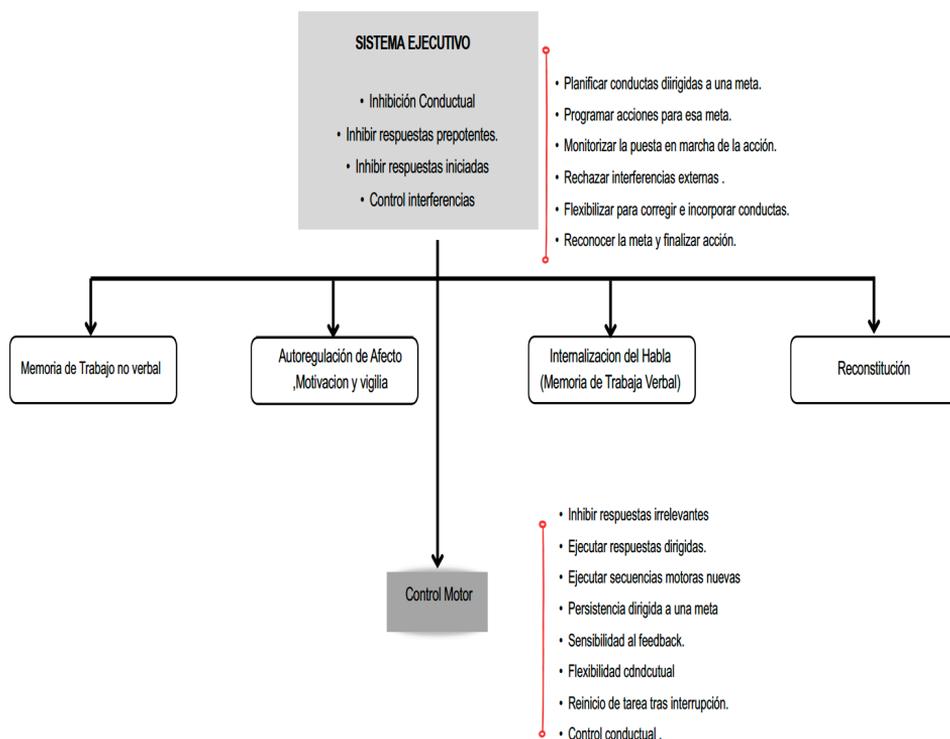
ESCALA	EDAD	COMPORTAMIENTO EVALUADO
<b>EVALUACIÓN DE BANDA ANCHA</b>		
Escala Acenbach CBCL (71)	1-18	Escala de psicopatología general. – 112 ítems tipo Likert de 3 grados –8 subescalas: Inatención, Ansiedad Depresión, Retraimiento-Depresión, Quejas somáticas, Problemas sociales, Problemas pensamiento, Conducta romper reglas, Conducta agresiva. Se agrupan en dos factores de 2º orden: interiorizado y exteriorizado – Tres versiones: para padres (CBCL), maestros (TRF) y autoinforme
Sistema de Evaluación del Comportamiento para niños (BASC)(72)	3-18	Conjunto de instrumentos que permite evaluar los aspectos adaptativos y desadaptativos de la conducta de niños y adolescentes – De 106 a 185 ítems (según versión) tipo Likert de 2 o de 4 grados – Escalas: Problemas externalizantes (agresividad, hiperactividad, problemas de conducta), Problemas internalizantes (ansiedad, depresión, somatización), Problemas escolares (problemas de atención, problemas de aprendizaje). Otros problemas (atipicidad, retraimiento). Habilidades adaptativas (adaptabilidad, liderazgo, habilidades sociales), Otras habilidades adaptativas (habilidades para el estudio), Índice de síntomas comportamentales
CUESTIONARIO DE CAPACIDADES Y DIFICULTADES (SDQ)(73)	3-16	Cuestionario de cribado de psicopatología general – 25 ítems tipo Likert de 3 grados – 5 escalas: síntomas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad/ inatención, problemas de relación con sus iguales y conducta prosocial – Versiones: padres, profesores.

**Tabla 1.5.** Escalas Diagnosticas del TDAH en la Infancia. Banda Estrecha

EVALUACIÓN BANDA ESTRECHA	EDAD	COMPORTAMIENTO EVALUADO
ADHD Rating Scale IV (74,75)	6-16	<p>Escala de cribado y evaluación del TDAH según DSM V</p> <p>18 ítems tipo Likert de 4 grados</p> <p>Dos subescalas: Inatención e Hiperactividad, y una puntuación total</p> <p>Cada ítem representa cada uno de los síntomas del TDAH según criterios DSMIV</p> <p>Dos versiones : padres y maestros</p>
CONNERS 3a (76)	6-18	<p>Escala de cribado y evaluación de los síntomas del TDAH</p> <p>Sensible a los cambios del tratamiento .</p> <p>Dos escalas para padres, extensa (Conners 3-P(L) y abreviada (Conners 3-P(S); dos escalas para maestros, extensa (Conners 3-T(L) y abreviada (Conners 3-T(S) y una versión autoadministrada (Conners 3-SR)</p> <p>Las escalas extensas incluyen ítems de psicopatología general. Las escalas abreviadas se componen básicamente de 4 subescalas: Oposicionismo, Inatención, Hiperactividad e Índice TDAH</p>
SNAP-IV (77)	5-11	<p>Escala de cribado y evaluación de los síntomas del TDAH</p> <p>Sensible a los cambios del tratamiento</p> <p>18 ítems tipo Likert de 4 grados</p> <p>2 subescalas: Inatención e Hiperactividad/</p>
EDAH(78)	6-12	<p>Escala de cribado y evaluación de los síntomas del TDAH</p> <p>20 ítems tipo Likert de 4 grados</p> <p>Dos escalas : Hiperactividad- Déficit de atención (que se subdivide de dos subescalas) y Trastornos de conducta</p> <p>Una sola para maestros.</p> <p>Baremos población Española</p>
ESCALA MAGALLANES (79)	6-16	<p>Escala de Cribado del TDAH.</p> <p>17 ítems</p> <p>3 subescalas: Hiperinesia-Hiperactividad, Déficit atencional, Déficit de reflexividad .</p> <p>Dos versiones: padres y maestros</p>

### 1.5.3. Evaluación neuropsicologica

En la evaluación neuropsicológica y con el objeto de interpretar los resultados, es preciso tener presente los modelos teóricos de referencia del proceso cognitivo a evaluar, ya que, nos van a permitir elaborar un esquema que facilite la integración de los resultados cuantitativos y cualitativos obtenidos en la evaluación en un marco comprensivo y coherente con el funcionamiento neurocognitivo. (101)



Sistema de Funciones Ejecutivas. Tomado del modelo híbrido de las funciones ejecutivas de Barkley (1997)

**Figura 1.5.** Modelo Híbrido de las Funciones Ejecutivas

La exploración neuropsicológica no es imprescindible como parte de la evaluación habitual del TDAH, pero puede estar indicada para conocer el perfil del funcionamiento cognitivo y la comorbilidad con trastornos específicos del aprendizaje. (49,51,73,83,102,103) (Tabla 1.6)

Barkley (1997) enfoca el TDAH como un trastorno en el desarrollo de la inhibición conductual y entiende por autocontrol o autorregulación, la capacidad del individuo para inhibir o frenar las respuestas motoras y, tal vez, las emocionales, que se producen de forma inmediata a un estímulo, suceso o evento, con el fin de sustituirlas por otras más adecuadas. En ese proceso de inhibición conductual, el individuo debe, de forma simultánea, inhibir por una lado la ejecución de una respuesta inmediata y evitar por otro los estímulos internos o externos que puedan interferir en dicho proceso.(104)

Para tal fin, durante estos momentos de demora de la respuesta, se ponen en marcha lo que Barkley denomina las funciones ejecutivas (FE), es decir, todas aquellas actividades mentales autodirigidas que ayudan al individuo resistir la distracción, a fijarse unas metas nuevas más adecuadas que la respuesta inhibida inicial y a dar los pasos necesarios para alcanzarlas.

Partiendo de estos conceptos, Barkley (1997) desarrolla, a partir de modelos neuropsicológicos anteriores, un modelo neuropsicológico del autocontrol y de las funciones ejecutivas que denomino Modelo Híbrido de las Funciones Ejecutivas con la premisa que el TDAH es un retraso en el desarrollo de los procesos de inhibición de respuesta. Considera que la inhibición conductual es el primer componente del modelo y es esencial para el correcto funcionamiento de las funciones ejecutivas que a su vez controlan el sistema motor en el inicio y en la realización de las conductas dirigidas a una meta protegiendo de las interferencias. (Figura 1.5)

Para Barkley existen 4 funciones ejecutivas alteradas en los niños con TDAH:

- **Memoria de Trabajo no verbal:** Que posibilita la retención de la información para su utilización una vez desaparecido el estímulo que la origina y que permite la percepción retrospectiva, la capacidad de previsión, la conciencia, el dominio del tiempo y la capacidad de imitación de un comportamiento nuevo y complejo a partir de la observación de otras personas.
- **La internalización del habla o memoria de trabajo verbal:** Permite de manera autónoma regular el comportamiento, seguir reglas e instrucciones, cuestionarse la resolución de un problema y construir meta-normas o meta-reglas.
- **Control de la motivación afecto y vigilia:** Nos permite entender y contener reacciones emocionales y alterarlas sin que nos distraigan del objetivo final o generen emociones o motivaciones nuevas (autorregulación de impulsos y emociones)
- **Reconstitución:** Este proceso cuenta con dos subprocesos, por un lado, la fragmentación de conductas observadas y recombinação de sus partes para el diseño de nuevas acciones. Su utilización nos permite la flexibilidad cognitiva necesarias para la generación de comportamientos y resolver problemas.

Por lo tanto, los niños con TDAH presentarías dificultades para:

- Inhibir respuestas inmediatas aun estimulo
- Interrumpir la respuesta activada ante una orden
- Proteger el tiempo de latencia y periodo de autorregulación de fuentes de interferencia

El TDAH según este modelo es un trastorno del desarrollo de la inhibición conductual, cuyo déficit genera, de forma secundaria, un déficit en el funcionamiento de las funciones ejecutivas que dependen de la inhibición y que se reflejan en el individuo en una deficiencia en la capacidad de autorregulación, en el control o guía de la conducta por medio de la información representada internamente y en la dirección de esa conducta en el futuro.

Con el paso de los años y como resultado de los diferentes estudios tanto neuroquímicos como de técnicas de imagen que se han propuesto en la evaluación de la etiopatogenia del TDAH han emergido diferentes modelos neuropsicológicos explicativos de la clínica, basados en las diferentes funciones reguladas por los circuitos cortico-estriado-cerebeloso implicados: (72)(77,106)

- El primer circuito que comprende la corteza prefrontal, el caudado, el cíngulo, el cerebelo y áreas motoras suplementarias y que regula la motivación y actividad motriz.
- El segundo circuito que comprende el vermis cerebeloso, corteza de cíngulo, corteza prefrontal dorsolateral, tálamo y lóbulo parietal inferior y regula las funciones ejecutivas (atención, concentración, memoria de trabajo, planificación y resolución de problemas
- El tercer que comprende del vermis cerebeloso, cíngulo, corteza frontoorbitaria y núcleo accumbens regula el control de impulsos explicando los problemas impulsividad y la inhibición conductual.
- Y el cuarto que abarca el vermis cerebeloso, corteza anterior del cíngulo, corteza frontoorbitaria y amígdala y que controla la regulación emocional y la motivación. Es un circuito que actuaría de arriba a abajo «top-Down» regulando el impacto de las emociones y la motivación en el comportamiento y por otro lado de abajo a arriba «bottom-up» regulando el impacto de la motivación y las emociones en las funciones ejecutivas

Los modelos actuales que explican la etiopatogenia son un primer modelo que atribuye la sintomatología del TDAH a la alteración de los circuitos frontoestriatales que determinan las alteraciones en la atención y las funciones ejecutivas y el sistema frontolimbico que regula la motivación y el esfuerzo y determinada clínica hiperkinética. Mientras que un segundo modelo considera como factor nuclear del TDAH la incapacidad de adaptar las conductas al entorno que esta está determinado por un fallo en el control de los circuitos cortico-subcorticales.

### 1.5.3.1. *Evaluación cognitiva*

- **Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC V) (107):** (Tabla 1.6)

La adaptación española del WISC-V para la evaluación de las capacidades intelectuales consta de un total de 15 pruebas que se organizan en tres niveles de interpretación: la escala total o CI total, los índices primarios (Comprensión verbal, Visoespacial, Razonamiento fluido, Memoria de trabajo y Velocidad de Procesamiento) y los índices secundarios (Razonamiento cuantitativo, Memoria de trabajo auditiva, No verbal, Capacidad general y Competencia cognitiva). Una actualización destacable de la WISC-V es la eliminación del Índice de Razonamiento Perceptivo (IRP) que se ha sustituido por el Índice Visoespacial (IVE) y el Índice de Razonamiento Fluido (IRF). Las 7 pruebas fundamentales que contribuyen al CI total son: Semejanzas, Vocabulario, Cubos, Matrices, Balanzas, Dígitos y Claves.

En el caso de los índices primarios, las pruebas que contribuyen a cada índice son 10: Semejanzas y Vocabulario (ICV), Cubos y Puzles visuales (IVE), Matrices y Balanzas (Razonamiento fluido), Dígitos y Span de dibujos (IMT), y Claves y Búsqueda de símbolos (IVP). Los índices primarios, junto con el CI total, constituyen las 5 puntuaciones necesarias para llevar a cabo una descripción y evaluación completas de la capacidad intelectual.

Los índices secundarios son puntuaciones compuestas que se obtienen a partir de combinaciones de pruebas o puntuaciones principales y opcionales, y son: El índice de razonamiento cuantitativo (IRC) se obtiene de las pruebas Balanzas y Aritmética. El índice de memoria de trabajo auditiva (IMTA) se obtiene de las pruebas Dígitos y Letras y números. El índice no verbal (INV) es una medida global de la aptitud intelectual que no requiere respuestas expresivas

en las pruebas que no tienen contenido verbal, que son Cubos, Puzles visuales, Matrices, Balanzas, Span de dibujos y Claves.

El índice de capacidad general (ICG) es una estimación de la aptitud intelectual general menos dependiente de la memoria de trabajo y de la velocidad de procesamiento que se obtiene con las pruebas de Semejanzas, Vocabulario, Cubos, Matrices y Balanzas.

Por último, el índice de competencia cognitiva (ICC) se basa en las pruebas de Dígitos, Span de dibujos, Claves y Búsqueda de símbolos.

**Tabla 1.6.** Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC V)

WISC - V	Prueba o Tarea
<b>Comprensión Verbal (ICV)</b>	<b>Semejanzas (S).</b> La tarea consiste en encontrar las semejanzas que hay entre dos palabras, que se refieren a objetos comunes, o entre dos conceptos. Mide la capacidad para expresar las relaciones entre dos conceptos, el pensamiento asociativo y la capacidad de abstracción verbal.
	<b>Vocabulario (V).</b> Requiere que se nombre un objeto que se presenta visualmente (denominación), y que definan palabras de dificultad creciente leídas por el examinador. Refleja el nivel de educación, la capacidad de aprendizaje, la formación de conceptos y la riqueza verbales y semántica del ambiente en el que se desenvuelve la persona evaluada
	<b>Información (I).</b> La tarea es responder a preguntas sobre conocimientos generales que se puede adquirir a través de la educación formal o informal, en el ambiente en el que se desenvuelve la persona evaluada. Evalúa la capacidad para adquirir, almacenar y recuperar información aprendida y memoria a largo plazo.
<b>Visuoespacial (VE)</b>	<b>Cubos (C).</b> La tarea consiste en construir con cubos coloreados en rojo y blanco unos dibujos, de complejidad creciente. Evalúa la capacidad de análisis y síntesis visual y la reproducción de dibujos geométricos abstractos.
	<b>Puzles visuales (PV).</b> La tarea consiste en elegir las tres piezas que completan un puzle que se presenta completo como modelo. Evalúa la capacidad para analizar y sintetizar estímulos visuales abstractos, establecer relaciones entre partes y razonamiento no verbal.

Tabla 1.6. Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC V). Continuación

WISC - V	Prueba o Tarea
<b>Razonamiento Fluido (IRF)</b>	<b>Matrices (M).</b> La tarea es elegir el dibujo que completa una serie que está incompleta. Mide razonamiento abstracto y capacidad para procesar información visual.
	<b>Balanzas (B).</b> Se presentan balanzas con dos platillos: en uno de ellos hay una o varias pesas; la tarea es seleccionar la pesa, o pesas, que equilibran los platillos de la balanza. Mide la capacidad para comparar, establecer analogías y razonamiento cuantitativo
	<b>Aritmética (A).</b> La tarea consiste en resolver mentalmente problemas aritméticos y dar la respuesta dentro de un tiempo determinado. Evalúa la habilidad para utilizar conceptos numéricos abstractos, operaciones numéricas, la capacidad de atención y concentración y la memoria de trabajo.
<b>Memoria de Trabajo (MT)</b>	<b>Dígitos (D).</b> Está formada por tres tareas: Dígitos directos (consiste en repetir una serie de dígitos, que se presentan oralmente, en el mismo orden que se presentan). Dígitos inversos (repetir una serie de dígitos en orden inverso al presentado) y Dígitos en orden creciente (repetir de menor a mayor los números leídos por el examinador). Evalúa la atención y la resistencia a la distracción, la memoria auditiva inmediata y la memoria de trabajo.
	<b>Span de dibujos (SD).</b> En esta prueba el niño observa durante un tiempo determinado una serie de dibujos; a continuación, debe seleccionarlos, entre otros dibujos, en una página de respuestas, y señalarlos en el mismo orden que estaban cuando se le presentaron. Evalúa la capacidad de memoria visual y de memoria de trabajo.
	<b>Letras y números (LN).</b> En esta tarea se presentan oralmente una serie de números y de letras mezclados. Después se deben repetir los números en orden ascendente y las letras en orden alfabético. Evalúa atención, concentración y memoria de trabajo.
<b>Velocidad de Procesamiento (VP)</b>	<b>Claves (CL).</b> La tarea consiste en completar en un tiempo límite, con los símbolos adecuados, unos dibujos o dígitos que aparecen emparejados a un determinado símbolo. Evalúa, la rapidez y destreza visuomotora, el manejo de lápiz y papel y, especialmente, la capacidad de aprendizaje asociativo.
	<b>Búsqueda de símbolos (BS).</b> En esta prueba se presentan dos símbolos y la persona evaluada debe decidir si alguno de ellos está presente dentro de un conjunto. Evalúa rapidez y precisión perceptiva y velocidad para procesar información visual simple.
	<b>Cancelación (CA).</b> La tarea consiste en tachar, dentro de un tiempo límite, unos dibujos de animales, mezclados con otros dibujos, de forma aleatoria o estructurada. Mide la vigilancia, atención selectiva, velocidad de procesamiento visual y rapidez y coordinación visuomotora

### 1.5.3.2. *Evaluación de la atención*

Las evaluaciones neuropsicológicas evalúan el estado de alerta, la atención sostenida y la atención selectiva o discriminación atencional. (101,108–111) (Tabla 1.7)

**1. CPT- II: (Pearson).** El CPT-II, elaborado por Keith Conners, es una herramienta eficaz para evaluar la atención selectiva, la atención sostenida y la impulsividad en niños a partir de los 6 años. Al ser una prueba computarizada, a modo de juego de ordenador, la administración resulta más práctica y la elaboración y cuantificación de los resultados son más precisos.

El CPT muestra en el monitor una serie de letras, de manera sucesiva, una por vez, durante 14 minutos. El paciente responderá oprimiendo la barra espaciadora, según la consigna dada.

La consigna es: Oprimir la barra espaciadora sólo cuando aparece la letra X y no oprimir cuando aparece la letra O y recordar que la letra O nos alerta y prepara para la aparición de la letra X.

En esta prueba se tienen en cuenta la cantidad y tipo de errores, número de aciertos, tiempos de latencia, omisiones, errores de comisión simple, errores de comisión no target y errores de espera.

El CPT valora diferentes aspectos de la atención. En primer lugar, valora los aspectos relativos a la atención sostenida o concentración, que es la que permite mantener, durante el tiempo que la tarea lo requiera, el estado de alerta y por otro lado la selectiva por otra la atención selectiva, es decir, la capacidad de respuesta ante la presencia de estímulos relevantes/discriminatorios. Por otro lado también evalúa la capacidad inhibitoria, definida en este caso como cuando se presenta un estímulo al que no debe dar respuesta (no presionar la barra espaciadora ante la presentación de la letra «X»).

Las posibles puntuaciones son las siguientes:

- Aciertos: número total de veces que el sujeto presiona correctamente la barra espaciadora ante la presentación de la letra «X».
- Errores de omisión: el número de «X» que el niño ha dejado de señalar (omisiones).
- Tiempo de reacción a los aciertos: se mide, en milisegundos y es el tiempo de respuesta del sujeto en la identificación de la «X».

- Errores de comisión o falsas alarmas: el número total de veces que el sujeto ha creído identificar una «X» cuando realmente no lo era (aparición de otra letra diferente) y ha presionado la barra espaciadora.
- Errores de espera: Si el sujeto oprime la barra espaciadora del teclado sin haberse presentado ninguna letra cometerá un error denominado de «espera»

En el caso de los TDAH con subtipo inatento donde se aprecian manifestaciones con reacciones lentas, menor velocidad de procesamiento, mayor índice de distraibilidad (no tienen impulsividad ni hiperactividad) se pone de manifiesto el déficit en la atención selectiva (errores en la atención hacia la selección del estímulo correcto) a través de los errores de omisión (ausencia de respuesta).

En el caso de los TDAH con subtipo impulsivo-hiperactivo se produce un déficit en la atención sostenida (incapacidad de mantener la atención durante períodos largos de tiempo). En este caso los sujetos cometerían tanto errores por comisión como errores de espera, anticipando la respuesta y mostrando síntomas de impulsividad.

En el caso de los subtipos combinados los resultados mostraría puntuaciones de error tanto de omisión (ausencia de respuesta) como de comisión (anticipación de respuesta), afectando tanto a la atención selectiva como sostenida. (112)

2. **Test de Toulouse -Pieron:** Test de Evaluación de las aptitudes perceptivas y de atención. La prueba está formada por un gran número de cuadrados muy pequeños con algunas características diferentes, entre los que el sujeto debe buscar y marcar los que son idénticos a los modelos propuestos. (113) (Figura 1.6)

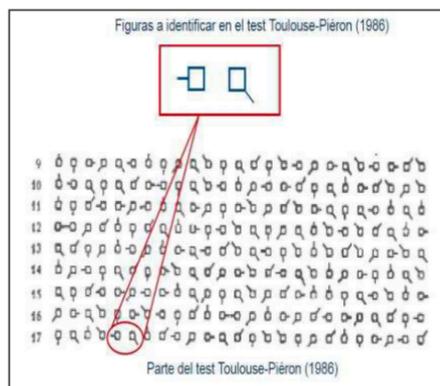


Figura 1.6. Test de Toulouse -Piéron

- 3. **D2:** Test de tiempo limitado para medir la atención selectiva La aplicación es individual y el rango de edad es de 8 a 60 años. El test mide la velocidad de procesamiento, el seguimiento de unas instrucciones y la bondad de la ejecución en una tarea de discriminación de estímulos visuales similares (señalar por líneas en un tiempo limitado las letras d con un rasgo particular). (114)
- 4. **Test de Caras:** Tarea de evaluación de las aptitudes perceptivas y de atención, integrada por 60 elementos gráficos que representan dibujos esquemáticos con trazos elementales. Aplicación, en +/-3 minutos de ejecución y aplicable a partir de 6 años.(115)( Figura 1.7)

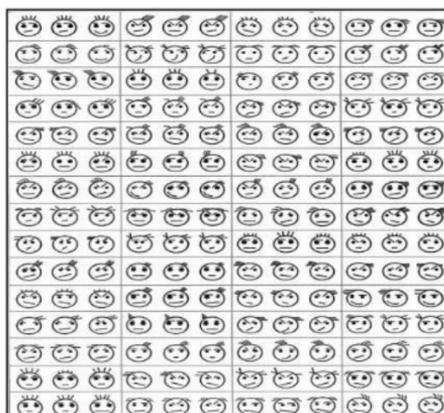


Figura 1.7. Test de Caras

## 5. Test de los Senderos: (116)

El test de los Senderos (TESEN) es una prueba de cribado de aplicación individual para evaluar el funcionamiento ejecutivo de los jóvenes y adultos mediante una tarea de planificación visomotora. Está basado en el Trail Making Test (TMT), que es una de las pruebas más clásicas y utilizadas para evaluar el funcionamiento ejecutivo, aunque incorpora numerosas novedades y ventajas con respecto a este. Está compuesto por 4 pruebas (o senderos) diferentes que permiten evaluar una variedad más amplia de componentes incluidos en las funciones ejecutivas, como son la capacidad para planificar, la memoria de trabajo, la flexibilidad mental, la alternancia, la atención sostenida, la memoria prospectiva, la velocidad de procesamiento perceptivo y la fluidez de la respuesta motora. Originariamente formó parte de los tests de habilidades mentales generales de la Armada de los EE. UU y después fue usado por el Neuropsicólogo Reitan. En general, el sujeto impulsivo comete numerosos errores, mientras que el inatento demora más tiempo en la ejecución de la prueba. El Test Trail Making es una medida neuropsicológica de trazado visual conceptual y visual-motora, que requiere al sujeto que inicie, cambie y pare una secuencia de acciones.

La tarea consta de dos partes:

En la Forma A, se le da al sujeto una hoja con números colocados de forma aleatoria y se le pide que dibuje líneas consecutivas para conectar números consecutivos tan rápida y precisamente como pueda, sin levantar su lápiz (ej, dibujar una línea del 1 al 2, del 2 al 3, etc.). (Figura 1.8)

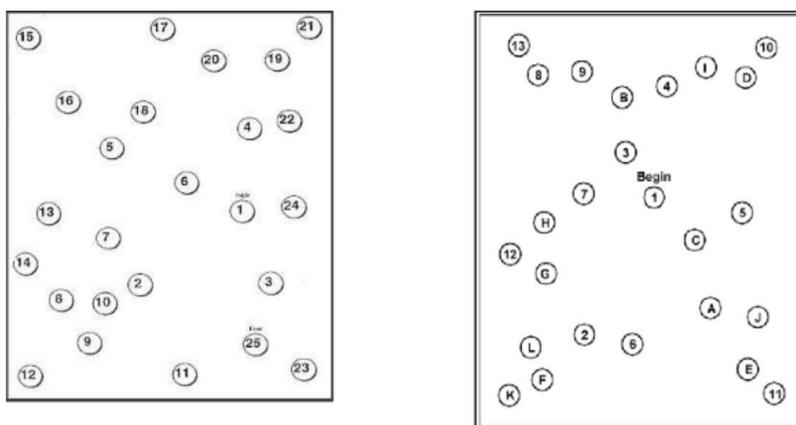


Figura 1.8. Test de los Senderos Forma A

En la Forma B, se le da al sujeto una hoja con números y letras aleatorizados. Se pide al sujeto que conecte los números consecutivos y las letras, alternando números y letras, sin levantar el lápiz del papel (ej. que dibuje una línea de A a 1, de B a 2, etc.). El tiempo que se necesita para completar la Forma A se sustrae del tiempo necesitado para la Forma B. Esta puntuación de la diferencia proporciona un índice de cuán difícil es para el sujeto ejecutar la tarea con dos secuencias (números y letras), comparado con la tarea de una sola secuencia (solamente números). (Figura 1.9)

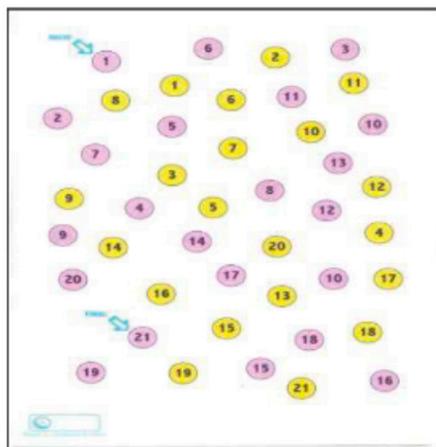


Figura 1.9. Test de los Senderos Forma B

La aplicación es a partir de los 15 años en adelante, pero existen baremos para niños de 6-15 años

### 1.5.3.3. Evaluación de la velocidad de procesamiento:

#### 1. Test de los 5 Dígitos (FDT): (117)

Es un instrumento que permite evaluar de forma muy breve y sencilla la velocidad de procesamiento cognitivo, la capacidad para enfocar y reorientar la atención y la capacidad de hacer frente a la interferencia. Es de aplicación individual y rango de edad de 7 años en adelante. Se basa en el conocido efecto Stroop.

#### 2. WISC-V: IVP

Evaluable en WISC V mediante:

- Claves (CL). La tarea consiste en completar en un tiempo límite, con los símbolos adecuados, unos dibujos o dígitos que aparecen emparejados a un

determinado símbolo. Evalúa, la rapidez y destreza visomotora, el manejo de lápiz y papel y, especialmente, la capacidad de aprendizaje asociativo.

- Búsqueda de símbolos (BS). En esta prueba se presentan dos símbolos y la persona evaluada debe decidir si alguno de ellos está presente dentro de un conjunto. Evalúa rapidez y precisión perceptiva y velocidad para procesar información visual simple.
- Cancelación (CA). La tarea consiste en tachar, dentro de un tiempo límite, unos dibujos de animales, mezclados con otros dibujos, de forma aleatoria o estructurada. Mide la vigilancia, atención selectiva, velocidad de procesamiento visual y rapidez coordinación visomotora.

#### 1.5.3.4. *Evaluación de la memoria de trabajo*

Diversas subpruebas del WISCV nos permiten la evaluación de la memoria de trabajo

- Dígitos (D). Está formada por tres tareas: Dígitos directos (consiste en repetir una serie de dígitos, que se presentan oralmente, en el mismo orden que se presentan) Dígitos inversos (repetir una serie de dígitos en orden inverso al presentado) y Dígitos en orden creciente (repetir de menor a mayor los números leídos por el examinador). Evalúa la atención y la resistencia a la distracción, la memoria auditiva inmediata y la memoria de trabajo.
- Span de dibujos (SD). En esta prueba el niño observa durante un tiempo determinado una serie de dibujos; a continuación, debe seleccionarlos, entre otros dibujos, en una página de respuestas, y señalarlos en el mismo orden que estaban cuando se le presentaron. Evalúa la capacidad de memoria visual y de memoria de trabajo.
- Letras y números (LN). En esta tarea se presentan oralmente una serie de números y de letras mezclados. Después se deben repetir los números en orden ascendente y las letras en orden alfabético. Evalúa atención, concentración y memoria de trabajo.

#### 1.5.3.5. *Evaluación de la inhibición:*

- 1.5.3.5.1. *Test STROOP* (118): El «Efecto Stroop» consiste en un error o retraso provocado al nombrar un determinado color cuando éste se presenta al sujeto como el color en que está escrita una palabra, que a su vez

muestra otro color incongruente con el anteriormente expuesto.(Figura 1.10)

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

Figura 1.10. STROOP

La versión normalizada consta de tres láminas, y cada una contiene 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos. La primera lámina, la forman las palabras rojo, verde y azul, ordenadas al azar e impresas en tinta negra, en una hoja de tamaño A4. La segunda lámina, consiste en 100 elementos iguales xxxx impresos en tinta azul, verde o roja y en la tercera y última lámina, aparecen las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda, mezcladas ítem por ítem; el primer ítem es la palabra del ítem 1 de la primera lámina impreso en la tinta del color del ítem 1 de la segunda lámina. No coincide en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra. Puede ser, por ejemplo, la palabra verde impresa en color rojo. El sujeto debe nombrar el color de la tinta. Esto exige prestar atención selectiva a una dimensión relativamente menos sobresaliente del estímulo y, al mismo tiempo, inhibir una respuesta más automática; la interferencia que se genera se manifiesta en una mayor comisión de errores y un mayor tiempo de reacción y se conoce como «efecto Stroop».

### 1.5.3.6. *Evaluación de la función ejecutiva:* (101,110,119)

1.5.3.6.1. *Test de Fluidez Verbal y semántica:* Constituye un buen indicador del funcionamiento ejecutivo en la medida que viene definida como, precisión en la búsqueda, uso de estrategias, actualización de la información y la producción de elementos en un tiempo dado, aspectos vinculados al córtex prefrontal.

La FV es medida habitualmente a través de pruebas donde se solicita al sujeto que produzca la mayor cantidad de palabras pertenecientes a una categoría restringida dentro de un tiempo limitado (generalmente 60 segundos).

Se divide en dos pruebas: Una denominada fluidez verbal semántica (FVS), donde se pide al sujeto que nombre todos los elementos dentro de una categoría semántica determinada (p.ej. animales, frutas); y otra prueba denominada fluidez verbal fonológica (FVF), en la que se pide al sujeto que diga todas las palabras que comiencen con una letra particular (p.ej. F, A, S).

Si bien ambas pruebas exigen una serie de demandas ejecutivas, se ha sugerido que no implican los mismos procesos y estrategias cognitivas. (110,112)

### 1.5.3.6.2. *Flexibilidad cognitiva:*

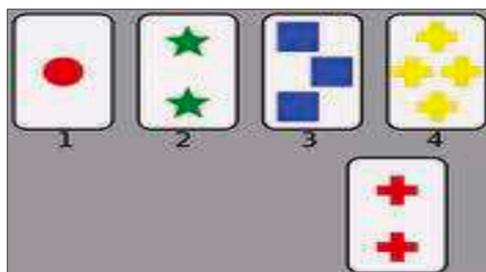
#### 1.5.3.6.2.1. Trail Making Test A y B (TMT):

El Test Trail Making es una medida neuropsicológica de trazado visual conceptual y visual-motora, que requiere al sujeto que inicie, cambie y pare una secuencia de acciones. La tarea consta de dos partes. En la Forma A, se le da al sujeto una hoja con números colocados de forma aleatoria y se le pide que dibuje líneas consecutivas para conectar números consecutivos tan rápida y precisamente como pueda, sin levantar su lápiz (ej, dibujar una línea del 1 al 2, del 2 al 3, etc.).

En la Forma B, se le da al sujeto una hoja con números y letras aleatorizados. Se pide al sujeto que conecte los números consecutivos y las letras, alternado números y letras, sin levantar el lápiz del papel (ej. que dibuje una línea de A a 1, de B a 2, etc.) (120)

#### 1.5.3.6.2.1. Wisconsin card Test : (WCST): (121) (Figura 1.11)

Puede considerarse como una medida de la función ejecutiva, que requiere habilidad para desarrollar y mantener las estrategias de solución de problemas que resultan adecuadas para conseguir un objetivo a través de condiciones que implican cambios de estímulo. La tarea del sujeto consiste en descubrir una regla o criterio de clasificación subyacente a través del emparejamiento de una serie de tarjetas que varían en función de tres categorías básicas (forma, color y número). Además, debe adaptar la respuesta a los cambios en el criterio de clasificación que se producen cada vez que el examinado da una serie de respuestas consecutivas correctas. El procedimiento de administración consiste en colocar frente al sujeto cuatro tarjetas alineadas horizontalmente. Luego se le dan dos mazos de 64 cartas cada uno, y se le pide que empareje cada carta con las imágenes clave. El criterio de emparejamiento (forma, color, número) cambia cuando el examinado da 10 respuestas consecutivas correctas, y así sucesivamente.



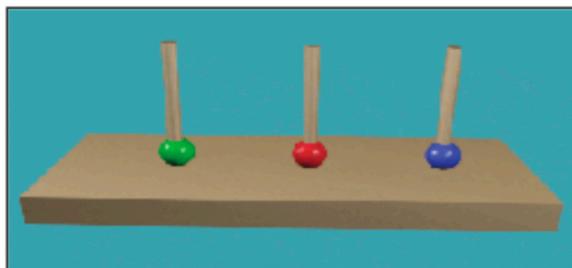
**Figura 1.11.** Wisconsin card Test

#### 1.5.3.6.3. *Planificación:* (110,112,122)

##### 1.5.3.6.3.1. Torre de Londres: (Figura 1.12)

La torre de Londres es un instrumento Neuropsicológico muy conocido, que se ha usado para detectar problemas, fundamentalmente, en el área de la planificación.

El material lo constituye una base de madera con tres varillas de distinta longitud y tres esferas de colores (rojo, azul y verde) para insertar en ellas.



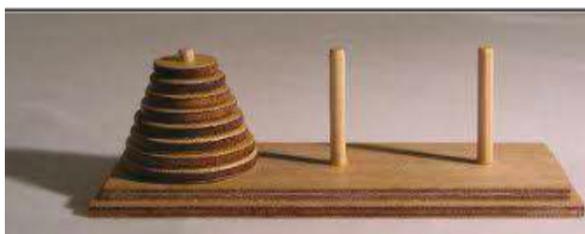
**Figura 1.12.** Torre de Londres

Los modelos que copiar (un ejemplo y 12 ítems) aparecen en tarjetas coloreadas, que se colocan una en una enfrente del sujeto. La prueba está estandarizada para niños de 7 a 13,11 años.

#### 1.5.3.6.3.2. Torre de Hanoi:

Las Torres de Hanoi (Simon, 1975) es un rompecabezas o juego matemático inventado en 1883 por el matemático francés E, Lucas. Ampliamente utilizada como herramienta de estimulación cognitiva y prueba de evaluación de la planificación relacionada con la reflexión-impulsividad. Básicamente, consiste en que al sujeto se le presentan tres ejes verticales, en el primero de los cuales se colocan otros tantos discos de diferente tamaño, dispuestos piramidalmente. (Figura 1.13)

El objetivo final es reproducir la configuración original y transferir los discos desde el primero de los ejes hasta el más alejado con unas reglas determinadas y un nivel de complejidad mayor en función del número de fichas a mover.



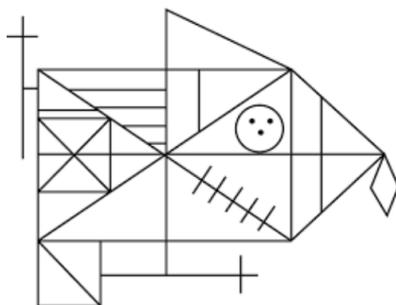
**Figura 1.13.** Torre de Hanoi

#### 1.5.3.6.3.3. Figura de Rey (122):

Diseñada inicialmente por André Rey con el objetivo de evaluar la organización perceptual y la memoria visual en individuos con lesión cerebral. En el caso de los niños con TDAH, el test aprecia el nivel de desarrollo intelectual y el nivel perceptivo-motor, la actividad perceptiva, atención, memoria visual inmediata, esfuerzo de memorización y rapidez de funcionamiento mental. Esta prueba nos dará indicadores sobre la forma en que abordan y organizan la información que reciben, su memoria y su estilo de procesamiento visual, así como los errores que cometen en el proceso. La prueba consiste en copiar y después reproducir un dibujo geométrico complejo y está dirigida a sujetos con sospecha de deficiencia de memoria y capacidad viso constructiva.

Consiste en pedir al sujeto que realice dos tipos de tareas. (Figura 1.14)

- (1) Fase de copia: El sujeto debe copiar el modelo de la Figura de Rey, indicándole que la reproducción no necesariamente debe ser exacta, pero que debe atender a los detalles y las proporciones. En la fase de copia, los niños con TDAH suelen mostrar rasgos de impulsividad y falta de atención (omiten o añaden elementos), así mismo, no siguen un orden en la copia ni en la reproducción debido a sus dificultades en la organización y planificación.
- (2) Fase de reproducción de memoria: Transcurrido un cierto tiempo de la fase de copia (un intervalo que no supere los 3 minutos) se le pide que reproduzca la figura sin tenerla a la vista y sin recibir ninguna ayuda verbal que le permita identificar el número, la forma o la situación de ninguno de los elementos que integran la figura. Ambas tareas se valoran por separado y requieren atenerse a instrucciones y criterios específicos. Debido a la falta de atención en los detalles los niños con TDAH suelen mostrar una memorización errónea que da lugar a una reproducción incompleta



**Figura 1.14.** Test de la Figura de Rey

**Tabla 1.7.** Pruebas de exploración Neuropsicológica en TDAH

(Tomada y Modificada de la Guía para la Exploración neuropsicológica del TDAH, Consorcio de Neuropsicología)

PROCESO	FUNCIÓN	PRUEBA
<b>ATENCION</b>	Sostenida	TMT-A Test de Caras D2 Toulouse-Pieron CPT-II Figura de Rey
	Selectiva	Test d2 Test de Caras CPT-II
	Alternante	TMT-B
	Dividida	Tareas en las que se realicen dos instrucciones simultáneamente. Dual task
<b>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO</b>	Velocidad de Procesamiento	WISC- V: Claves, símbolos, cancelación Test 5 dígitos.
<b>MEMORIA DE TRABAJO</b>	Memoria de trabajo verbal	Dígitos directos e inversos (WISC- V)
	Memoria de trabajo espacial	Cubos de Corsi Figura de Rey
<b>INHIBICION</b>	Inhibición	Stroop Paradigma Go/No Go
<b>FUNCIÓN EJECUTIVA</b>	Fluidez verbal	Generación de Palabras en categorías semánticas y fonológicas (ICV – WISC V)
	Flexibilidad cognitiva	TMT-A y B Clasificación Tarjetas
	Planificación	Laberinto (WISC IV) Figura de Rey
	Toma de Decisiones	

#### 1.5.4. Otros instrumentos de evaluación del TDAH – biomarcadores

Actualmente, el diagnóstico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se basa fundamentalmente en la Historia Clínica como «Gold standard», sin embargo, el desarrollo de diversos biomarcadores puede ser más objetivos y preciso para el diagnóstico y la evaluación de la eficacia del tratamiento. El término biomarcador, es un término genérico que define un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas a una exposición o intervención., abarcando intervenciones terapéuticas y puede derivarse de características moleculares, histológicas, radiográficas o fisiológicas. (123)

Los biomarcadores son particularmente relevantes en el contexto del TDAH dado que los fenotipos clínicos que pueden cambiar de la niñez a la edad adulta y además los procedimientos diagnósticos actuales se basan en la identificación de un grupo de síntomas y el uso de escalas específicas. Por lo tanto, en la actualidad es difícil identificar a las personas en riesgo, realizar un diagnóstico preciso de forma rápida y sencilla, diferenciar las diferentes formas de TDAH para un tratamiento y manejo diferenciados óptimo y clasificar de forma fiable la gravedad de los síntomas del TDAH. (124)

Dada la complejidad en la detección de los biomarcadores y la necesidad que estos puedan ocupar una parte importante de la práctica clínica, la Federación Mundial de Psiquiatría Biológica (WFSBP) y la Federación Mundial de TDAH desarrollaron un consenso con el fin de establecer los criterios necesarios para que un parámetro pueda ser considerado un biomarcador y los criterios son los siguientes: (125)

- 1) Ha de poseer una sensibilidad 80%,
- 2) Ha de poseer una especificidad 80%,
- 3) El candidato a biomarcador es confiable, reproducible, económico, no invasivo y fácil de usar.
- 4) Ha de ser confirmado por al menos dos estudios independientes en revistas revisadas por pares realizados por investigadores calificados.

Existen diferentes estudios con diferentes parámetros que han hecho un intento de consolidarse como biomarcadores en el diagnóstico del TDAH, así como evaluar su pronóstico sin embargo excepto el registro EEG, los tamaños muestrales para los diferentes estudios tanto radiológicos, fisiológicos o moleculares son pequeños y evalúan sólo una categoría lo que limitan su validación. (123–125). (Tabla 1.8)

#### 1.5.4.1. *electroencefalograma (EEG)*

El EEG es reconocido en la literatura como uno de los principales candidatos para brindar apoyo para el diagnóstico y tratamiento del TDAH sobre una base biológica. (126–133)

Los primeros estudios basados en el año 1991 en EEG cuantitativo y TDAH plantearon la hipótesis de una condición de hipoactivación de los sujetos revelada por una polarización de la potencia de la señal de EEG a bajas frecuencias y un incremento de ondas lentas frente a un descenso de onda rápidas.

Las ondas cerebrales en el EEG cuantitativo se han dividido en cuatro grupos en función de la frecuencia:

- Delta (1-3 Hz)
- Theta (4-8 Hz)
- Alfa (9-12 Hz)
- Beta (13-25 Hz)

El TDAH se ha asociado a un incremento de las ondas Theta, un descenso de las ondas alfa y beta y por tanto a un incremento de ratio theta/beta y theta/alta. (134–137)

Diferentes estudios y metaanálisis han investigado el poder del valor beta /theta en TDAH comparado con los controles. Boutros y cols examinaron 1109 pacientes con TDAH frente a 542 controles sanos concluyendo una que el poder Beta/theta es suficientemente robusto como para garantizar que pueda ser utilizado como un apoyo al diagnóstico del TDAH. (138)

Esta hipótesis fue confirmada por la FDA que autorizó el uso de un dispositivo basado en la relación entre potencia en altas y bajas frecuencias con fines de diagnósticos (NEBA). (134,135)

Conforme ha ido pasando los años han aparecido diversos estudios que han dejado atrás la ratio Beta/theta para centrarse en el estudio del patrón encefalográfico mientras se procesan estrategias relacionadas con las diferentes funciones ejecutivas. En este aspecto una revisión sistemática encontró diferencias significativas de las amplitudes del EEG P3 y N1 entre TDHA frente a controles mientras se realiza una tarea de inhibición tipo Go/No Go.

Esta misma revisión identificó una mayor actividad alfa y beta en el grupo TDAH que en el grupo control durante las tareas de inhibición. Por el contrario, con respecto a la densidad espectral de potencia en las bandas theta, seis artículos de 21 no confirmaron que esta característica del EEG sea efectiva para discriminar o tratar a los pacientes con TDAH. En cuanto a las subfunciones de inhibición, se encontró una ligera relación entre la inhibición de la interferencia y la densidad espectral en las bandas alfa, beta y theta. (136). (Tabla 1.8)

#### **1.5.4.2. Marcadores fisiológicos**

Los biomarcadores en el cerebro y los fluidos corporales también se pueden usar para detectar el TDAH en poblaciones de alto riesgo. Usando imágenes de resonancia magnética, se encontró que varios neurotransmisores, glutamato, aspartato de N-acetilo y colina, estaban reducidos en la corteza prefrontal derecha de los cerebros con TDAH. (139)

Un estudio sobre la saliva asoció el TDAH con niveles más bajos de cortisol salival al acostarse y al despertar, niveles altos de marcadores inflamatorios proteína C reactiva e IL-6 (interleucina 6), mientras que los niveles de TNF- $\alpha$  y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) estaban disminuidos (140) Sin embargo, sólo se propuso el BDNF como biomarcador potencial para el TDAH, ya que los otros marcadores proinflamatorios pueden aumentar en otras afecciones inflamatorias, como infecciones bucales o del tracto respiratorio superior.

El metaanálisis de biomarcadores periféricos en la sangre y la orina de pacientes con TDAH personas no afectadas encontró varios biomarcadores, como noradrenalina, 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG), monoaminoxidasa (MAO) y cortisol, que se asocian significativamente con el TDAH. Varios de estos metabolitos también se relacionaron con la respuesta a la medicación para el TDAH y la gravedad de los síntomas del TDAH. Estos resultados respaldan la idea de que los sistemas de neurotransmisores catecolaminérgicos y el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal podrían estar desregulados en el TDAH. (141)

#### **1.5.4.3. Resonancia magnética:** (139,142–147)

Diferentes estudios han proporcionado amplia información de cambios estructurales en regiones específicas de cerebro. El conjunto de datos estructurales más grande de TDAH (ADHD-200 dataset ) reportó se encontró que el grosor cortical en la unión

temporal y la ínsula se redujo en un 7–8 y 7 %, respectivamente, en los cerebros afectados por TDAH en comparación con los controles (148). En un gran estudio poblacional de adolescentes ( $n = 1538$ ), se encontró una correlación negativa entre el volumen de la corteza prefrontal ventromedial y la gravedad de los síntomas del TDAH autoinformados y la variabilidad del tiempo de reacción (149). Los volúmenes de la corteza orbitofrontal derecha y del hipocampo bilateral también están reducidos en varones jóvenes con TDAH. (Tabla 8)

#### 1.5.4.4. *Espectroscopia funcional (fNIRs):*

La fNIR mide los cambios del nivel de oxígeno en el córtex pre-frontal de los sujetos humanos. El sistema fNIR ofrece a los investigadores una monitorización en tiempo real de la oxigenación de los tejidos en el cerebro mientras el sujeto ejecuta una tarea o recibe un estímulo. Ello permite al investigador confirmar cuantitativamente las funciones cerebrales tales como, la atención, memoria y solución de problemas mientras el individuo ejecuta una tarea cognitiva. La fNIR es una potente herramienta de imagen para el laboratorio de pruebas cognitivas. Esta técnica mide la absorción de la luz NIR (*Near Infrared Light*) en la hemoglobina de la sangre con o sin oxígeno y proporciona información sobre la actividad funcional cerebral similar a los estudios de resonancia magnética funcional.

Los participantes con TDAH mostraron señales reducidas en el PFC izquierdo, derecho y medio, lo que sugiere una hemodinámica anormal. Utilizando una máquina de vectores de apoyo, la sensibilidad y especificidad de la NIRS para diferenciar el TDAH de los controles puede alcanzar el 83,78% y el 88,71%, respectivamente. (142,150–154) (Tabla 1.8)

#### 1.5.4.5. *Marcadores oculares*

##### • **Estudio del Tamaño Pupilar:**

La pupilometría mide la dilatación de la pupila cuando esta se expone a diferentes estímulos, este marcador permitiría mejorar la precisión el diagnóstico del TDAH. Se analizó la relación entre el tamaño, la complejidad de los patrones temporales y la asimetría de los diámetros de las pupilas entre pacientes con TDAH y controles, tanto en reposo o mientras realizan unas tareas de memoria de trabajo visuoespacial evidenciándose diámetros pupilares más grandes y así como baja simetría temporal estaban asociados con el TDAH. (155)

• **Movimientos oculares:**

Las microsacadas son movimientos oculares involuntarios, pequeños, similares a sacudidas con alta velocidad que se observan durante la fijación. Se han observado tasas y características anormales de microsacadas en varios trastornos psiquiátricos y del desarrollo. Se empleó un paradigma de atención sostenida simple, que se ha demostrado previamente que provoca microsacadas.

Se encontró una correlación positiva entre los rasgos similares al TDAH y las tasas de microsacádicas binoculares y monoculares. No se observaron otras diferencias en las propiedades de las microsacádicas. La relación entre los rasgos del TDAH y las microsacadas sugiere que el comportamiento oculomotor anormal es un déficit central en el TDAH y podría conducir potencialmente al desarrollo de un biomarcador para el trastorno. (156)

**Tabla 1.8.** Biomarcadores TDAH en la infancia y adolescencia

		RESULTADOS
EEG		
<i>Alexander et al., 2008</i> <i>Event-related wave activity in the EEG provides new marker of ADHD. (157)</i>	175 TDAH 175 Controles 6-18 a	Menor actividad de ondas de baja frecuencia (aproximadamente 1 Hz) durante la tarea auditiva y visual de rendimiento continuo en el TDAH.
<i>Ellis et al., 2017</i> <i>Frontal alpha asymmetry predicts inhibitory processing in youth with attention deficit/hyperactivity disorder. (158)</i>	ADAH: 25 Controles : 25	Mayor actividad alfa frontal durante los ensayos fallidos de inhibición en el TDAH
<i>Mcloughli et al 2014</i> <i>Genetic overlap between evoked frontocentral theta-band phase variability, reaction time variability, and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a twin study (159)</i>	67 pares de gemelos 8,10 y 12 a	Variabilidad en la fase theta fuertemente relacionada con el TDAH, fenotípica y genéticamente
<i>Snyder et al 2017</i> <i>Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. (160)</i>	N TDAH: 364 6-17	Menor ratio beta/theta en TDAH

**Tabla 1.8.** Biomarcadores TDAH en la infancia y adolescencia. Continuación

		RESULTADOS
EEG		
<b>Wiegand et al. 2016</b> <i>The contralateral delay activity amplitude was attenuated in an early time window and the P3b was larger for ADHD. (161)</i>	TDAH: 16 Control: 16 17-48 a	El P3b fue mayor para el TDAH frente a controles.
<b>Kaga et al 2020</b> <i>Executive dysfunction in medication-naive children with ADHD: a multi-modal fNIRS and EEG study. (127)</i>	TDAH 20 Control: 19 8-11 a	Disminución de la oxihemoglobina en el córtex frontal derecho, así como latencias NoGo-P3 y amplitud NoGo/Go-P3 más largas.
<b>Chu et al., 2020</b> <i>Using Mobile electroencephalography and Actigraphy to diagnose attention-deficit/hyperactivity disorder: case-control comparison study. (126)</i>	TDAH : 49 Control: 14 6,34-10,4	Correlación no significativa de la atención tanto con el cambio en el tiempo de reacción entre estímulos (TRE) como con el cambio en el error estándar del TRE ; Mayor comportamiento impulsivo y más omisiones de objetivos en la prueba de rendimiento continuo en el TDAH.
<b>Chen et al 2019</b> <i>EEG characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. (128)</i>	TDAH: 50 Control: 58 9,69-11,61	La complejidad del rsEEG de los niños con TDAH fue significativamente inferior a la de los controles.
<b>Moavero et al 2020</b> <i>EEG characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. (129)</i>	TDAH: 13 Control 14 TDAH con ET: 6	La latencia de la negatividad de discordancia fue más corta en el TDAH; la amplitud de la negatividad de discordancia fue mayor en el TDAH. La amplitud de la p300 fue menor en el TDAH incluso en los comórbidos con ET.
<b>Dini et al 2020</b> <i>Investigation of brain functional networks in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder. (162)</i>	TDAH: 24 Controles; 25 7-11	El coeficiente de agrupamiento es significativamente mayor, y la longitud es significativamente menor en la banda beta
<b>Munger et al 2021</b> <i>Behavioral and neurophysiological markers of ADHD in children, adolescents, and adults: a large-scale clinical study. (130)</i>	TDAH: 447 Control: 227 6-60	Amplitudes de atenuadas y latencias de parcialmente aumentadas en el TDAH

**Tabla 1.8.** Biomarcadores TDAH en la infancia y adolescencia. Continuación

<b>RESULTADOS</b>		
<b>EEG</b>		
<b>Abmadi et al 2020</b> <i>Cortical source analysis of resting state EEG data in children with attention deficit hyperactivity disorder. (131)</i>	TDAH: 40 Control : 41 8-16	Aumento de las relaciones de potencia theta/betas difusas con una disminución generalizada del coeficiente beta en el TDAH.
<b>Saito et al 2020</b> <i>Association of inattention with slow-spindle density in sleep EEG of children with attention deficit hyperactivity disorder. (132)</i>	TDAH: 21 Controles; 18 7-11	Frecuencias de huso del sueño más altas (12-14 Hz) en la fase 2 del sueño en el TDAH
<b>Luo et al 2022</b> <i>Aberrant brain dynamics and spectral power in children with ADHD and its subtypes. (133)</i>	TDAH I. 54 TDAH C: 53 Control: 54	Machine learning para identificar microestados del EEG. Red de saliencia disminuida (estado C), mayor duración y contribución de la red frontoparietal (estado D), mayor potencia delta en el área fronto-central y mayor potencia de la relación theta/beta en el área frontotemporal bilateral en los cerebros con TDAH. Microestado EEG único en todos los subtipos, inatención predominante (TDAH-I) e hiperactividad-impulsividad predominante (TDAH-HI), incluido el TDAH-C que tiene mayor ocurrencia y cobertura en la red visual (estado B) que el TDAH-I.
<b>RESONANCIA MAGNETICA</b>		
<b>Wang et al 2018</b> <i>Diagnostic model for attention-deficit hyperactivity disorder based on interregional morphological connectivity. (163)</i>	TDAH: 36 Control: 35 8,3-14,71 a	Alteración en el conectividad en ínsula, caudado inferior y polo frontal postcentral en TDAH.
<b>Albaugh et al 2017</b> <i>Inattention and reaction time variability are linked to ventromedial prefrontal volume in adolescent. (143)</i>	2223 adolescentes 12-16 a	La estructura de la corteza prefrontal ventromedial se asoció negativamente con las medidas multiinformantes de los síntomas del TDAH.

**Tabla 1.8.** Biomarcadores TDAH en la infancia y adolescencia. Continuación

RESULTADOS		
<b>RESONANCIA MAGNETICA</b>		
<b>Adisetiyo et al 2014</b> <i>Multimodal MR imaging of brain iron in attention deficit hyperactivity disorder: a noninvasive biomarker that responds to psychostimulant treatment? (144)</i>	TDAH: 22 Control: 27 8-18	Niveles reducidos de hierro cerebral en el TDAH.
<b>Hai et al 2020</b> <i>Neurochemical correlates of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (139)</i>	TDAH:21 Control: 15 8-11	Glutamato, N-acetil aspartato y colina reducidos en el CPF derecho del cerebro con TDAH.
<b>Chen et al 2021</b> <i>Increased interhemispheric somatomotor functional connectivity and mirror overflow in ADHD (145)</i>	TDAH :62 Control: 57 8-12 a	Aumento de la conectividad funcional somatomotora interhemisférica en el TDAH.
<b>Tremblay et al 2020</b> <i>Tracking inhibitory control in youth with ADHD: a multi-modal neuroimaging approach (147)</i>	TDAH:60 Control: 16 10-18 a	Anisotropías fraccionales alteradas entre la circunvolución frontal inferior derecha y la circunvolución temporal superior derecha, entre la circunvolución frontal inferior derecha y el cíngulo posterior derecho, entre el cíngulo anterior derecho y el cíngulo posterior, y entre la circunvolución temporal media izquierda (BA 39) y el cíngulo posterior izquierdo en el TDAH.
<b>ESPECTROSCOPIA FUNCIONAL (fNIRS)</b>	<b>EDAD</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>Yasumura et al 2019</b> <i>Age-related differences in frontal lobe function in children with ADHD. (150)</i>	TDAH: 67 Control: 140 6-12 a	Señales reducidas en el CPF derecho y medio en el TDAH, compensadas por el CPF izquierdo.
<b>Hu et al 2021</b> <i>Disrupted signal variability of spontaneous neural activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. (151)</i>	TDAH: 42 Control :41 8-12 a	Reducción de la variabilidad de las señales cerebrales en las redes funcionales cerebrales primarias y de alto orden con TDAH.
<b>Wang et al 2020</b> <i>Disrupted functional brain connectivity networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from resting-state functional near-infrared spectroscopy.(142)</i>	TDAH 30 Control: 30 7-12	Tanto la conectividad funcional como la eficiencia global de la red disminuyeron en el TDAH.

**Tabla 1.8.** Biomarcadores TDAH en la infancia y adolescencia. Continuación

		RESULTADOS
ESPECTROSCOPIA FUNCIONAL (fNIRS)	EDAD	RESULTADOS
<b>Grazioli et al 2019</b> <i>Association between fatty acids profile and cerebral blood flow: an exploratory fNIRS study on children with and without ADHD. (152)</i>	TDAH :24 Control : 22 8-14 a	Niveles más bajos de ácido araquidónico en niños con TDAH.
<b>Nagashima et al 2014</b> <i>Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: a fNIRS study. (153)</i>	TDAH :16 Control: 16 6-14 a	Reducción de la activación en el IFG/MFG derecho durante tareas go/no-go en el TDAH.
<b>Monden et al 2015</b> <i>Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS. (154)</i>	TDAH 30 Control: 30 6.-15	Hipoactivación prefrontal derecha en TDAH
<b>FISIOLÓGICOS</b>		
<b>Das et al 2021</b> <i>A robust machine learning based framework for the automated detection of ADHD using Pupillometric biomarkers and time series analysis.(164)</i>	TDAH :28 Control : 22	Disminución del tamaño de la pupila en TDAH
<b>Sou Nobuwaka et al 2021</b> <i>Identification of attention-deficit hyperactivity disorder based on the complexity and symmetry of pupil diameter. (155)</i>	TDAH :16 Control: 22	Diámetros de la pupila mal amplios y menor complejidad temporal en TDAH.
<b>Wainstein et al 2017</b> <i>Pupil size tracks attentional performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. (165)</i>	TDAH :28 Control: 22	Separation anxiety disorder, ADHD, Simple phobia and Learning disability.

## **1.6. Tratamiento del TDAH en la infancia**

Las guías clínicas actuales recomiendan un enfoque de tratamiento multimodal y multidisciplinario individualizado. Sobre la base de una amplia psicoeducación, se debe establecer un marco de intervenciones farmacológicas y/o no farmacológicas, que tenga en cuenta la edad, la gravedad de los síntomas y las necesidades individuales del paciente. En el TDAH del adulto, el tratamiento generalmente sigue el mismo enfoque multimodal y multidisciplinario, mientras que idealmente involucra a la pareja, la familia o la relación cercana del paciente.

El TDAH genera una carga considerable a nivel individual, familiar y social y tiene un impacto importante en la calidad de vida y el funcionamiento diario. Los pacientes con TDAH tienen un mayor riesgo de sufrir resultados negativos graves, incluidos resultados educativos deficientes, lesiones y accidentes embarazos adolescentes, conflictos familiares, y comportamiento delictivo y encarcelamiento con un incremento del gasto sanitario y social por persona que puede ser atenuado si se realizan intervenciones terapéuticas dirigidas al control de los síntomas nucleares del trastorno y por tanto de las complicaciones asociadas. (73,166–169)

### **1.6.1. Tratamiento psicológico**

Los tratamientos conductuales para el TDAH son de naturaleza diversa y tienen un contenido y enfoque diferentes según la edad del paciente. En el caso de los niños en la etapa preescolar y primaria, se entrena a los padres para que mejoren su método de disciplina e interacción con sus hijos. En el caso de los adolescentes y los adultos, la terapia ayuda a los pacientes a mejorar sus habilidades de organización. En algunos pacientes, los profesores pueden contribuir con un programa destinado a mejorar el comportamiento del niño. Algunas de estas terapias se centran en la mejora de los comportamientos sociales y en el desarrollo de habilidades prácticas.

#### **1. Terapia de Conducta**

La Terapia de conducta se basa en un análisis funcional de la conducta en el que se identifican los factores que están manteniendo la conducta inadecuada, se delimitan las conductas que se desea cambiar, se lleva a cabo la observación y registro de éstas, se analizan las contingencias existentes, se construye un nuevo sistema de contingencias acorde con los objetivos propuestos, se planifica un programa de reforzamientos y se evalúa el programa durante el tratamiento.

Los reforzamientos positivos pueden incluir alabanza, atención positiva, recompensas y privilegios. Las técnicas para reducir los comportamientos no deseados incluyen el coste de respuesta, el tiempo fuera o aislamiento, la sobrecorrección, la extinción y el castigo. Otras técnicas de modificación de conducta son la economía de fichas que combina el reforzamiento positivo, el coste de respuesta y el contrato de contingencias.

La terapia de conducta es una de las estrategias más utilizadas en el tratamiento psicológico de niños y adolescentes con amplia evidencia de eficacia en diversos metaanálisis. (175–178)

## **2. Entrenamiento en habilidades sociales**

Los niños y adolescentes con TDAH presentan a menudo problemas de relación con la familia, tienen dificultades en habilidades sociales y problemas de relación con los iguales. El entrenamiento en habilidades sociales emplea técnicas de la TCC y se realiza habitualmente en formato grupal.

## **3. Entrenamiento parental**

Los niños con TDAH no reaccionan ante los métodos usuales de disciplina y sus comportamientos generan conflictos, desaprobación, rechazo, dificultades emocionales y sentimientos de culpa que es necesario controlar. Por otra parte, las dificultades de relación, una vez establecidas, tienden a automantenerse y de ahí la necesidad del trabajo con la familia, en cuyo medio debe controlarse gran parte del comportamiento disfuncional. El entrenamiento de los padres o la información puede ayudar disminuyendo la ansiedad de éstos ante las conductas de sus hijos.

El entrenamiento de padres se trata de un programa de tratamiento conductual que tiene como objetivo dar información sobre el trastorno, el entrenamiento a los padres en técnicas de modificación de conducta para mejorar el manejo de sus hijos, incrementar la competencia de los padres, mejorar la relación paterno-filial mediante una mejor comunicación y atención al desarrollo del niño.

Los programas son estructurados, se desarrollan en un número específico de sesiones y se realizan habitualmente en grupo.

Existen varios ejemplos de programas son: Triple P (179,180); The Incredible Years (181–183); The Community Parent Education Program (Cunningham). Los programas de entrenamiento de padres, han mostrado su eficacia en

tratamiento para el TDAH, un metaanálisis llevado a cabo por Rimestead y cols en 2019 reportó que el entrenamiento de los padres de niños preescolares con TDAH se asociaba con una reducción moderada de los síntomas de TDAH informados por los padres (15 estudios, pocos con controles activos, y más de mil individuos) y de los problemas de conducta (14 estudios, pocos con controles activos, y más de mil individuos), pero no hubo resultados significativos para los síntomas de TDAH evaluados de forma independiente (6 estudios, con 403 individuos) ni para los problemas de conducta (6 estudios, 311 individuos). (184)

Se llevan a cabo mediante sesiones estructuradas y parten de los principios de la terapia familiar, terapia cognitiva y terapia cognitivo conductual.

La terapia de entrenamiento de padres tiene los objetivos como:

- Reforzar y promover conductas apropiadas.
- Desactivar las conductas desadaptadas.
- Emplear refuerzos positivos y negativos.
- Aprender métodos de castigo no violento y adecuado.
- Prever los problemas y resolverlos antes que exploten

#### **4. Terapia Cognitiva**

La terapia cognitiva tiene como objeto identificar y modificar las cogniciones desadaptativas, poniendo de relieve el impacto sobre la conducta y las emociones para sustituirlas por otras cogniciones más adecuadas. Estos objetivos se llevan a cabo mediante diversos procedimientos, entre los que destacan el entrenamiento en técnicas de autoinstrucciones, autocontrol y resolución de problemas. El entrenamiento cognitivo mostrado eficacia en el tratamiento con menores con TDAH tal y como refleja el metaanálisis de Scionti y cols de 2019 con 32 estudios y con más de dos mil sujetos que reportó pequeñas a moderadas mejoras en el funcionamiento ejecutivo en preescolares con TDAH. (185)

##### **1.6.2. Tratamiento farmacológico**

El tratamiento farmacológico forma parte de un plan de tratamiento integrado y multimodal que debe incluir educación e intervenciones psicosociales.

Al igual que con todos los tratamientos farmacológicos en medicina, es necesario considerar la relación riesgo/beneficio antes de iniciar cualquier medicamento.

Entre los factores a considerar, la alta morbilidad del TDAH hace que sea importante que también sopesemos el riesgo de no tratar el TDAH. El TDAH no se ha asociado con una disminución social, educativa, vocacional, de autocuidado y de funcionamiento, así como tasas más altas de lesiones accidentales.

La elección de la medicación ha de guiarse mediante la evaluación de la gravedad de los síntomas, la presencia de comorbilidades y los períodos del día en los que se necesita el alivio de los síntomas, (solo durante el horario escolar, durante una jornada escolar prolongada durante un día de trabajo o durante la noche).

Varios metaanálisis han demostrado la superioridad del tratamiento farmacológico con estimulantes en el tratamiento de los síntomas nucleares del TDAH, así como sus comorbilidades en la población infantojuvenil.

**Storebo y cols. (2015)** con un análisis de 19 ensayos de grupos paralelos con más de 1600 participantes encontraron que el metilfenidato produjo mejoras de moderadas a grandes en los síntomas del TDAH calificados por los maestros, el comportamiento calificado por los maestros y la calidad de vida calificada por los padres. (186)

**Couglin y cols. (2015)** con un metaanálisis de 23 estudios con más de 2900 niños con TDAH evidencio que los medicamentos estimulantes redujeron la ansiedad en un 14 % en comparación con el placebo;(187)

**Pringsheim y cols. (2015)** con 1300 participantes encontraron que los estimulantes son altamente efectivos para reducir la agresión, el comportamiento oposicionista y los problemas de conducta en jóvenes con TDAH (con y sin trastorno de oposición desafiante) y trastorno de conducta. (188)

Uno de los estudios que más pacientes ha agrupado en relación al tratamiento farmacológico y no farmacológico, ha sido un metaanálisis de red bayesiana de efectos aleatorios publicado en el año 2017 que analizó por clase e individualmente los tratamientos farmacológicos, incluyendo 190 ensayos aleatorios (52 intervenciones diferentes agrupadas en 32 clases terapéuticas) y de donde reclutaron a 26114 participantes con TDAH.

Los análisis obtenidos indicaron que, a nivel de clase, la terapia conductual (sola o en combinación con estimulantes), estimulantes y no estimulantes parecían significativamente más eficaz que el placebo.

La combinación de terapia conductual con estimulantes parecía superior a los estimulantes o no estimulantes.

Los estimulantes parecieron superiores a la terapia conductual, el entrenamiento cognitivo y los no estimulantes.

Entre los diferentes fármacos, el metilfenidato, la lisdexanfetamina, la atomoxetina, la guanfacina y la clonidina parecieron significativamente más eficaces que el placebo. El metilfenidato y la anfetamina parecían más eficaces que la atomoxetina y la guanfacina.

El metilfenidato y la clonidina parecían mejor aceptados que el placebo y la atomoxetina. La mayoría de los tratamientos farmacológicos eficaces se asociaron con efectos adversos (anorexia, pérdida de peso e insomnio), pero no se observó un aumento del riesgo de eventos adversos graves.

No se encontraron evidencias con el entrenamiento cognitivo, neurofeedback, antidepresivos, antipsicóticos, terapia dietética, ácidos grasos y otras medicinas complementarias y alternativas. (189)

**Córtese y cols (2018)** en un análisis de 133 ensayos controlados que evaluó un total de 10 068 menores encontró que los estimulantes son muy efectivos para reducir los síntomas del TDAH en comparación con el placebo, las anfetaminas y el metilfenidato se asociaron con grandes mejoras en todos los grupos de edad (6 estudios de jóvenes con 2179 participantes y 11 estudios con 2009 participantes) respectivamente (190).

La intervención farmacológica es por tanto uno de los pilares de tratamiento en el TDAH y está avalado por las diferentes organizaciones médicas estadounidenses (102) canadienses (81) latinoamericanas y europeas (80,84,191) recomiendan el uso de fármacos psicoestimulantes.

Sin embargo, la mayoría de éstas recomiendan comenzar con la psicoeducación y el manejo del comportamiento, particularmente para las personas con síntomas leves y leve deterioro.

Las guías de americanas difieren y sugieren que la medicación se considere con el tratamiento inicial. Para los niños menores de 6 años, existe consenso es que el tratamiento debe comenzar con el manejo del comportamiento en forma de capacitación de los padres y que la medicación debe reservarse para casos más graves. o casos que no responden.

Las pautas del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sin embargo, recomiendan que el manejo de medicamentos para niños menores de 5 años se considere solo cuando se haya intentado capacitar a los padres, no se haya obtenido una mejora clínica y se ha consultado el caso con un especialista de niños preescolares. (Tabla 1.9 y 1.10)

**Tabla 1.9.** Recomendaciones Terapéuticas en el manejo del TDAH

	NICE (192)	Francia (193)	GPC (España) (80)	CADDRA (81)	APA (102)
Preescolares	<b>NO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL.</b> Intervención conductual previa. Solo Medicación en casos graves				
6-12 años	Conductual y tratamiento de padres. Fármacos en casos moderados y graves			Multimodal	
12-18 años	Fármacos Primera opción terapéutica				
Fármacos	1 Metilfenidato 2 Lisdexanfetamina. 3 Atomoxetina o guanfacina.				

**Tabla 1.10.** Clasificación de la medicación

<b>PRIMERA LINEA</b>
Metilfenidato.
Lisdexanfetamina.
<b>SEGUNDA LINEA</b>
Atomoxetina.
Guanfacina.
Clonidina.
<b>OTROS FÁRMACOS</b>
Pemolina.
Buspirona.
Bupropion.
Modafinilo.
Viloxacina.

### 1.6.2.1. *Estimulantes:*

El tratamiento de TDAH con fármacos estimulantes comenzó de forma casual en el año 1937 al observar que en una muestra de niños con trastornos de conducta mejoraban en la toma de bencedrina, mezcla racémica de dextro y levoanfetamina. (15)

Los psicoestimulantes son un grupo heterogéneo de fármacos que incluyen el metilfenidato, lisdexanfetamina y la anfetamina siendo fármacos de primera línea para pacientes con TDAH. (80,81,102,191,193)

Su mecanismo de acción radica en la inhibición del transportador de dopamina y norepinefrina, Las acciones del metilfenidato incluyen la inhibición del transportador de dopamina y noradrenalina, mostrando un poder agonista indirecto sobre los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos. (liberan catecolaminas y bloquean la recaptación e inhiben las enzimas de metabolizan las aminas en espacio sináptico) de aminas por la neurona presináptica.

Al potenciar el impacto de la dopamina y la norepinefrina, los psicoestimulantes aumentan la eficiencia de la actividad de la corteza prefrontal y optimizan la función ejecutiva y atencional en pacientes que padecen TDA Presentan además leve actividad agonista en el receptor de serotonina tipo 1A y la redistribución del transportador de monoamina vesicular 2 transportador de monoamina vesicular y la actividad de la monoaminoxidas (123).

Los efectos clínicos de los estimulantes son inmediatos y empiezan a notarse a los 30 minutos de haberlos ingerido y comienzan a disminuir a los 3-6 horas tras haber tomado el fármaco.

El tratamiento siempre ha de iniciarse con dosis bajas, dado que el efecto terapéutico no puede predecirse por el peso, la edad o la gravedad clínica del paciente e ir incrementando en función de la respuesta terapéutica. No es necesario medir los niveles plasmáticos dado que la dosis oral guarda relación con los niveles plasmáticos, pero no con los niveles del sistema nervioso central. (73,166,194,195)

Antes de iniciar un tratamiento con un estimulante deben recogerse variables como:

- Peso
- Talla
- Frecuencia cardiaca
- Tensión arterial

que deben ser monitorizadas para 3-6 meses mientras dure el tratamiento, no recomendándose en la actualidad la realización de pruebas cardiológicas en ausencia de historia familiar cardiológica. (196)

Existe suficiente evidencia en la literatura que demuestran que los estimulantes son eficaces en la reducción de los síntomas nucleares del TDAH, sin embargo, el impacto funcional en la vida del paciente se ha de tener en cuenta y evaluar las complicaciones asociadas potencialmente que puedan ocurrir tanto a corto como largo plazo. Existen diversos estudios con resultados clínicamente significativos que evidencian reducciones en las asistencias a urgencias por traumas así como consumo de sustancias y criminalidad. (166,190)

A pesar de la evidencia del uso de estimulantes como primera opción terapéutica farmacológico, en su eficacia para reducir los síntomas del TDAH en el tratamiento a corto plazo los efectos a más largo plazo se han investigado menos. B Las observaciones de seguimiento del estudio Multimodal Treatment of ADHD (MTA) sugieren que a los niños con TDAH que continuaron con los psicoestimulantes durante más de 10 años no les fue mejor en términos de reducción de los síntomas que a los que suspendieron la medicación. (197)

En este sentido, y ante la controversia de los datos obtenidos en un estudio aleatorizado de (des)continuación con metilfenidato, controlado con placebo, de siete semanas de duración, se investigó el cambio en los síntomas del TDAH en niños y adolescentes que habían sido tratados previamente con metilfenidato en atención regular durante más de dos años. Los autores informaron una diferencia significativa entre los grupos en el cambio a lo largo del tiempo a favor del grupo que continuó el tratamiento con metilfenidato. Dichos datos respaldan las recomendaciones de las guías clínicas de que los pacientes con TDAH deben ser evaluados periódicamente, lo que podría incluir un intervalo sin medicación, para determinar si existe una necesidad continua de tratamiento con psicoestimulantes. (198)

En relación con la eficacia terapéutica los diferentes estimulantes han mostrado mayor eficacia similar frente al placebo y no estimulantes sin embargo existen algunos estudios que muestran leve superioridad de las anfetaminas frente al metilfenidato.

Un metaanálisis adicional de niños con TDAH en 22 ensayos y adolescentes con TDAH en nueve ensayos comparó metilfenidato y anfetamina y encontró que ambas intervenciones eran muy eficaces, con efectos ligeramente mayores para la anfetamina (0,99) en relación con el metilfenidato (0,72). (199)

### a. Metilfenidato

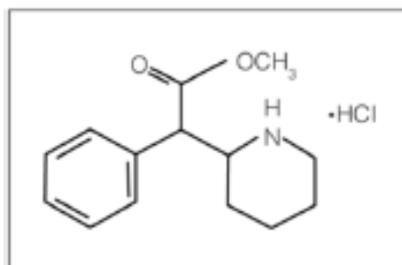


Figura 1.15. Fórmula química del MTF

De todos los estimulantes el metilfenidato es el que más ampliamente estudiado en la población infantojuvenil considerándose la primera opción terapéutica (73,167,194,200,201) siendo un fármaco seguro en el uso en niños y adolescentes con elevada eficacia para la reducción de los síntomas del TDAH en el tratamiento a corto y a largo plazo. (Figura 1.15)

En la práctica clínica alrededor de un 70 % de los niños tiende a mejorar con metilfenidato requiriendo una parte de ellos un ajuste de dosis, dado que la acción terapéutica en los fármacos se encuentra relacionada con la dosis, el modo de liberación, las concentraciones plasmáticas y los efectos bioquímicos y fisiológicos sobre el órgano diana.

Su forma habitual es la vía oral con un pico de concentración plasmática a la 1-2 horas tras la ingesta, que coincide con el efecto clínico máximo teniendo una vida media corta y una baja duración en la eficacia (2-5 horas). La escasa durabilidad en la acción y la necesidad de repartición de las dosis hace que sea difícil la cumplimentación de las pautas de tratamiento lo que ha hecho que en los últimos 15 años hayan ido apareciendo preparaciones de acción más prolongada que posibiliten una sola toma. (Figura 1.16)

El metilfenidato de liberación inmediata presenta una rápida absorción y un efecto fin de dosis en 3 horas por los que los preparados de liberación prolongada permiten una dosis de liberación inmediata con otro de prolongada (Figura 1.16), diferenciándose unos de los otros en los diferentes porcentajes de liberación inmediata y prolongada que contienen, el mecanismo de liberación y la duración del efecto. (Tabla 1.11)

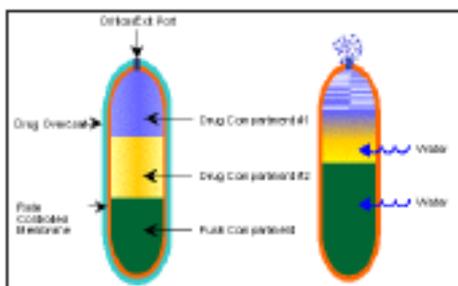


Figura 1.16. Liberación Osmótica del metilfenidato

Tabla 1.11. Formulaciones de Metilfenidato

FORMULACIONES DE METILFENIDATO (MTF) DE LIBERACION PROLONGADA (202)				
	MTF Liberación Modificada 50/50	MTF Liberación Modificada 30/70	MTF Liberación Osmótica	MTF Liberación retardada
Duración del efecto	4-6 h	6-8 h	8-10 h	8-10h
Forma de liberación	50 % inmediata 50 % prolongada	30 % inmediata. 70% retardada	22 % inmediata 78% retardada	50 % inmediata 50 % a las 4 horas

En términos generales se recomienda dosis de 0,5-2 mgr/kg, pero la dosis de cada paciente ha de ajustarse en función de la respuesta clínica medida con escalas y de los efectos adversos que aparezcan. (201)

**b. Lisdexanfetamina**

La lisdexanfetamina está compuesta por un enantiómero de la dextroanfetamina unido por su grupo amino mediante un enlace covalente al aminoácido L-lisina, para dar forma a un éster conjugado soluble en agua. Este éster conjugado forma un profármaco, un compuesto farmacológicamente inactivo que se hará activo en el organismo mediante su conversación metabólica, una hidrólisis que separa la D-anfetamina de la L-Lisina haciendo así que la primera pueda ser activa. (Figura 1.17)

La adición de la L-Lisina a la D-anfetamina forma un éster hidrosoluble que posibilita la liberación gradual, estable y prolongada de la anfetamina con escasa variación inter e intraindividual, proporciona concentraciones plasmáticas mantenidas de anfetamina gracias a su forma de bioconversión (hidrólisis enzimática en membrana de eritrocitos) y dificulta el uso recreativo al ser molécula inactiva. (203)

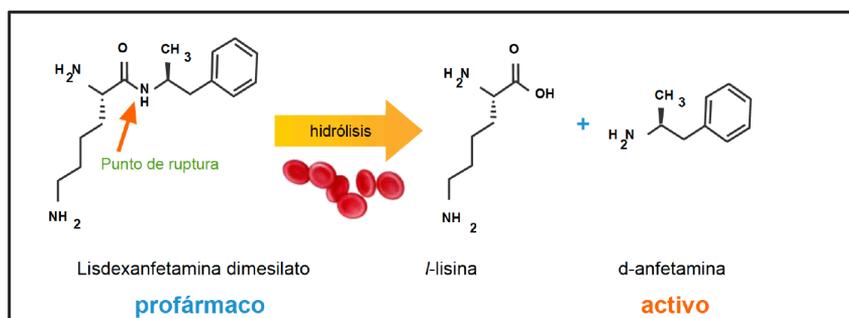


Figura 1.17. Estructura química de la lisdexanfetamina

La vida media de la lisdexanfetamina en sangre es menor de una hora, pero la D-anfetamina se mantiene durante 9 -13 h.

El inicio de su efecto se produce en menos de dos horas tras su toma oral, alcanzando su concentración máxima entre 3-4 horas tras su ingesta sus efectos se prolongan entre 10 y 13 horas.

La comercialización en España es en capsulas de 30, 50 y 70 mgr, iniciando la toma con la dosis más baja evaluando la optimización en relación a la respuesta clínica y remisión de los síntomas.(190,204–207)

### 1.6.2.2. No estimulantes

#### a. Atomoxetina

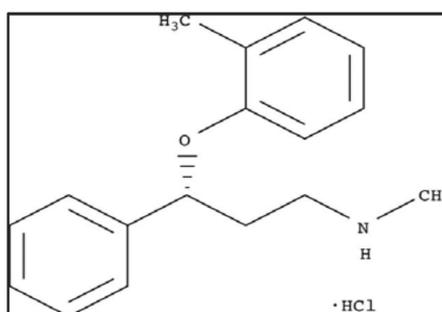


Figura 1.18. Estructura química de la atomoxetina

La atomoxetina se considera un tratamiento de según elección teniendo menor efecto terapéutico que los estimulantes (168,189,204,208), sin embargo según estudios esta

especialmente indicada en pacientes con trastorno por tics, ansiedad y aquellos con consumo de sustancias. (190,209,210). (Figura 1.18)

La atomoxetina es un inhibidor noradrenérgico potente y con selectividad para la recaptación de noradrenalina (NA), que comparte con el metilfenidato mecanismos catecolaminérgicos presinápticos, aumentando la concentración de noradrenalina en la corteza prefrontal.

La atomoxetina presenta una rápida absorción tras la administración oral, la amplia distribución y la unión a proteínas plasmáticas.

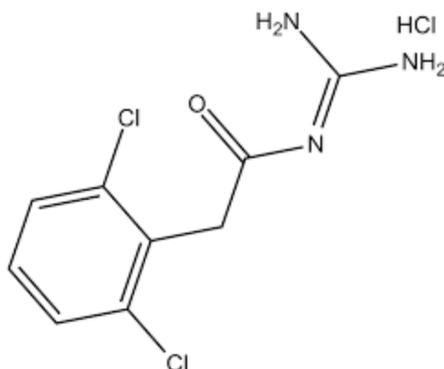
La acción terapéutica de la atomoxetina tarda entre 3-4 semanas en iniciar el efecto y se mantiene a lo largo del tiempo.

En el tratamiento con atomoxetina es necesario la monitorización del peso, talla, tensión arterial y frecuencia cardiaca como se realiza con los estimulantes.

La posología debe iniciarse por 0,3-0,5 mgr/kg/día que se aumenta lentamente a lo largo de un periodo de tres semanas hasta una dosis máxima de 1,2 -1,8 mgr/día.

La máxima eficacia terapéutica se alcanza a las 6 semanas y persiste y mejoría a lo largo de los meses. (211)

## b. Guanfacina



**Figura 1.19.** Estructura química de la guanfacina

La guanfacina es un agonista alfa adrenérgico derivado de la clonidina, la acción presináptica de la guanfacina es menos intensa que la clonidina, pero estimula los receptores alfa-2 postsinápticos de la corteza prefrontal, lo que a su vez mejora la memoria de trabajo y los mecanismos de atención. (Figura 1.19)

La eficacia de la guanfacina se ha evidenciado que es menor que con los estimulantes, estando especialmente indicado en fracaso a los estimulantes y cuando existen trastornos comórbidos como los tics, ansiedad o trastorno de conducta. (212–215)

Desde el punto de vista farmacocinético la guanfacina se absorbe vía oral y tiene una vida media de 12-18 horas con un pico plasmático a las 2-5 horas.

Previo al inicio del tratamiento se han de monitorizar las funciones cardiovasculares dado que la guanfacina afecta al pulso y la presión arterial.

La guanfacina está aprobada en menores entre 6 y 17 años en los que no ha funcionado el tratamiento con estimulantes o no ha dado los resultados deseados.

La dosis es de 0,05 a,12 /kgr de peso comenzado por 1 mgr aumentando semanalmente.

### 1.6.2.3. Efectos adversos fármacos primera y segunda línea

Tabla 1.12. Efectos adversos de los fármacos para TDAH

	REACCIÓN ADVERSA	ESTIMULANTES	NO ESTIMULANTES	
			Atomoxetina	Guanfacina
<b>Tensión arterial</b>	Aumento	+	+	Al interrumpir
<b>Frec. Cardíaca</b>	Disminución			+
<b>Gastrointestinal</b>	Disminución apetito	+	+	Baja incidencia
	Estreñimiento/Diarrea	+	+	+
	Boca seca	+	+	+
	Malestar	+	+	Dolor
	Nauseas	+	+	+
	Ansiedad	+	+	Baja incidencia
<b>Sistema Nervioso y Alteraciones mentales</b>	Mareos	+		
	Irritabilidad	+	+	Baja incidencia
<b>Otros</b>	Cefalea	+	+	+
	Insomnio	+	+	Baja incidencia
	Efecto Rebote	+		
	Tics	+		Baja incidencia
<b>Otros</b>	Somnolencia		+	+
	Disminución peso	+	+	
	Alteración sexual	Poco común	+	
	Reacción piel	+	+	Baja incidencia

### 1.6.2.4. Otros fármacos:

#### a. Pemolina

Fármaco de los más antiguos que pertenece al grupo de los estimulantes y mejora el cuadro clínico del TDAH. Es una oxazoladina que forma quelatos con el magnesio mejorando la clínica nuclear el TDAH. Es un agonista dopaminérgico cuya acción tarda más tiempo en aparecer que otros estimulantes.

La pemolina dispone de dos ensayos clínicos controlados con placebo, los resultados muestran que la pemolina es más eficaz que el placebo, aunque la respuesta terapéutica es inferior a la del metilfenidato o a la de los derivados anfetamínicos. (216,217) Debido al riesgo añadido de causar hepatotoxicidad grave por lo que se ha retirado del mercado. (218)

**b. Bupropion**

El bupropion es otro fármaco empleado en el tratamiento inhibe la recaptación de dopamina y de noradrenalina por lo que también se puede considerar como un estimulante.

El tratamiento con bupropion dispone de escasos estudios, en uno de ellos se encontraron diferencias significativas a partir del tercer día tras la toma inicial en los ítems de trastornos de conducta como en la impulsividad en la escala CPRS así como mejoría en el CPT (219). Son necesarios más estudios en niños y adolescentes para evaluar su eficacia a largo plazo.

**c. Modafinilo**

El modafinilo es un fármaco cuyo mecanismo es el de activar la corteza cerebral lo que mejora los mecanismos de atención y concentración, Es un fármaco de estructura y mecanismo de acción distinto a los psicoestimulantes y antidepresivos, cuya eficacia en la reducción de síntomas del TDAH ha sido comprobada en un reciente estudio controlado con placebo Su uso estaría reservado a casos en los que Metilfenidato o Atomoxetina no resultan eficaces, si bien ha mostrado también ser un fármaco seguro y bien tolerado (220,221)

**d. Viloxacina**

Inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina como no estimulante para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en pacientes pediátricos y adultos. Esta es una formulación novedosa de un agente farmacológico comercializado anteriormente en Europa para el tratamiento de la depresión en adultos.

La viloxazina recibió su primera aprobación pediátrica en abril de 2021 en los EE. UU. para el tratamiento del TDAH en pacientes pediátricos de 6 a 17 años. La aprobación se basó en los resultados positivos de una serie de ensayos clínicos de fase III a corto plazo en los que la viloxazina mejoró la gravedad de los síntomas del TDAH en niños y adolescentes con TDAH diagnosticado. La viloxazina está disponible en cápsulas de liberación prolongada para administración oral una vez al día. (222)

## **1.7. Movimientos oculares: la vergencia ocular y su papel en la atención visual**

La atención es un mecanismo neuronal que permite seleccionar información sensorial relevante para un mayor procesamiento de la información visual, estando los circuitos neuronales de la atención directamente relacionados con el sistema motor ocular. (223)

La atención visual selectiva actúa como un mecanismo clave que ayuda al reconocimiento eficiente de objetos, a la conciencia perceptiva, al comportamiento dirigido a un objetivo y el almacenamiento selectivo de la memoria. La expresión más natural y extendida de la atención selectiva visual es cuando las personas dirigen su mirada hacia un objeto destacado o interesante en su entorno, para alinearlo con la fovea de la retina lo que permite un procesamiento más detallado de objeto fijo a expensas de los objetos competidores que caen sobre las regiones periféricas de la retina. Sin embargo, está bien establecido que la atención selectiva puede dirigirse a ubicaciones y objetos extrafoveales, desvinculando así de manera efectiva el poder de alta resolución de la fovea, del procesamiento cerebral mejorado debido a la atención selectiva. (223–226)

Un cambio en la atención se encuentra seguido de un movimiento sacádico del ojo para cambiar la fijación y el foco de la mirada hacia el lugar que ha llamado la atención. Pero la atención visual también se relaciona con pequeños movimientos sacádicos de fijación que no cambian el foco de la mirada, donde la dirección de los micromovimientos sacádicos puede revelar la orientación de la atención visual encubierta. (227)

La función de los movimientos oculares de fijación no se limita a la atención, sino que también incluye la prevención de la pérdida de la visión consciente, la mejora de la agudeza visual, la reducción de la disparidad binocular y el ajuste de posiciones de los ojos después de un objetivo sacádico (228).

### **1.7.1. Atención selectiva y su papel en la visión**

La atención selectiva es una de varias estrategias que emplea el sistema visual para gestionar esta gran cantidad de información y se refiere a la capacidad que tiene el organismo para centrarse en aquellos estímulos que le resultan relevantes, en presencia de otra serie de estímulos irrelevantes, que van a ser ignorados.

Para Garcia Sevilla (229) la atención selectiva es: «..la actividad que pone en marcha y controla los procesos y mecanismos por los cuales el organismo procesa tan sólo una parte de toda la información y/o da respuesta tan sólo a aquellas demandas del ambiente que son realmente útiles e importantes».

Por lo que según esta definición se deberían destacar dos aspectos relacionados con esta selectividad atencional: Por un lado, la selección de estímulos, y por otro lado la selección de respuestas.

**La selección de estímulos** hace alusión a un mecanismo de filtrado de información que se pone en marcha cuando los mecanismos atencionales necesitan seleccionar un fracción concreta de entre todos los estímulos concurrentes en el ambiente para procesarla, recibiendo el resto de la información irrelevante un procesamiento nulo.

**La selección de respuestas**, por otro lado, es un mecanismo que se pone en marcha una vez procesada la información que llega y tiene como función seleccionar entre todas las respuestas la más adecuada inhibiendo el resto.

En la actualidad, la mayoría de los estudios sobre atención selectiva se basan en la modalidad sensorial visual. El acto de seleccionar implica en cierto modo controlar o dirigir la atención y este control atencional puede estar dirigido: (224)

- Por estímulos, en este caso podemos hablar de un procesamiento **bottom-up (abajo-arriba)**. En este caso el sujeto no pone en marcha ningún tipo de mecanismo intencional y son los estímulos los que controlan y dirigen la atención del sujeto. El control atencional es involuntario y dirigido por estímulos.
- Por metas, en este caso podemos hablar de un procesamiento **top-down (arriba-abajo)**, donde el sujeto sigue alguna meta o intención y procesa la información atendiendo a estímulos relevantes por sus propósitos. En este caso el control atención es voluntario y dirigido por metas.

En un nivel funcional sin alteraciones, la modulación «top-down» guía y enfoca las señales sensoriales entrantes, atenuando de manera efectiva, o incluso descartando, estímulos irrelevantes, con el resultado de reducir o limitar la cantidad total de información que llega a las áreas sensoriales. En el caso de la visión natural, el comportamiento natural guiado visualmente genera un patrón continuo de entrada retinal espectralmente compleja y temporalmente dinámica. (230)

La atención selectiva, por tanto; puede verse como el mecanismo que media en la elección del siguiente objetivo para el análisis foveal preferencial, lo que ayuda al sistema oculomotor a optimizar el muestreo sensorial del entorno visual. Además, centra el procesamiento en un solo objeto con el fin de planificar respuestas conductuales coherentes dirigidas al objeto seleccionado, ya que los sistemas motores en general, están físicamente limitados y pueden solo actuar sobre uno (o unos pocos) objetos en un momento dado y es necesaria para bloquear el acceso de las representaciones perceptivas a los sistemas de memoria permitiendo la entrada de la representación seleccionada en la memoria de trabajo y la percepción consciente. De esta manera el de la entrada retiniana se focaliza en un solo objeto, dado que el procesamiento y reconocimiento simultáneos de todos los objetos superaría la capacidad de procesamiento del sistema visual, y ayuda a la unión correcta de las características elementales pertenecientes al objeto, evitando así la unión errónea de características pertenecientes a objetos separados en una escena desordenada. (224)

Las primeras descripciones de la atención selectiva voluntaria encontradas en la literatura científica se remontan a más de un siglo a las observaciones introspectivas del psicólogo William James.

El 1967 la Hipótesis del Mecanismo Dual de Néisser, que sugirió una dicotomía entre la extracción de dos tipos de características visuales de bajo nivel (como el color, la luminosidad y la orientación ) que podrían extraerse sin esfuerzo de una escena y características de alto nivel, (como la identificación facial ) siendo éstas las que requerirían de una atención selectiva, siendo la atención un recurso limitado que sólo se puede implementar en un objeto a la vez, lo que requería una aplicación secuencial de atención en cada objeto para realizar la extracción de características de alto nivel en entornos complejos o desordenados. (230)

Treisman y Gelade con su modelo de «Foco Atencional» proporcionó evidencia conductual de un modelo de mecanismo dual. Los observadores buscaron estímulos visuales en conjunto de distractores y durante la búsqueda única, evidenciaron que los objetivos y los elementos de distracción diferían a lo largo de una sola dimensión de estímulo (p. ej., objetivo rojo, elementos de distracción verdes), mientras que durante la búsqueda conjunta, los objetivos y los elementos de distracción diferían en múltiples dimensiones (p. ej., objetivos horizontales rojos, elementos de distracción horizontales verdes y verticales rojos). Su hallazgo crítico fue que durante la búsqueda única el tiempo

para encontrar el objetivo era independiente del número de elementos de distracción, mientras que, durante la búsqueda conjunta, cada elemento de distracción adicional aumentaba el tiempo para encontrar el objetivo.

Estos resultados fueron consistentes con la idea de que la búsqueda única era pre-atención, ocurriendo en paralelo en todo el campo visual, mientras que la búsqueda de conjunta requería la aplicación en serie de atención focal, como lo predice el modelo de mecanismo dual de Neisser.

La «Teoría de integración de características» de Treisman y Gelade a menudo se conoce como el «Modelo de foco de atención», donde el foco atención corresponde a una zona espacialmente restringida de procesamiento sensorial mejorado dentro del campo visual más grande. La mejora del campo conduce a una hipersensibilidad conductual, detectable como tiempos de reacción reducidos. (231)

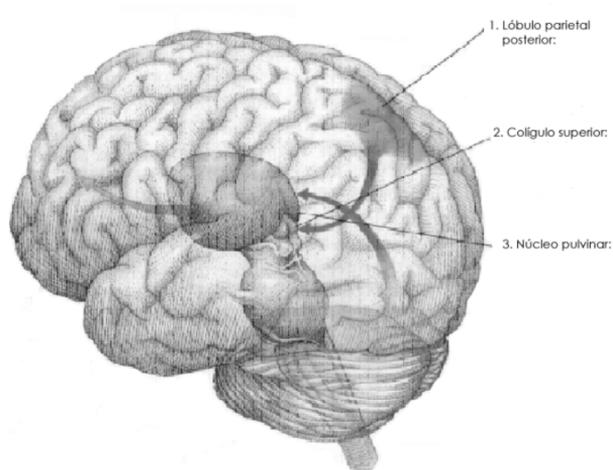
En un intento por clarificar y organizar teóricamente tanta diversidad de concepciones sobre atención, Posner y colaboradores propusieron una teoría integradora. Esta teoría defiende que dicha variedad de manifestaciones atencionales esta producido por sistemas atencionales separados, aunque relacionados entre sí. Así, para ellos la atención es un sistema modular compuesto por tres redes: la Red Atencional Posterior o de Orientación, la Red de Vigilancia o Alerta y la Red Anterior o de Control Ejecutivo. (226,230,232–234)

Cada una de estas redes estaría encargada de funciones atencionales distintas y a su vez estarían asociadas a áreas cerebrales diferenciada.

La función más estudiada de la **Red Atencional Posterior** es la de orientación de la atención hacia un lugar en el espacio donde aparece un estímulo potencialmente relevante y que aparece de manera abrupta en la escena visual, es decir al procesamiento espacial y sería encargado de centrar la atención en la posición del campo visual donde está situado el estímulo objetivo.

Uno de los procedimientos originarios y más utilizados para estudiar esta función consiste en la presentación abrupta de una señal en una de las posibles posiciones del estímulo objetivo previamente a la presentación de éste. Se suele encontrar mayor rapidez y precisión cuando la señal y el estímulo objetivo aparecen en la misma posición espacial (ensayos válidos) que cuando aparecen en distinta posición (ensayos inválidos).

Este efecto de facilitación parece indicar que al orientar la atención previamente hacia el lugar del estímulo objetivo se maximiza la percepción y velocidad de procesamiento de éste. Lo más llamativo de este resultado es que se produce aun cuando la señal no predice el lugar de aparición del objetivo. Las áreas cerebrales relacionadas con esta función atención al son córtex parietal posterior, núcleo pulvinar y reticular del tálamo y colículos superiores.



**Figura 1.20.** Estructuras cerebrales relacionadas red Atencional Posterior

**La Red Atencional de Vigilancia y Alerta** se encargaría de mantener un estado preparatorio necesario para la detección rápida del estímulo esperado y entrará en funcionamiento cuando el sujeto debe estar alerta ante la aparición de un posible estímulo objetivo. Durante este periodo parecen producirse una serie de cambios funcionales en el sistema atencional que preparan el cerebro para la detección rápida del posible objetivo. Anatómicamente el mecanismo atencional de vigilancia está formado por neuronas de norepinefrina del locus coeruleus que proyectan principalmente en áreas de los lóbulos frontal y parietal derechos. (Figura 1.20)

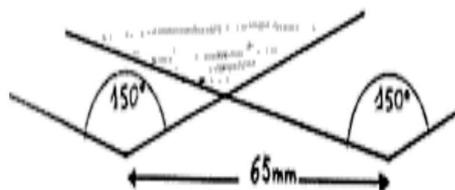
Por último, la **Red Atencional Anterior o red Ejecutiva** cuya función es detectar y hacer consciente el objeto que ha sido transmitido por la red posterior del mecanismo atencional. La detección de un estímulo incluye el reconocimiento de su identidad y la realización de las instrucciones u objetivos a llevar a cabo con el mismo (iniciar la secuencia de operaciones necesarias para presionar o no una tecla dependiendo de unas

características). El giro cingulado anterior y la corteza dorsolateral prefrontal son las zonas cerebrales en las que parece residir la mayor parte del sistema atencional anterior y se considera que existe una relación muy estrecha entre esta red y los procesos de detección consciente de los estímulos. (234)

### 1.7.2. Atención visual

Los humanos reciben un excedente de información sensorial. Para hacer frente a esto, la atención espacial se desplaza para seleccionar la información relevante a expensas del resto.

A pesar de la gran información que se recibe por parte de los seres humanos de lo que perciben enfrente de sus cabezas., los ojos que cada uno de los de la especie humana abarca un ángulo de  $150^\circ$  pero el solapamiento binocular hace que el ángulo sea ligeramente superior, hacen que debido a sus diferentes posiciones reciban otras proyecciones de las imágenes y por ello han de rotar en su eje vertical para proyectar la imagen en la retina de ambos ojos. (Figura 1.21)



**Figura 1.21.** Campo visual humano

El ojo humano se mantiene en posición mediante un equilibrio de tres pares de músculos antagonísticos, como resultado la imagen en la retina está en movimiento, moviéndose cualquier punto de ella aproximadamente la distancia entre dos conos adyacentes de la fovea en 0,1 sg.

El muestreo de orden óptico se lleva a cabo mediante tres tipos de movimientos; primero se llevan a cabo movimientos rápidos e intermitentes de la posición del ojo, llamados sacádicos, para para fijar un objeto con la visión fovea.

Cuando una persona lee, ve o un cuadro o imagen, sus ojos efectúan movimientos sacádicos cada segundo para inspeccionar la página o la pantalla, sin extraer información del estímulo.

A cada sacada, brusca del ojo le sigue una fijación ocular, en la que los ojos permanecen casi estáticos durante 250 msg., teniendo lugar la extracción de información en esta fase. (Figura 1.22).

Tras la fijación, los movimientos de seguimiento lo mantienen en la posición foveal, tanto si se mueve como si se mueve el observador. Si cambia la distancia del objeto respecto al observador, los movimientos de convergencia los mantienen fijado en las fóveas de ambos ojos.

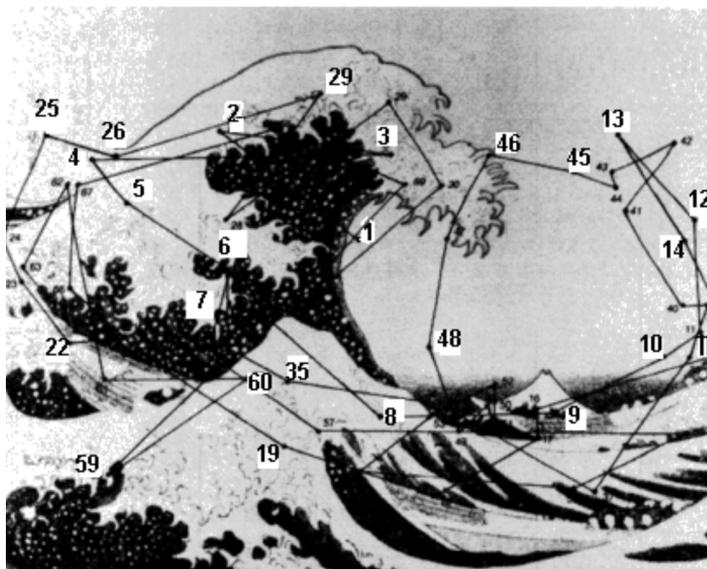


Figura 1.22. Movimientos sacádicos y de fijación cuando se explora una imagen

La vergencia se refiere al movimiento simultaneo de los ojos en direcciones opuestas para la obtención de una imagen única, si se mira a un objeto cercano y éstos giran el uno hacia el otro se hablaría de convergencia mientras que si es un objeto lejano y giran alejándose se llama divergencia. (185)

La atención visual es el mecanismo que utiliza el sistema nervioso para resaltar ubicaciones, objetos o características específicas dentro del campo visual y es importante para la percepción visual y para todos los usos que le damos a la percepción, como el

aprendizaje, la memoria y también para nuestras interacciones con el mundo visual, las cuales se logran o bien realizando un movimiento ocular para llevar el objeto a la fovea (**ATENCIÓN ABIERTA**) o mediante un mayor procesamiento de la información visual en las neuronas que representan regiones más periféricas del campo visual seleccionadas por la retina (**ATENCIÓN ENCUBIERTA**) donde los ojos no se mueven y se producen sesgos en respuestas perceptivas y neuronales.

Tanto la atención encubierta como la abierta se realizan de forma voluntaria (comúnmente denominada «top-down») refiriéndose a cualquier atención voluntaria o atención impulsada por factores distintos a los estímulos externos o involuntaria («bottom-up») como objetos que parpadean o se mueven. (225,226)

Posner describió la diferencia entre la orientación y la detección:

**Por detección** se refiere que un estímulo ha alcanzado un nivel del sistema nervioso en el que ahora es posible que el sujeto informe de su presencia mediante respuestas arbitrarias que pueden ser verbales («lo veo») o manuales (pulsando una tecla). Por lo tanto, detectar significa ser consciente estímulo.

La distinción entre orientar y detectar permitió explorar la aparición de algunas respuestas ante un estímulo (por ejemplo, movimientos sacádicos de los ojos) que podrían estar disponibles antes de que haya sido detectado y explorar lo que ocurre cuando un sujeto mueve sus ojos hacia un estímulo, pero no es capaz de informarlo de otro modo, por lo que es importante distinguir entre los cambios manifiestos en la orientación abierta que se pueden observar en los movimientos de la cabeza y los ojos, y la orientación puramente encubierta que se puede lograr solo con el mecanismo central. Para hacer esta distinción, uno debe ser capaz de medir la orientación encubierta por otros medios que no sean la observación de los movimientos de la cabeza y los ojos con sujetos humanos, es posible manipular la dirección de la atención mediante una instrucción, cambiando la probabilidad de un evento objetivo o mediante el uso de movimientos abiertos apropiados. (226)

Posner examinó los cambios producidos entre la detección y orientación y entre el control externo y central mediante la capacidad del cambio de atención en el campo visual de acuerdo con las instrucciones y además evaluó la relación entre los movimientos de atención y cambios manifiestos en la posición de los ojos lo que fue posible manipular mediante una instrucción, cambiando la probabilidad de un evento objetivo o mediante el uso de movimientos abiertos apropiados.

**La tarea de Posner o Tarea de Preseñalización** buscó determinar si las respuestas y los tiempos de reacción ocurrían más rápido, si los sujetos evaluados conocían donde ocurriría el estímulo frente a los que no lo conocían. Para ello, el sujeto presionó una tecla al aparecer el estímulo mientras mantenían la mirada fija en punto central. (Figura 1.23)

En el paradigma general, los observadores estaban sentados frente a una computadora situada a la altura de los ojos. Se les indica que se fijen en un punto central de la pantalla, marcado por un punto o una cruz. A la izquierda y la derecha del punto hay dos cajas.

Durante un breve periodo, se presenta una señal en la pantalla. Seguido de un breve intervalo después de que se elimina la señal, aparece un estímulo objetivo, generalmente una forma, ya sea en la caja de la izquierda o la derecha.

El observador debe responder al objetivo inmediatamente después de detectarlo. Para medir el tiempo de reacción (TR), se coloca un mecanismo de respuesta frente al observador, generalmente un teclado de computadora que se presiona al detectar un objetivo.

Después de un intervalo entre 2500 y 5000 ms, el paradigma se repite completo para un número de ensayos predeterminados por el experimentador.

Al sujeto se le presentaba un signo más (neutral) o una flecha que apuntaba hacia la derecha o hacia la izquierda. Si se presentaba, el signo más (+) era igualmente probable que el estímulo de detección se produjera a la izquierda o a la derecha de la fijación.

Si se presentaba una flecha, la probabilidad era de 0,8 de que el estímulo de detección en el lado indicado (pista válida) y 0,2 que ocurriría en el otro lado (no válido), este ensayo demostró tiempos de reacción más rápidos cuando se conocía el punto de aparición del estímulo ( pista válida) sin encontrarse variando los resultados cuando los estímulos eran presentados entre 0,5 y 25 grados de excentricidad.(226,233,235)

Se utilizan dos tipos de señales principales para analizar la atención según el tipo de entrada visual. Una señal endógena se presenta en el centro de la pantalla, generalmente en la misma ubicación que es centro de enfoque.

Una flecha u otra señal direccional que apunta a la caja izquierda o a la derecha de la pantalla. Esta señal se basa en la entrada del campo visual central. Una señal exógena se presenta fuera del centro de enfoque, generalmente resaltando el cuadro izquierdo o derecho presentado en la pantalla.

Una señal exógena también puede ser un objeto o una imagen en la periferia, a varios grados de distancia del centro, pero aún dentro del ángulo visual. Esta señal se basa en la entrada visual del campo visual periférico.

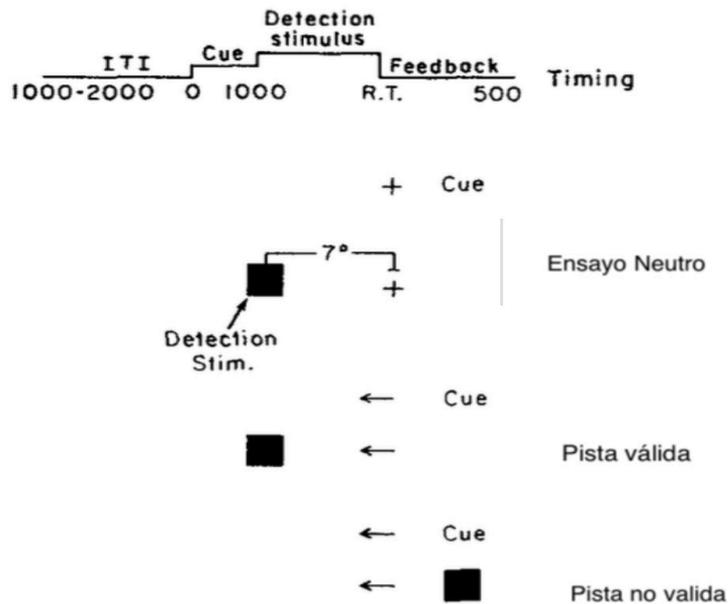


Figura 1.23. Paradigma de la Tarea de Posner

Ya que al participante no se le permite mover sus ojos como respuesta a la señal, sino que permanecen fijados en el centro de la pantalla, la diferencia en el tiempo de reacción entre el estímulo del objetivo es precedido por estas tres condiciones de prueba e indican qué se emplea el encubrimiento de atención dirigida.

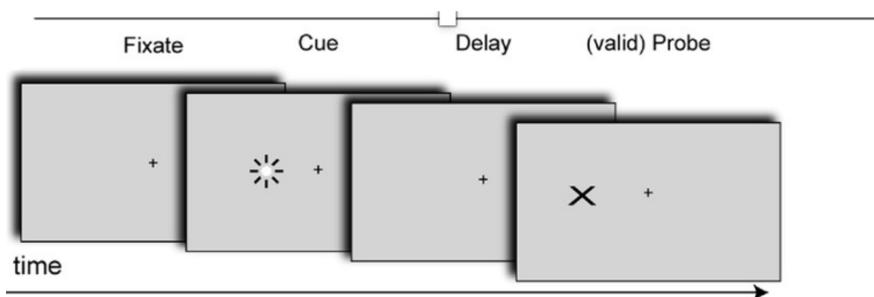
Posner postuló además que la fovea no representa el centro del campo atencional y evidenció que si a los sujetos se les indica qué lado es más probable, pero no indica si es foveal o periférico, los sujetos se preparan para el estímulo periférico, respondiendo más rápido si se conoce la orientación periférica.

En su trabajo, establece una relación entre la atención abierta y encubierta y eliminó la idea que la atención y los movimientos oculares son sistemas idénticos, debido a un aumento de potenciales evocados con los ojos fijos ante un cambio de atención y proponen lo que se llama la **Teoría de Eferencia** que indica que cuando se desea prestar atención a un lugar en particular, el observador se prepara para hacer un movimiento ocular hacia

ese lugar; la preparación oculomotora, tiene el efecto de mejorar el procesamiento en desde las vías sensoriales que se ocupan de la información de la ubicación objetivo.

La atención encubierta involucra la atención hacia un objeto sin movimiento ocular significativo, tomando respuestas más rápidas del objetivo si se realizan pruebas validas. (226)

Esto resulta en una disminución de los tiempos de reacción en la tarea de localización espacial de Posner para los objetivos válidamente indicados, y en los tiempos de reacción más lentos en respuesta a los objetivos indicados de manera no válida: «Las latencias de detección se reducen cuando los sujetos reciben una señal que indica dónde se producirá la señal en el campo visual». (230) (Figura 1.24 )



**Figura 1.24.** Tarea de Preseñalización

Poster relacionó cambios encubiertos de la atención espacial observados psicofísicamente con los sustratos neurales de la planificación oculomotora basada en (236–243) registros del mesencéfalo y neuronas corticales y además observó similitudes funcionales entre los movimientos oculares sacádicos y los cambios encubiertos de atención espacial impulsados por señales endógenas y exógenas. El paradigma de las señales de Posner, en el que los observadores mantienen la mirada en un objetivo de fijación central mientras atienden y responden a un estímulo periférico se ha convertido en la base implícita de prácticamente toda la investigación moderna sobre la atención espacial en primates no humanos.

### 1.7.3. Vergencia ocular

Los parámetros oculomotores se saben que se pueden afectados por la localización de la atención y han empezado a ser usados para la investigación de la atención. (227,236,240,244–248)

Los ojos reciben una proyección de la imagen ligeramente diferente debido a las diferentes posiciones de los dos ojos en la cabeza. Por lo tanto, al mirar un objeto, los ojos deben girar alrededor de un eje vertical para que la proyección de la imagen esté en el centro de la retina en ambos ojos. La vergencia se refiere al movimiento simultáneo de ambos ojos en direcciones opuestas para obtener una visión binocular única. Cuando los ojos giran uno hacia el otro (convergencia), el ángulo del ojo aumenta y cuando los ojos giran alejándose el uno del otro (divergencia), el ángulo se vuelve más pequeño.

Se ha observado que, durante la fijación constante de la mirada, los estímulos visuales modulan el ángulo de vergencia del ojo, y al orientar la atención, los ojos convergen brevemente a un plano más cercano, es decir, el ángulo de vergencia aumenta después de la estimulación visual.

Esta modulación en la convergencia del ojo no es un efecto de tríada cercano está relacionado con la vergencia y con el tamaño de la pupila, y es independiente de la ocurrencia de micro sacádicos.

Sin embargo, no siempre se produce una coordinación binocular precisa y con frecuencia se observa disparidad durante la fijación de la mirada. La disparidad de fijación se clasifica como cruzada (donde el ojo izquierdo se fija más hacia la derecha que el ojo derecho) o no cruzada (donde el ojo derecho se fija más hacia la derecha que el ojo izquierdo), que es más frecuente durante la mayoría de las fijaciones.

Durante la fijación de la mirada, los ojos convergen lentamente ya que la disparidad de fijación al inicio de la fijación es más divergente que al final de la fijación.

La convergencia del movimiento de los ojos durante la fijación puede deberse al hecho de que los dos ojos normalmente se separan durante una sacada y se alinean durante la fijación. (Figura 1.25)

Se han evidenciado patrones de movimiento ocular atípicos en niños disléxicos que sugieren una deficiencia en el procesamiento de la atención visual, así como una inmadurez de la interacción de los sistemas de vergencia y movimientos sacádicos oculares (244).

Sole y cols (249) demostraron que la vergencia ocular está relacionada con la atención encubierta y que durante la fijación de la mirada los estímulos visuales modulan el ángulo de vergencia ocular (Avo) en función de su capacidad para captar la atención.

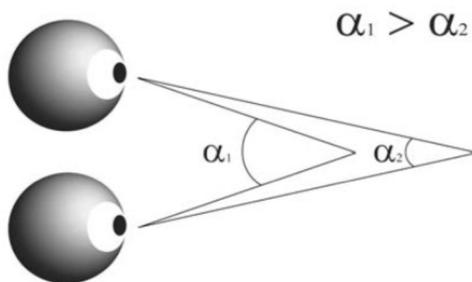


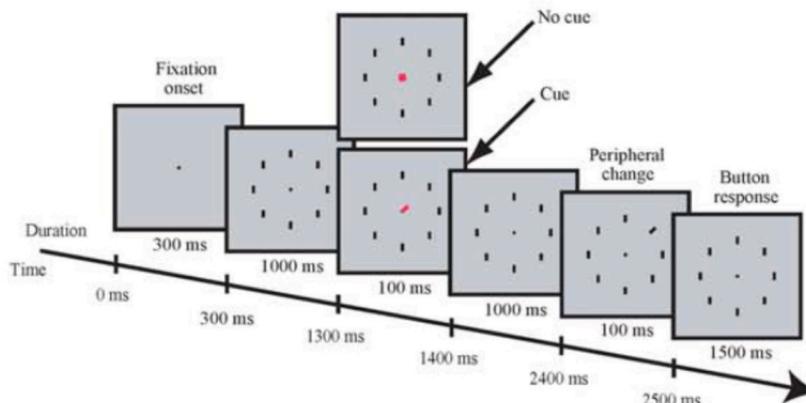
Figura 1.25. Ángulos de vergencia ocular

Los ojos se enfocan en un solo punto en el espacio. El ángulo de vergencia del ojo se relaciona con la distancia del punto de enfoque a los ojos. Para un punto cercano, el ángulo de vergencia es mayor que para un punto lejano.

El ángulo de vergencia aumenta después de la estimulación visual, y este aumento se correlaciona con los cambios inducidos «bottom-up» y «top-down» en la atención visoespacial. El inicio de la modulación en la vergencia ocular está bloqueado al inicio del estímulo, mientras que el tamaño del ángulo de vergencia ocular depende de la carga atencional que recibe o atrae el estímulo y se modula fuertemente después de indicar la ubicación del objetivo, pero no para los objetivos sin indicación. Sin embargo, a diferencia de los micro movimientos sacádicos, los movimientos de vergencia ocular no transmiten información direccional del objetivo debido a la naturaleza de tales movimientos.

Para evaluar la tarea visual de vergencia ocular, Sole y cols realizaron una tarea basada en el paradigma de Posner pista/ no pista. (250) (Figura 1.26)

Los sujetos fueron evaluados en una habitación con poca luz (9 cd/m<sup>2</sup>), frente al monitor de la PC a una distancia de 47 se fijaron en una cruz central durante 300 ms, apareciendo 8 barras verticales (= posibles objetivos) a su alrededor. La posición de la mirada y los movimientos oculares de los participantes se controló utilizando un sistema de seguimiento ocular binocular EyeLink II a 500 Hz (SR Research System, Ontario, Canadá).



**Figura 1.26.** Paradigma Posner Sole y cols.

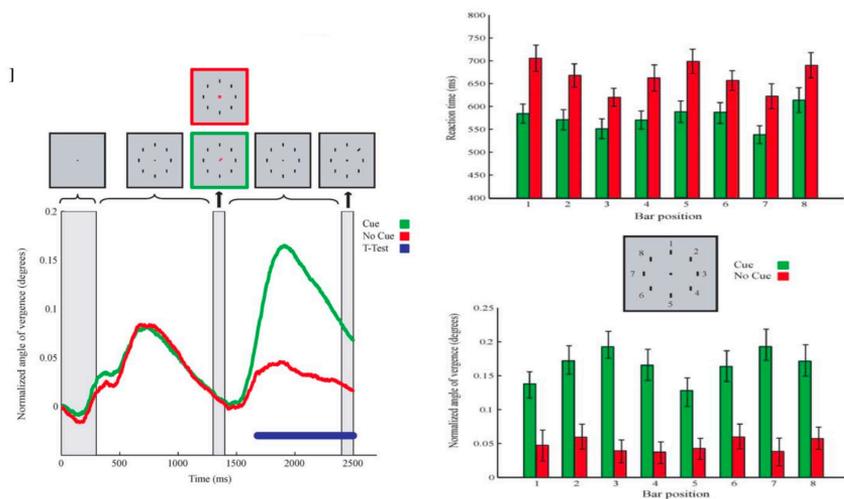
A los sujetos se les dio una pista válida (cue: una pequeña línea central que apuntaba a la posición del objetivo) en el 50 % de las pruebas, para informarles sobre la ubicación del objetivo. En la otra mitad de las pruebas, se presentó un estímulo sin señal (no cue: una cruz central).

Luego una de las 8 barras verticales se ladeó (20u) durante 100 ms y los sujetos tenían que identificar la dirección de la inclinación. (Figura 1.27)

En esta evaluación, se encontraron tiempos de reacción (RT) más rápidos en la condición de pista que en la condición de no pista y el rendimiento de detección también fue ligeramente mejor cuando se indicó al objetivo.

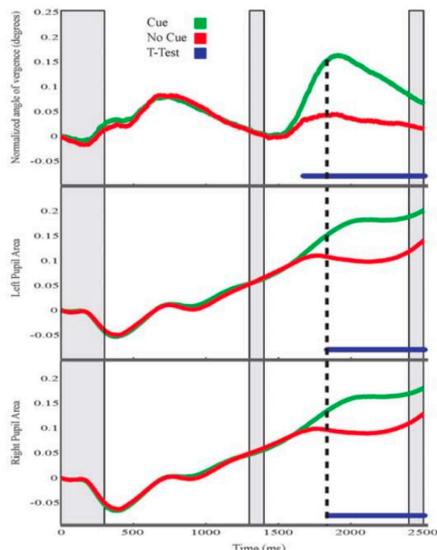
Observaron que el Ángulo de vergencia ocular (AVo) aumentaba después de la presentación de una señal o un estímulo periférico mientras se mantiene la fijación en el punto central. Además, la modulación máxima ocurrió mucho antes del inicio del objetivo y en el inicio del objetivo, cuando uno esperaría que el sujeto se enfocara en el objetivo, el AVo disminuyó hacia los valores iniciales.

En la evaluación la posición de los ojos fue simultáneamente monitorizadas durante la tarea para evaluar el ángulo vergencia, evidenciándose que existía una variabilidad en función de la estimulación visual que se iniciaba previo a la aparición del estímulo con los ojos fijados en un punto central, encontrándose mayor modulación después de la presentación de la pista. (249)



**Figura 1.27.** Cambios en el ángulo de vergencia ocular con tarea preatencional, tomado de Sole y cols.

En la evaluación de la tarea atención con el ángulo de vergencia, también se dejó evidencia de variaciones en el tamaño de la pupila entre los sujetos que se les había presentado pista (cue) frente a los que no se había presentado pista (no-cue), lo que permitió relacionar el cambio pupilar en los cambios en la atención visuoespacial. (Figura 1.28)



**Figura 1.28.** Variaciones en Tamaño Pupilar tomado de Sole y cols.

Este estudio evidencia que la modulación de la vergencia refleja un cambio en la atención visual. Como el cambio en el AVo durante la fijación representa movimientos oculares los resultados podrían tener consecuencias para las teorías de la atención en general, dado que la vergencia del ojo está relacionada con los mecanismos de atención «bottom-up» y «top-down» con circuitos neuronales que muestran que la corteza frontal donde se origina la atención controla la vergencia del ojo.

La conducta alterada de los pacientes con TDAH no se limita a la conducta general, sino que también se observa a nivel de la conducta de movimientos oculares sacádicos.

Los pacientes con TDAH tienen más dificultad para suprimir los movimientos oculares sacádicos cuando se requiere fijación y se informa que la tasa de micro sacadas es más alta en los participantes con TDAH en comparación con los controles, especialmente en los intervalos de tiempo alrededor del inicio del estímulo.

Varios estudios muestran que los sujetos con trastornos de atención como el TDAH muestran un comportamiento oculomotor atípico. En particular, en comparación con los controles, los pacientes con TDAH muestran una mayor variabilidad de las respuestas sacádicas, en movimientos sacádicos anti-sacádicos, movimientos sacádicos guiados visualmente y movimientos sacádicos guiados por la memoria. Estudios recientes encontraron que las microsacadas, en lugar de estar distribuidas al azar, tenían direcciones que estaban directamente correlacionadas con las direcciones de los cambios de atención encubiertos y que la tasa promedio de microsacadas modulaba (tanto la supresión como la mejora) después de la presentación de la señal. Dado que la mala coordinación binocular en los niños está relacionada con el TDAH, también se podría dar la posibilidad que la vergencia de los ojos fuese diferente en los niños con TDAH. (113,144,224,229)

### **1.7.3.1. Descripción del método Bgaze**

BRAINGAZE descubrió un nuevo papel de la vergencia ocular en la percepción visual y la atención. (249,250)

El sistema BGaze (Braingaze SL, Mataró, España) es una prueba de vergencia ocular (PVO) que monitoriza la presentación los estímulos visuales sincronizados a un rastreador de movimientos oculares y de este modo evalúa el ángulo la vergencia ocular (AVo) como marcador de la atención.

El sistema incluye una lente binocular rastreadora de movimientos oculares de 30Hz (X2-30, Tobii Technology AB, Suecia) con una pantalla la resolución de 1024 × 768 píxeles.

Este sistema que evalúa la atención visual basándose en los hallazgos de la vergencia ocular de Sole y cols (228,249) utiliza un paradigma en el que los niños son instruidos a discriminar unas imágenes de un renacuajo de un pez y mediante esta tarea previa a una señal atencional de dirección de la aparición del objetivo a identificar, se evalúan los movimientos de vergencia ocular.

Los sujetos evaluados sentaban en una habitación con poca luz del hospital o la escuela, frente al monitor de la PC a una distancia de 55 cm. Durante toda la tarea se utiliza una mentonera para evitar movimientos de cabeza. El equipo de seguimiento ocular se calibra para cada participante al comienzo del experimento mediante el software de seguimiento ocular Bgaze.

Los participantes se sentarán delante de la pantalla del ordenador y deberán detectar un estímulo visual. Durante la tarea de detección, los movimientos oculares serán registrados mediante un rastreador ocular remoto (remote eyetracker) y estos datos servirán posteriormente para calcular la modulación en el ángulo de vergencia ocular. Antes de la tarea a realizar se permite la realización de un pequeño entrenamiento. Con una duración de 3 m.

La tarea Bgaze está basada en la tarea de personalización de Posner.

Para ello el experimento consistía en fijar la mirada los ojos de la rana durante 300ms. Posteriormente en esta misma posición central se presentará durante 100-200 ms una «pista» (indicando las posibles posiciones del «target») en este caso la rana mueve los ojos hacia un lado u otro indicando la localización del tarjet o una «no-pista» (no información) en el que la rana no mueve los ojos. (Figura 1.29)

Después de un periodo adicional de alrededor 1000 ms se presentará un estímulo periférico (dos chacos de agua donde aparecerán o ranas o renacuajos) y los participantes habrán de identificar el «target» (renacuajo) pulsando un botón tan rápido como puedan y no cometiendo errores.

Los datos de la vergencia ocular serán detectados mediante el «eye-tracker» durante la tarea. Se realizarán entre 32-128 ensayos de 5-20 minutos en total. Tras la prueba los datos oculares registrados se utilizarán para calcular la modulación de la vergencia ocular.

Cada prueba comienza con la presentación de una rana central con los ojos cerrados, con dos pequeños charcos a cada lado. El menor ha de fijar su mirada a los ojos de la rana y después de 500 ms de fijación, la rana abre los ojos mirando hacia el lado izquierdo o derecho, (cue/ pista) o al frente (no cue).

En el primer caso, la mirada de la rana sirvió como una señal para informar el niño sobre la ubicación (izquierda o derecha) de la próxima imagen de un renacuajo o pez. La caricatura del pez o renacuajo se presentó durante 1.500 ms.

Durante la prueba, el niño debía mantener la fijación en la imagen central de la rana y tenía que responder presionando un botón cuando se presentaba un renacuajo y abstenerse de responder cuando aparecía un pez. Cuando el niño identificó correctamente un renacuajo, la retroalimentación fue dada por un pequeño salto de la rana.

En este caso el sistema Bgaze asocia una doble tarea además de identificación por lo que permite evaluar errores por comisión y por omisión en relación con la identificación del target.

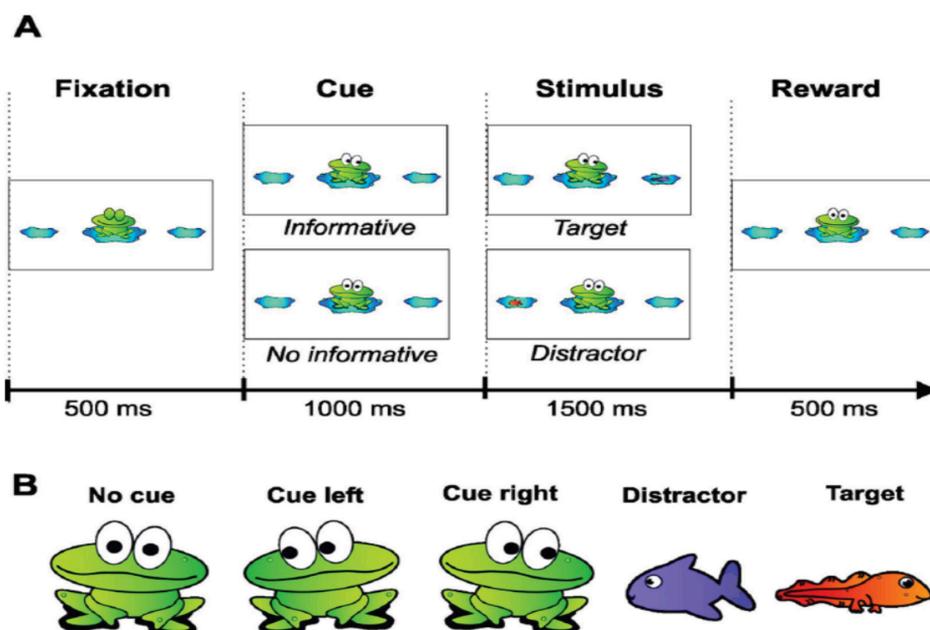


Figura 1.29. Imagen de la prueba de vergencia ocular Bgaze



## 2. HIPÓTESIS

---



## 2. HIPÓTESIS

- 2.1. Se ha demostrado que el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo en la infancia que muestra patrones de comportamientos oculomotores atípicos. Los movimientos de vergencia de ocular pueden estar alterados en los niños con TDAH y construir un marcador específico.
- 2.2. La Prueba de Vergencia Ocular (PVO) mediante el método B-Gaze es un método poco cruento y rápido por lo que podría ser una buena prueba de cribaje del TDAH en la población infantojuvenil en entornos clínicos y escolares optimizando la eficiencia en los tiempos del diagnóstico.
- 2.3. La prueba de Vergencia ocular (PVO) puede ser útil para la monitorización y la evaluación de los resultados de los tratamientos del TDAH.



## 3. OBJETIVOS

---



### 3. OBJETIVOS

- 3.1. Evaluar la validez de la PVO como prueba diagnóstica de TDAH en población infantil de 7 a 17 años con sospecha clínica de TDAH.
- 3.2. Evaluar si la PVO puede ser un indicador de gravedad y un indicador pronóstico del TDAH en la población infantil.
- 3.3. Valorar la estabilidad y/o fiabilidad de la PVO mediante prueba test-retest en sujetos clínicamente estables.
- 3.4. Evaluar el efecto del tratamiento farmacológico (según práctica clínica habitual) del TDAH en los resultados de la PVO y correlacionar los cambios clínicos con los cambios en los resultados de la PVO.



## **4. POBLACIÓN, MATERIAL Y METODOS**

---



## 4. POBLACIÓN, MATERIAL Y METODOS

### 4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional longitudinal de muestreo continuo de cohortes en dos fases:

- **Fase 1:** Transversal, donde se evaluará la validez diagnóstica de la PVO en sujetos con sospecha clínica de TDAH.
- **Fase 2:** Longitudinal. En los pacientes con diagnóstico de TDAH obtenidos en la primera fase del estudio se evaluará el valor pronóstico y clínico de la PVO a los 12 meses de la primera medición, así como valorará la sensibilidad al cambio de la PVO en aquellos sujetos con TDAH confirmados y que reciben tratamiento farmacológico (según la práctica clínica habitual) y que han experimentado cambios clínicos evidentes, medidos con escalas de gravedad.

### 4.2. Población de estudio

- **Grupo A (fase 1):** Niños de 7 a 17 años con sospecha clínica de TDAH derivados a las consultas del Centro de Salud Mental Infanto Juvenil (CSMIJ) del CSDM y niños en edad escolar procedentes de las escuelas del Maresme.
- **Grupo B (fase 2):** Niños y niñas entre 7-17 años diagnosticados de TDAH con seguimiento al año de la primera evaluación y que han recibido intervención terapéutica según la práctica clínica habitual.

### 4.3. Criterios de selección

#### 4.3.1. Criterios de inclusión

- a) Niños o niñas de 7 a 17 años (ambos incluidos) derivados al CSMIJ con sospecha de TDAH o de centros escolares (fase 1) o niños o niñas de 7 a 17 años (ambos incluidos) con diagnóstico confirmado de TDAH (fase 2).
- b) Obtención del consentimiento informado y por escrito de los padres, tutor o representante legal.

### **4.3.2 Criterios de exclusión**

- a) Alteraciones visuales o auditivas que interfieran con la prueba (problemas de acomodación no corregidos, sordera, nistagmus, ...) y que no hayan sido corregidos.
- b) Capacidad intelectual disminuida con un CI inferior a 70.
- c) Enfermedades neurológicas o médicas graves que por su naturaleza o por su el tratamiento afecten la cognición, la atención u otras funciones relacionadas con el TDAH, como epilepsia, enfermedades hereditarias neurodegenerativas o metabólicas.

## **4.4. Métodos y procedimiento**

### **4.4.1. Diagnostico del TDAH Gold standard**

El diagnóstico de certeza de TDAH (Gold standard) se realizará mediante entrevista clínica de valoración psicopatológica y diagnóstica por un psiquiatra o psicólogo clínico con amplia experiencia en salud mental Infantojuvenil y siguiendo los criterios DSM 5. (11) (Figura 1.2 )

El diagnóstico se realizará de forma ciega e independiente de los resultados de la prueba de vergencia ocular según práctica clínica habitual de los expertos

### **4.4.2. Prueba de vergencia ocular (variable principal)**

Se realizará a todos los niños participantes en el estudio de forma ciega, previamente a la valoración psicopatológica y diagnóstica.

El sistema BGaze (Braingaze SL, Mataró, España) es una prueba de vergencia ocular (PVO) que monitoriza la presentación los estímulos visuales sincronizados a un rastreador de movimientos oculares y de este modo evalúa el ángulo la vergencia ocular (AVo) como marcador de la atención.

Los sujetos evaluados se sientan en una habitación con poca luz del hospital o la escuela, frente al monitor de la PC a una distancia de 55 cm. Durante toda la tarea se utilizó una mentonera para evitar movimientos de cabeza.

Los participantes se sentarán delante de la pantalla del ordenador y deberán detectar un estímulo visual. Durante la tarea de detección, los movimientos oculares serán registrados mediante un rastreador ocular remoto (remote eyetracker) y estos datos

servirán posteriormente para calcular la modulación en el ángulo de vergencia ocular. Se realizarán entre 32-128 ensayos de 5-20 minutos en total.

Tras la prueba los datos oculares registrados se utilizarán para calcular la modulación de la vergencia ocular.

#### **4.4.3. Otros procedimientos clínicos y diagnósticos**

##### **4.4.3.1. *Recogida de datos sociodemográficos con los padres o tutores***

##### **4.4.3.2. *Entrevista semiestructurada (KSADS)***

La K-SADS -PL es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para reunir la información proporcionada por el niño o adolescente, sus padres y otras fuentes de información. Incluye los diagnósticos acordes al eje I del DSM IV. Los diagnósticos son codificados como probables (si se cumplen el 75% de los criterios diagnósticos de un padecimiento y hay deterioro funcional) o ausentes. Nos permite la exclusión de otros trastornos mentales en la población infantojuvenil. Se compone de las siguientes secciones:

- Entrevista introductoria.
- Entrevista diagnóstica de cribado
- Suplementos diagnósticos (trastornos afectivos, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos de conducta, TDAH, consumo de sustancias y otros trastornos). Los suplementos, solo se aplican si en la entrevista principal resultan definitivo al menos uno de los síntomas principales evaluados en el cribado. Cuando el paciente es un niño debe entrevistarse primero a sus padres y después al paciente y han de ser evaluados por la misma persona quien establece a partir de ambas informaciones el mejor estimado clínico para cada síntoma presente y pasado, y el clínico determina si el síntoma está ausente probable o definitivo. (66). Existe una versión al castellano validada por Ulloa et al tanto para el DSM IV como para el DSM V validada recientemente (67–69).

#### 4.4.3.2.1. *Escala de valoración diagnóstica y severidad del TDAH: ADHD Rating Scale IV du Paul (74,75)*

La escala de Valoración del TDAH-IV está compuestas por dos subescalas: Inatención los ítems impares e Hiperactividad-Impulsividad los pares. Esta escala ha sido derivada empíricamente y conforma las dos dimensiones sintomáticas descritas. Contiene 18 ítems adaptados directamente de la lista de síntomas del TDAH de los criterios del DSM, intentando reflejarlos lo más estrechamente posible mientras se mantiene la brevedad. Se le pide a quien responde que indique la frecuencia de cada síntoma en una escala tipo Likert de 4 puntos, nunca o rara vez (*mai/gairebé mai*) (0), algunas veces (algunes vegades)(1), a menudo (*sovint*)(2), o con mucha frecuencia (*molt sovint*) (3).

La puntuación directa de la sub-escala Inatención de la Escala de Valoración del TDAH-IV se computa sumando los ítems con números impares (Ítems 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y 17) y la puntuación directa de la sub-escala Hiperactividad / Impulsividad de la Escala de Valoración del TDAH-IV se computa sumando los ítems con números pares (Ítems 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18). La puntuación directa Total de la escalase obtiene sumando las puntuaciones directas de las sub-escalas Inatención e Hiperactividad / Impulsividad. Las puntuaciones directas se transforman a puntuaciones percentiles mediante la consulta de las tablas de baremos diferenciados por el género y la edad

#### 4.4.3.3. *Cuestionario de conducta de CONNERS para Padres (251)*

Heteroinforme contestado por los padres (CPRS-R) de niños entre los 3 y 17 años. Se realiza al inicio de la evaluación.

Objetivos: valorar la presencia y severidad de conductas relacionadas con el TDAH.

Contenidos: cuatro factores: oposicionismo, desatención, hiperactividad-impulsividad e índice del TDAH.

Tipos de respuesta: los ítems se valoran entre 0 (no es verdad, nunca o rara vez), 1 (algo cierto, ocasionalmente), 2 (bastante cierto, a menudo), y 3 (muy cierto, frecuentemente).

Propiedades psicométricas: ofrece puntuaciones normativas separadas para ambos sexos y en cuatro rangos de edad diferentes.

#### 4.4.3.4. *C- GAF: Children's Global Assessment of Functioning (GAF) Scale.* (252)

Escala desarrollada en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia (USA) para proporcionar una medida global del nivel de funcionamiento en niños y adolescentes. Actualmente es utilizada en muchos programas de diferentes países para evaluar el funcionamiento de menores que están en tratamiento. La escala proporciona una única puntuación global, en una escala de 1 a 100.

Las puntuaciones varían de 1 a 90 o de 1 a 100, y las puntuaciones altas indican un mejor funcionamiento. Algunas versiones omiten el rango de 91 a 100, ya que las puntuaciones en este rango significarían «funcionamiento superior».

Se realizará tanto al inicio de la evaluación y al año de iniciado el tratamiento.

#### 4.4.3.5. *CGI: Clinical Global Impresion* (253)

Medida de la gravedad de los síntomas, la respuesta al tratamiento y la eficacia.

La escala de Impresión Clínica Global - Gravedad (CGI-S) es una escala de 7 puntos que requiere que el médico califique la gravedad de la enfermedad del paciente en el momento de la evaluación, en relación con la experiencia previa del médico con pacientes que tienen el mismo diagnóstico.

La escala de Impresión Clínica Global - Mejora (CGI-I) es una escala de 7 puntos que requiere que el médico evalúe cuánto ha mejorado o empeorado la enfermedad del paciente en relación con un estado inicial al comienzo de la intervención. Se realizará tanto al inicio de la evaluación y al año de iniciado el tratamiento

#### 4.4.3.6. *CPT- II* (254)

El CPT-II, elaborado por Keith Conners, es una herramienta eficaz para evaluar la atención selectiva, la atención sostenida y la impulsividad en niños a partir de los 6 años. Al ser una prueba computarizada, a modo de juego de ordenador, la administración resulta más práctica y la elaboración y cuantificación de los resultados son más precisos.

El CPT muestra en el monitor una serie de letras, de manera sucesiva, una por vez, durante 14 minutos. El paciente responderá oprimiendo la barra espaciadora, según la consigna dada.

La consigna es: Oprimir la barra espaciadora sólo cuando aparece la letra X y no oprimir cuando aparece la letra O y recordar que la letra O nos alerta y prepara para la aparición de la letra X.

En esta prueba se tienen en cuenta la cantidad y tipo de errores, número de aciertos, tiempos de latencia, omisiones, errores de comisión simple, errores de comisión no target y errores de espera.

El CPT valora diferentes aspectos de la atención. En primer lugar, valora los aspectos relativos a la atención sostenida o concentración, que es la que permite mantener, durante el tiempo que la tarea lo requiera, el estado de alerta y por otro lado la selectiva por otra la atención selectiva, es decir, la capacidad de respuesta ante la presencia de estímulos relevantes/discriminatorios. Por otro lado también evalúa la capacidad inhibitoria, definida en este caso como cuando se presenta un estímulo al que no debe dar respuesta (no presionar la barra espaciadora ante la presentación de la letra «x»).

Las posibles puntuaciones son las siguientes:

- Aciertos: número total de veces que el sujeto presiona correctamente la barra espaciadora ante la presentación de la letra «X».
- Errores de omisión: el número de «X» que el niño ha dejado de señalar (omisiones).
- Tiempo de reacción a los aciertos: se mide, en milisegundos y es el tiempo de respuesta del sujeto en la identificación de la «X».
- Errores de comisión o falsas alarmas: el número total de veces que el sujeto ha creído identificar una «X» cuando realmente no lo era (aparición de otra letra diferente) y ha presionado la barra espaciadora.
- Errores de espera: Si el sujeto oprime la barra espaciadora del teclado sin haberse presentado ninguna letra cometerá un error denominado de «espera»

#### *4.4.3.7. Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC V) (107)*

La adaptación española de la prueba WISC-V para la evaluación de las capacidades intelectuales consta de un total de 15 pruebas que se organizan en tres niveles de interpretación: la escala total o CI total, los índices primarios (Comprensión verbal, Visoespacial, Razonamiento fluido, Memoria de trabajo y Velocidad de Procesamiento) y los índices secundarios (Razonamiento cuantitativo, Memoria de trabajo auditiva, No verbal, Capacidad general y Competencia cognitiva).

Una actualización destacable de la WISC-V es la eliminación del Índice de Razonamiento Perceptivo (IRP) que se ha sustituido por el Índice Visoespacial (IVE) y el Índice de Razonamiento Fluido (IRF). Las 7 pruebas fundamentales que contribuyen al CI total son: Semejanzas, Vocabulario, Cubos, Matrices, Balanzas, Dígitos y Claves.

En el caso de los índices primarios, las pruebas que contribuyen a cada índice son 10: Semejanzas y Vocabulario (ICV), Cubos y Puzles visuales (IVE), Matrices y Balanzas (Razonamiento fluido), Dígitos y Span de dibujos (IMT), y Claves y Búsqueda de símbolos (IVP). Los índices primarios, junto con el CI total, constituyen las 5 puntuaciones necesarias para llevar a cabo una descripción y evaluación completas de la capacidad intelectual.

#### **4.4.3.8. Escala de evaluación de Procesos Lectores (PROLEC)**

El PROLEC-R nos proporciona información no sólo de las dificultades que presenta el niño frente a la lectura, sino cuáles son los procesos cognitivos responsables de esas dificultades.

El ámbito de aplicación de esta se establece para niños desde los 6 a los 12 años, con una duración variable entre los 20 minutos con los alumnos de 5º y 6º de Primaria y 40 minutos con los de 1º a 4º. La batería está compuesta por nueve pruebas que tratan de explorar los principales procesos lectores, desde los más básicos a los más complejos: Procesos iniciales de identificación de letras, procesos léxicos, procesos gramaticales y procesos semánticos (255).

## **4.5. Estudio fase 1**

### **4.5.1. Comité de Ética**

Antes de participar en el estudio, consentimiento informado por escrito de los padres en nombre de los niños inscritos en nuestro estudio se obtuvo de acuerdo con la Helsinki

Declaración. El estudio fue aprobado por la Ética Comité de la Universidad de Barcelona y del Consorci Sanitari del Maresme, y el estudio fue registrado en Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (identificador: 548/15/CE).

#### **4.5.2. Método**

Utilizamos el sistema Bgaze (Braingaze SL, Mataró, España) para presentar los estímulos visuales sincronizados con un rastreador de movimientos oculares remoto.

El sistema BGaze incluye rastreador de movimientos oculares de 30Hz rastreador (X2-30, Tobii Technology AB, Suecia). La pantalla la resolución fue de 1024 × 768 píxeles.

#### **4.5.3. Procedimiento**

Los niños se sentaban en una habitación tenuemente iluminada del hospital o la escuela, en frente al monitor del PC a una distancia de 55 cm. Durante toda la tarea, se utilizó una mentonera para evitar los movimientos de la cabeza.

El equipo de seguimiento ocular fue calibrado (cinco puntos, binocular) para cada participante al comienzo del experimento con el software de seguimiento ocular Bgaze.

Antes de empezar la tarea, todos los niños practicaron con ensayos con y sin pista (20 ensayos) para familiarizarse con la tarea, después da comienzo la prueba con una duración de unos 12 minutos en completarse.

Después de la prueba, el guardado los datos de comportamiento y oculares se almacenaron y se les asignó un número de identificación. La validación se realizó a doble ciego.

#### **4.5.4. Experimento de señal visual pista (cue) /no pista (no cue)**

Para evaluar la orientación de la atención visual, según Paradigma de Posner y estudios previos (226,249,256) utilizamos un paradigma en que los niños estaban obligados a discriminar dibujos animados imágenes de un renacuajo de un pez. (Imagen 4.1)

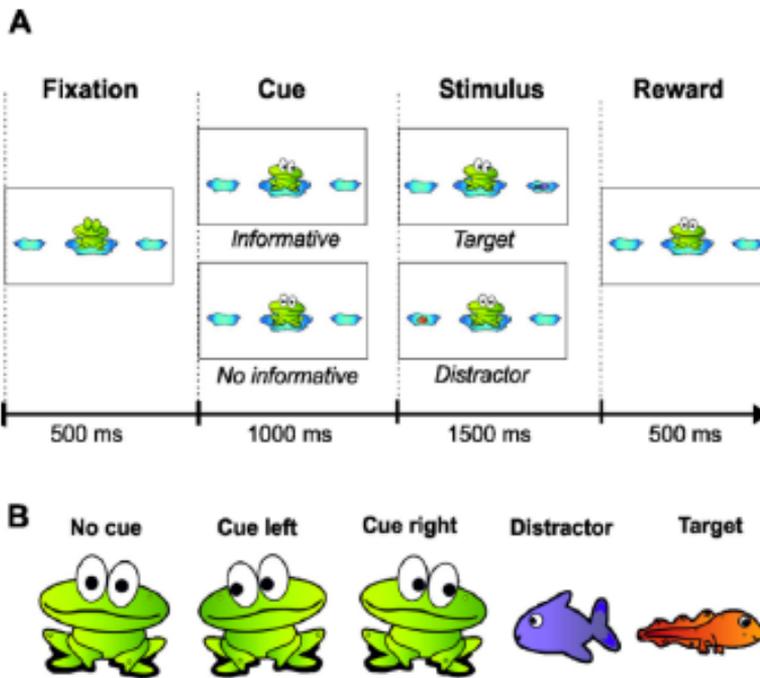


Imagen 4.1. Experimento de señal visual

Cada prueba comenzó con la presentación de una rana central (tamaño de aprox. ángulo visual de  $3 \times 4$  grados) con los ojos cerrados, junto con dos charcos a cada lado (tamaño de  $2 \times$  ángulo visual de 3 grados; excentricidad de 6 grados de ángulo visual). (Imagen 4.2)

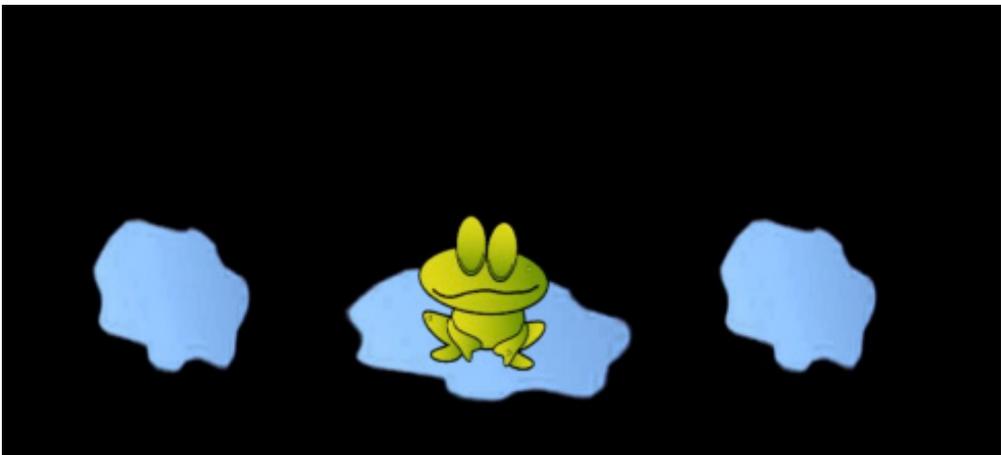


Imagen 4.2. Inicio de prueba BGaze

Después de 500 ms de fijación, la rana abrió los ojos, mirando hacia el lado izquierdo o derecho, o al frente. En el primer caso, la mirada de la rana sirvió como pista para informar al niño sobre la ubicación (izquierda o derecha) de la próxima imagen de un renacuajo o pez (condición de señal informativa). (Imagen 4.3)



**Imagen 4.3.** Señal informática (Cue)

En el último caso, el niño desconocía la ubicación del estímulo. (No-cue: Condición de señal no informativa). (Imagen 4.4)



**Imagen 4.4.** Condición No-Cue

En total, hubo 128 ensayos.

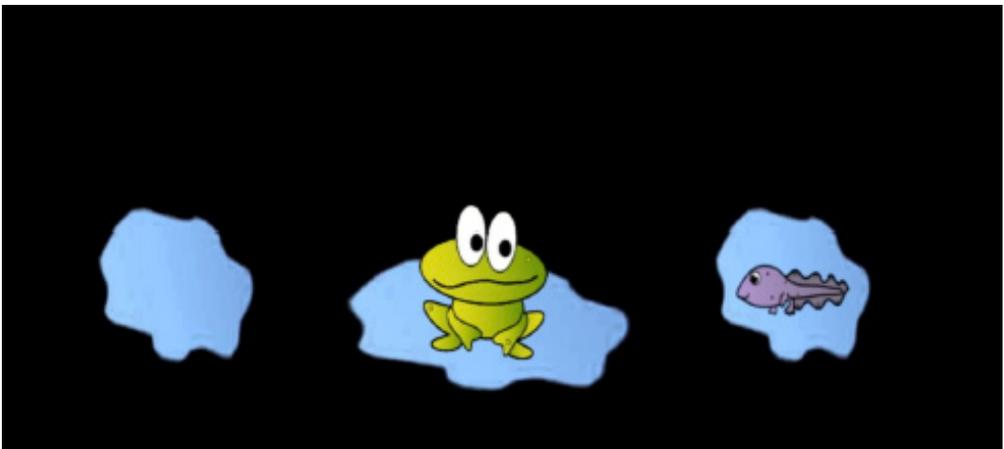
El cincuenta por ciento de los ensayos contenían una pista informativa («cue») y los ensayos con diferentes condiciones de la pista fueron aleatoriamente intercalados.

La caricatura del pez o renacuajo fue presentada por 1.500 ms.

Durante la evaluación se requirió al niño que mantuviese la fijación en la imagen central de la rana de estos modos se rastreaban los movimientos oculares ante la aparición de estímulos informativos y no informativos y tuvo que responder presionando un botón cuando un renacuajo aparecía y abstenerse de responder cuando aparecía un pez. (Imagen 4.5 y 4.6)



**Imagen 4.5.** Estímulo no informativo.



**Imagen 4.6.** Estímulo informativo

Cuando el niño identificó correctamente un renacuajo, la retroalimentación fue dada por un pequeño salto de la rana.

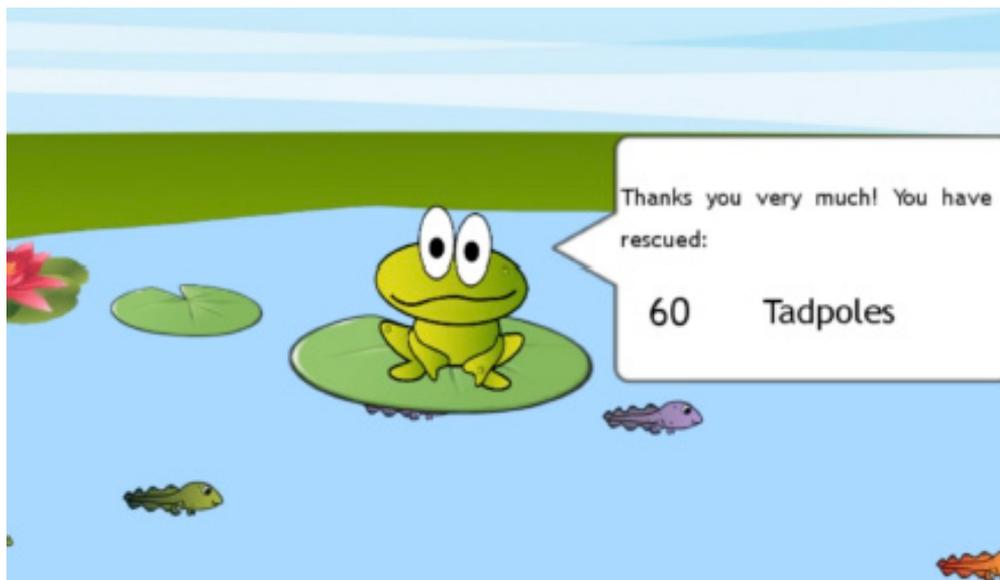


Imagen 4.7

La siguiente prueba se inicia automáticamente al finalizar la anterior. (Imagen 4.7)

## 4.6. Estudio fase 2

### 4.6.1. Procedimiento

La segunda fase del estudio tiene como objetivo evaluar los parámetros de vergencia ocular (PVO) así como es resto de variables clínicas de vergencia cognitiva y clínico , de los sujetos con TDAH confirmados y que habían recibido tratamiento (según la práctica clínica habitual) al año de la primera evaluación y valorar si han existido cambios clínicos en las variables de vergencia cognitiva.

Se realizo retest al año de aquellos sujetos a los que de manera ciega se les había realizado la prueba de vergencia ocular mediante método Bgaze y que además habían sido diagnosticados de manera clínica de TDAH mediante método Gold Estándar con exclusión de comorbilidades clínicas mediante K-SADS PL.

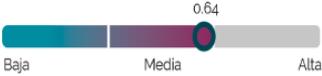
Antes de empezar la tarea, todos los niños practicaron den nuevo con ensayos con y sin pista (20 ensayos) para familiarizarse con la tarea, después da comienzo la prueba con una duración de unos 12 minutos en completarse.

#### 4.6.2. Marcadores de vergencia cognitiva

Al finalizar la evaluación para cada uno de los sujetos evaluados se recogieron tanto en la primera como en la segunda evaluación los parámetros clínicos relacionados con la vergencia cognitiva validados con la primera fase del estudio (Tabla 4.1):

- Probabilidad
- Severidad
- Perfil

Tabla 4.1. Marcadores de vergencia cognitiva

MARCADOR DE VERGENCIA COGNITIVA		
<p><b>PROBABILIDAD</b></p> <p><b>Probabilidad</b></p>  <p>Baja Media Alta</p>	<p><b>Baja</b> (&lt; 0,33)</p> <p><b>Media</b> (0,33-0,66)</p> <p><b>Alta</b> (&gt; 0,66)</p>	<p>El indicador sobre la barra horizontal muestra la puntuación final del Marcador de Vergencia Cognitiva BGaze.</p> <p>Una puntuación baja desaconseja el TDAH como diagnóstico primario. Según se alcanzan valores más, la probabilidad de padecer TDAH aumenta.</p> <p>Puntuaciones altas aconsejan el TDAH como diagnóstico principal, mientras que puntuaciones medias se interpretan mejor en conjunción con otros factores clínicos.</p>
<p><b>SEVERIDAD</b></p> <p><b>Severity</b></p>  <p>Leve Moderada Severa</p>	<p><b>Leve</b> (&lt; 0,33)</p> <p><b>Moderada</b> (0,33-0,66)</p> <p><b>Grave</b> (&gt; 0,66)</p>	<p>El indicador sobre la barra horizontal muestra el índice de severidad obtenido del nivel del Marcador de Vergencia Cognitiva BGaze.</p> <p>El indicador puede situarse en cualquier posición entre leve y severo.</p>
<p><b>PERFIL</b></p> <p><b>Perfil</b></p>  <p>Inatento Combinado Hiperactivo</p>	<p><b>Inatento</b></p> <p><b>Combinado</b></p> <p><b>Hiperactivo</b></p>	<p>La barra muestra el perfil de TDAH del paciente dado por el Marcador de Vergencia Cognitiva BGaze.</p> <p>La coincidencia del perfil derivado del Marcador de Vergencia Cognitiva BGaze con el perfil clínicamente definido no está garantizada puesto que dicho perfil puede variar con el tiempo</p>

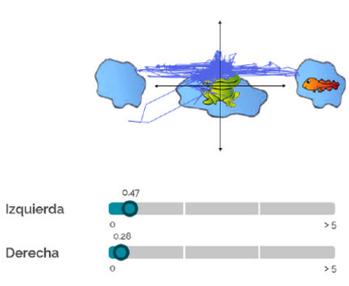
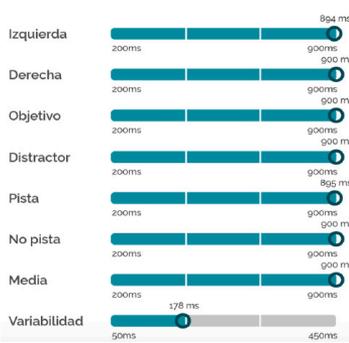
Se evaluaron los cambios en otros parámetros de la prueba y vergencia ocular relacionados con los movimientos oculares y que también podrían verse alterados en los menores con TDAH: (Tabla 4.2)

- Errores por Omisión y errores por comisión
- Análisis de hiperactividad con control de fijación y área de fijación.
- Análisis de impulsividad con patrón y conteo de sacadas.
- Análisis de Atención con los tiempos de reacción para cada ojo, para el objetivo, distractor, pista, no pista y la variabilidad.

**Tabla 4.2.** Variable clínicas de vergencia cognitiva

DATOS ADICIONALES		
<b>ERRORES</b>		<p><b>ERRORES COMISIÓN:</b>  <i>Se produce cuando un pez es confundido con un renacuajo y se pulsa el botón cuando no se debe</i></p> <p>Tasas de error altas &gt;20 guardan cierta correlación con mayor probabilidad de TDAH.</p>
<b>ANÁLISIS DE HIPERACTIVIDAD</b>		<p><b>CONTROL DE FIJACIÓN</b>  <b>AREA DE FIJACIÓN</b></p> <p>El tamaño del área coloreada indica el recinto cubierto por la mirada cuando se demanda fiar en la zona central ocupada por la rana.</p> <p>La precisión en la fijación viene cuantificada por el tamaño del área de fijación.</p> <p>Un área grande es sugestiva de una merma en el control de los movimientos oculares de fijación, lo cual puede reflejar hiperactividad.</p> <p>El código de color indica la distribución comparada con sujetos normotípicos: el azul indica tamaños de área normales mientras que el rojo/púrpura significa tamaños más alejados de la norma.</p>

**Tabla 4.2.** Variable clínicas de vergencia cognitiva. Continuación

DATOS ADICIONALES		
<p><b>ANÁLISIS DE IMPULSIVIDAD</b></p>  <p>Izquierda: 0.47</p> <p>Derecha: 0.28</p>	<p><b>PATRÓN SACÁDICO</b></p> <p><b>CONTEO DE SÁCADAS</b></p>	<p>La imagen muestra el número de sácadadas (movimientos rápidos y de larga distancia hacia la zona del pez/renacuajo) a lo largo de toda la sesión.</p> <p>Las dos barras indican el promedio de sácadadas a la izquierda y a la derecha por ensayo.</p> <p>Mayores diferencias entre las cantidades a izquierda y derecha reflejan mayor diferencia respecto de la población normal.</p> <p>El código de color indica la distribución de dicha norma</p>
<p><b>ANÁLISIS DE ATENCIÓN</b></p>  <p>Izquierda: 894 ms</p> <p>Derecha: 900 ms</p> <p>Objetivo: 900 ms</p> <p>Distractor: 900 ms</p> <p>Pista: 900 ms</p> <p>No pista: 900 ms</p> <p>Media: 900 ms</p> <p>Variabilidad: 178 ms</p>	<p><b>TIEMPOS DE REACCIÓN</b></p>	<p>Las barras muestran los promedios de tiempo de reacción a lo largo de todos los ensayos.</p> <p>Dichos tiempos se agrupan según lateralidad (izquierdo/derecha) del estímulo, condición (pista/no pista) y estímulo (renacuajo/pez)</p> <p>También muestran se muestran las variaciones en los tiempos de reacción.</p>

## 5. RESULTADOS

---



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Resultados Estudio 1: Validación de la prueba de vergencia ocular (PVO)

#### 5.1.1. Objetivos de la Fase 1

La primera fase del estudio tiene como objetivo la evaluación de la validez de la PVO como prueba diagnóstica de TDAH en población infantil de 7 a 17 años con sospecha clínica de TDAH frente a pacientes sanos o pacientes con otras patologías derivadas a CSMIJ.

#### 5.1.2. Participantes

Se evaluaron un total de 159 sujetos con edades comprendidas entre 7 y 17 años de los cuales 108 fueron remitidos al Centro de Salud Mental InfantoJuvenil del Consorci Sanitari del Maresme derivados por las escuelas o por su pediatra de atención primaria por problemas de atención y/o de conducta y 51 menores fueron menores sanos reclutados desde las escuelas con diagnóstico de exclusión de trastornos mentales o TDAH mediante la K-SADS-PL. Ninguno de los participantes estaba tomando medicamentos para el TDAH

Para la clasificación y para fines de validación se generaron dos grupos: (Figura 5.1)

- **Grupo 1: 72 pacientes**
  - 43 niños de entre 7 y 17 años (Media  $\pm$  DE = 11,95  $\pm$  3,06) diagnosticados con TDAH.
  - 19 controles clínicos (Media  $\pm$  SD = 11,57  $\pm$  2,86)
  - 30 controles sanos (Media  $\pm$  SD: 8,85  $\pm$  0,49 años)

De este primer grupo y para un análisis más minucioso mediante métodos Bgaze entre controles clínicos y sanos se subdividió en dos estratos de clasificación no ciegos (layer):

- **Layer 1:**
  - Controles sanos: 30
  - TDAH 23
  
- **Layer 2:**
  - Controles Clínicos: 19
  - TDAH: 20
  
- **Grupo 2 : 67 pacientes** (Media  $\pm$  SD: 10,67  $\pm$  2,64 años)
  - 21 controles sanos
  - 14 controles clínicos
  - 32 niños con TDAH
  - se utilizaron con fines de validación.

Todos los diagnósticos clínicos de TDAH fueron realizados por psiquiatras y diagnosticados utilizando el Diagnóstico y Estadística Manual de Trastornos Mentales (4<sup>a</sup> ed., texto Rev.DSM IV- TR; APA, 2000) incluyendo un psiquiatra y psicólogo entrevista para evaluar la presencia de síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad durante los últimos 6 meses. Además, el comienzo de los síntomas antes de los 7 años y la persistencia de disfunción clínica en se utilizaron como criterios al menos dos entornos (la escuela y el hogar).

Además, se analizó la psicopatología y comorbilidad utilizando Kiddie Schedule for Affective Trastornos y esquizofrenia para niños en edad escolar– Versión actual y de por vida (K-SADS-PL).

Parte del examen médico y psiquiátrico en la evaluación de todos los pacientes para el diagnóstico de TDAH, incluyó la evaluación optométrica por el servicio de optometría del Consorci Sanitari del Maresme.

La encuesta incluyó preguntas específicas sobre estrabismo y alteraciones en la acomodación. Todos los participantes no mostraban alteraciones agudeza visual.

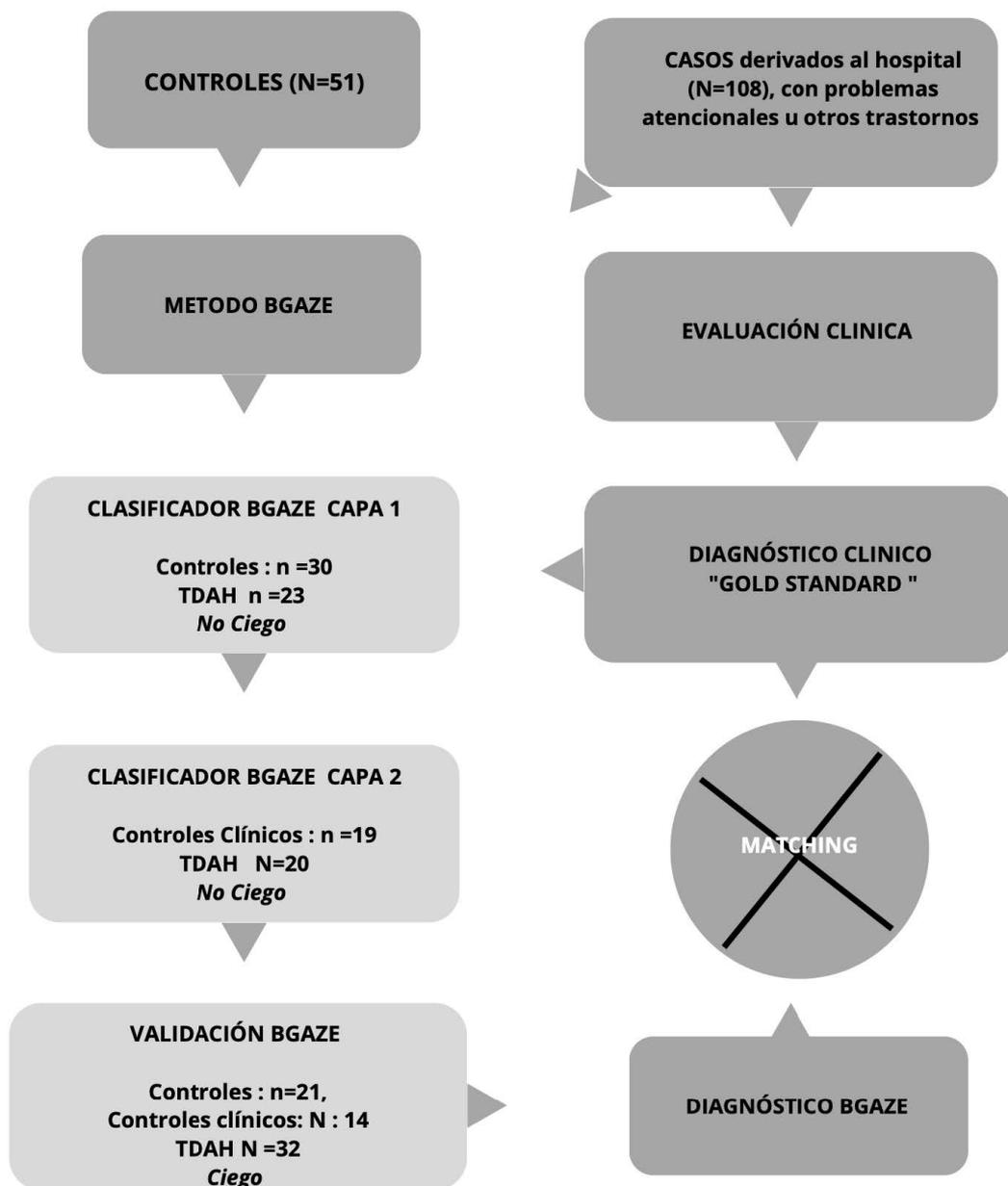


Figura 5.1. Diagrama de Flujo de validación

### 5.1.3. Procedimiento

Se utilizó el sistema BGaze para presentar los estímulos visuales sincronizados con un rastreador de movimientos oculares remoto.

Los niños se sentaban en una habitación tenuemente iluminada del hospital o la escuela, en frente al monitor de la PC a una distancia de 55 cm. Durante toda la tarea, se utilizó una mentonera para evitar los movimientos de la cabeza.

Antes de empezar la tarea, todos los niños practicaron con ensayos con y sin pista (20 ensayos) para familiarizarse con la tarea, después da comienzo la prueba con una duración de unos 12 minutos en completarse.

### 5.1.4. Análisis de datos Estudio 1

El análisis de datos se realizó en dos fases:

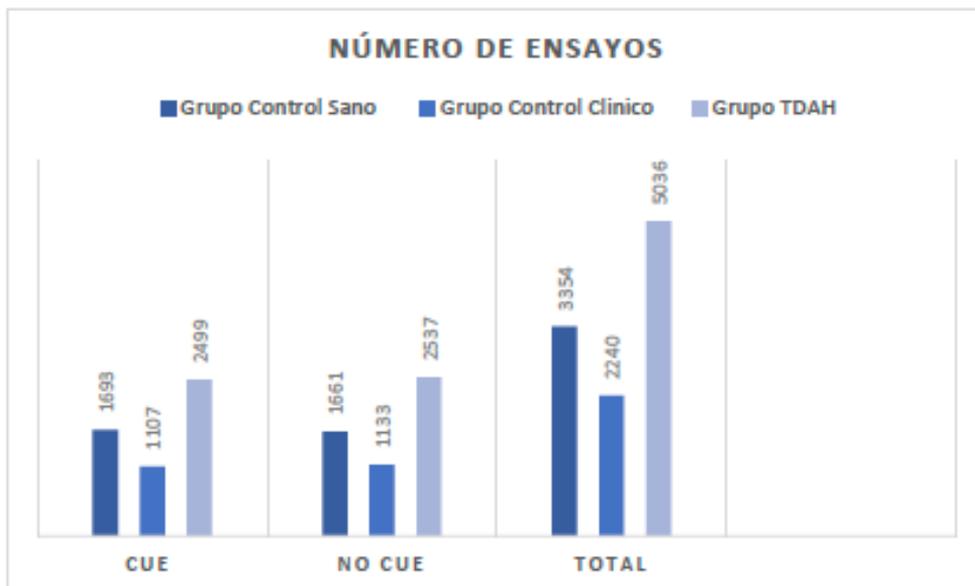
- **En la primera**, buscamos la prueba estadística de diferencias significativas en las señales de convergencia entre los diferentes grupos. Esto se realizó utilizando toda la muestra disponible.
- **En la segunda**, usamos los resultados de la primera parte para construir y probar un modelo de aprendizaje automático (Machine-learning) que permita la predicción del TDAH para un participante dado.  
Para ello, partimos la muestra original en dos submuestras para propósitos de validación extendida: La primera (S1, 90% del total de la muestra) para ajuste de parámetros y la otra (S2, 10% del total) para la validación final.

#### a. Primera parte:

Se realizaron: (Tabla 5.1)

- 3.354 ensayos en el grupo de control sano: 1.661 ensayos con cue no informativos y 1.693 ensayos con cue informativa.
- 2240 ensayos en el grupo clínico: 1133 ensayos con cue no informativos y 1.107 ensayos cue informativas.
- 5.036 ensayos en el grupo con TDAH: 2.537 ensayos con cue no informativos y 2.499 informativos ensayos con cue informativa.

Tabla 5.1



La vergencia del ángulo ocular se calculó mediante el cruce de ambos vectores de la mirada.

Los vectores de mirada corresponden a las líneas entre las posiciones de los ojos 3D y las posiciones de la mirada 2D en un común sistema coordinado.

Las muestras que dieron una puntuación de validez baja de acuerdo con el software Tobii eye tracker se definieron como perdidas o no válidas. En total, del 10% al 20% de las muestras no eran válidas y generalmente ocurrieron durante los movimientos sacádicos y parpadeo.

De las muestras restantes, calculamos la mediana puntual de todos los ensayos para condiciones y grupos por separado.

Elegimos usar la mediana en lugar de la media, para mitigar el efecto de valores atípicos ocasionales y por lo tanto, reducir el sesgo.

Para reducir las irregularidades, la señal obtenida se suavizó mediante una mediana móvil y, a continuación, una media móvil con una ventana de 200 ms.

Para el análisis estadístico se utilizaron test no paramétricos mediante bootstrapping y análisis de permutación para simular puntualmente las distribuciones de las medianas.

**b. Segunda parte:** El modelo de clasificación (Figura 1) consta de dos muestras.

En la primera submuestra el modelo SVM (Máquina de Soporte Vectorial) de funciones de base radial ( $\gamma = 6.5$ ) fue entrenado y probado para separar a **los niños sanos de los niños con TDAH** usando un conjunto de tres características de vergencia extraídas de no-cue, señal cue izquierda y cue derecha. El modelo SVM es un modelo que representa a los puntos de la muestra en el espacio, separando las clases en dos espacios lo más amplios posibles mediante un hiperplano de separación, el cual es definido como el vector entre los dos puntos de las dos clases más cercanas y a este vector se le llama vector soporte. Cuando una nueva muestra se pone en correspondencia con dicho modelo, en función del espacio al que pertenece, entonces puede ser clasificada a una u otra clase.

En la segunda muestra se utilizaron modelos vecinos más cercanos (1-NN y 3-NN) para distinguir **entre controles clínicos y niños con TDAH**.

En la segunda capa, se utilizaron como características el nivel de vergencia global y las variaciones de vergencia en la velocidad.

Los parámetros de los tres modelos se ajustaron con una rutina de validación cruzada estratificada de 30 veces sobre la submuestra S1, que, en cada iteración, se volvió a dividir en un remuestreo aleatorio 80-20 de entrenamiento-prueba.

A continuación, el modelo resultante se probó en la submuestra S2, que hasta entonces no había sido vista por el modelo. Sólo los participantes que no fueron clasificados como controles sanos y los que alcanzaron niveles de confianza bajos en la primera capa entraron en la segunda capa.

La clasificación final se basó en la etiqueta que ofrecía el mayor nivel de confianza.

El tamaño de la muestra se obtuvo tras un estudio preliminar de la potencia estadística, en el que supusimos una magnitud del efecto de al menos  $d = 0,75$  (Cohen) con un nivel de significación de 0,05 y una potencia = 0,75.

Se utilizó el software estadístico R para simular la distribución de la diferencia de medianas y se estimó un tamaño de muestra de al menos  $n = 40$  participantes.

Los resultados mostraron que necesitábamos unos 20 participantes por grupo para cada comparación, con al menos 20 controles sanos (en este estudio, tenemos 30), 20 controles clínicos (en este estudio, tenemos 19) y 20 participantes diagnosticados de TDAH (en este estudio, tenemos 43).

### 5.1.5.Resultados Estudio 1

#### 5.1.5.1. *Tiempo de reacción* (Tabla 5.2)

Define el tiempo que tarda el evaluado en pulsar el botón tras la aparición del estímulo objetivo (renacuajo).

- **Condición señal Informativa:** Los tiempos de reacción a los estímulos objetivos (la imagen del renacuajo) en la condición de señal informativa (cue) fueron similares para todos los grupos: ( $M \pm SD$ , Prueba de rango de Tukey, todas las combinaciones posibles  $p > .05$ ). Controles:  $678,8 \pm 231,1$  ms, control clínico:  $644,3 \pm 200,8$  ms y TDAH:  $664,1 \pm 248,8$  ms;
- **Condición de señal no informativa (no -cue):** Los niños respondieron de promedio más lento a los estímulos que en la condición de señal informativa. Los controles sanos respondieron significativamente ( $p < .01$ ) más lento que los niños de los otros dos grupos: Controles sanos:  $712,6 \pm 210,6$  ms, Controles clínicos:  $661,7 \pm 194,6$  ms y TDAH:  $683,3 \pm 240,5$  ms.  
Entre controles clínicos y niños con TDAH, no se observaron diferencias significativas en tiempos de reacción. La variabilidad en los tiempos de reacción fue diferente entre los tres grupos ( $p < .01$ ).

**Tabla 5.2.** Tiempos de reacción por grupos y por condición de pista informativa (cue-condition) vs no informativa (no cue-condition)

	T.R cue condition	T.R No- cue condition	p -value
<b>Control Sano</b>	678,8 +/- 231 ms	712,6 +/- 201,6 ms	$p < .01$
<b>Control Clínico</b>	644,3 +/- 200.8 ms	661,7 +/- 194,6 ms	$p < .01$
<b>TDAH</b>	664,1 +/- 248.8 ms	683,3 ms +/- 240,5 ms	$p < .01$

#### 5.1.5.2. *Índice de aciertos* (Tabla 5.3)

- **Para los controles sanos,** las tasas de aciertos para los objetivos fueron del 81,7 % y 81,7% y las tasas de rechazo correctas para los distractores fueron 77.3% y 75.9% en el informativo y no informativo respectivamente.
- **En el control clínico grupo,** las tasas de acierto fueron 60,0% y 64,2%, y la correcta las tasas de rechazo fueron 64.3% y 62.2 %, en el informativo y condiciones de señal no informativa, respectivamente.

- **En el TDAH**, las tasas de aciertos fueron del 66,1 % y el 67,8 %, y las tasas correctas las tasas de rechazo fueron del 67,6 % y del 67,6 % en el informativo y condiciones de señal no informativa, respectivamente.

Las diferencias en las tasas de éxito entre los controles sanos y el clínico las poblaciones fueron estadísticamente significativas en ambas señales condiciones (prueba de rango de Tukey, todas  $p < 0,05$ ). Las diferencias en las tasas de rechazo correctas no fueron significativas (Tukey's prueba de rango, todas las combinaciones posibles  $p > .1$ ).

**Tabla 5.3.** Índice de aciertos en los diferentes grupos en condición de pista informativa (cue-condition) vs no informativa (no cue-condition)

	Tasas de respuesta			Tasas de rechazo		
	Cue condition	No- cue condition	p	Cue condition	No- cue condition	p
<b>Control Sano</b>	81,70%	81,70%	<0.05	77,30%	75,90%	>.1
<b>Control Clínica</b>	60%	64,20%	<0.05	64,30%	62,20%	>.1
<b>TDAH</b>	66,10%	67,80%	<0.05	67,60%	67,80%	>.1

### 5.1.5.3. Vergencia ocular (VO)

Durante las pruebas, el ángulo de vergencia del ojo no fue constante. a pesar de que los participantes mantuvieron la mirada fija en la imagen central.

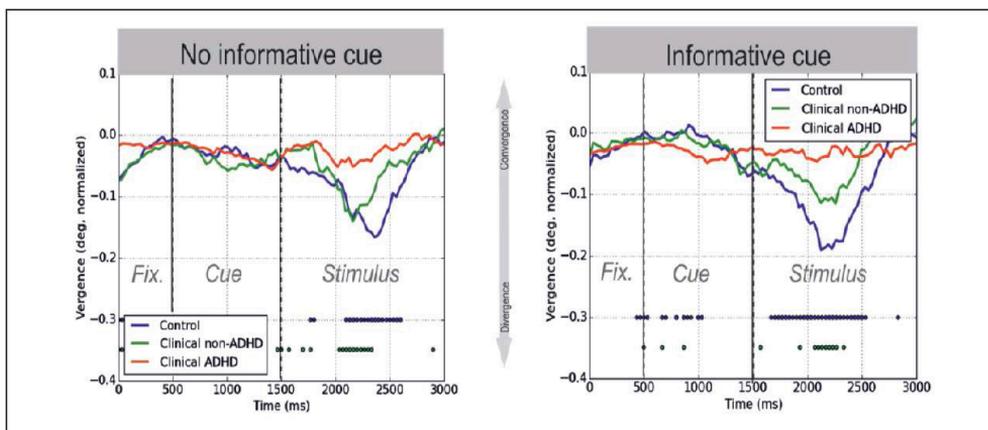
En particular, al final del ensayo durante el período de estímulo (cuando se presenta el objetivo/distractor), el ángulo de vergencia del ojo disminuyó, lo que significa que los ojos divergieron (Figura 5.2).

Los trazos verdes y rojos representan las respuestas de vergencia de controles clínicos y participantes con TDAH, respectivamente.

Las fases de la tarea están delimitadas por líneas verticales:

- Fix.: denota el período de fijación.
- Cue: la señal
- Estímulo: el período de presentación del objetivo.

Los puntos inferiores indican los puntos de tiempo cuando las respuestas de vergencia significativas ( $p < .05$ ) difieren entre participantes sanos y con TDAH (trazos azules) y controles clínicos y participantes con TDAH (trazos verdes).



**Figura 5.2.** Modulación del ángulo de vergencia ocular a lo largo de la prueba

Alrededor de 600 ms después del inicio del objetivo/distractor, el ángulo de vergencia del ojo alcanzó un mínimo y volvió al nivel de referencia inicial.

Los cambios en el ángulo de vergencia del ojo se observan en ensayos pertenecientes a las condiciones de señal informativa y no informativa, pero son más pronunciados en la primera condición.

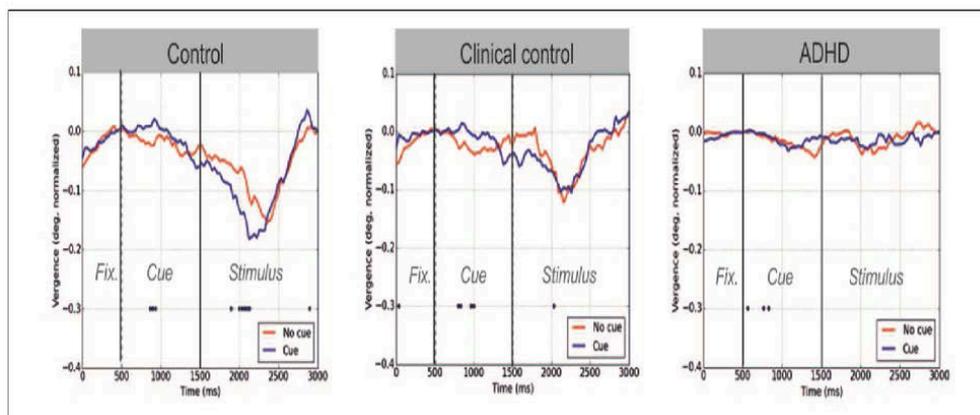
En contraste con los resultados obtenidos de participantes sanos, los resultados de los grupos clínicos muestran notablemente menos modulación en el ángulo de vergencia del ojo.

Especialmente, los niños del grupo TDAH mostró poco o ningún cambio en el ángulo de vergencia del ojo durante la tarea.

Los trazos azules indican el ángulo medio de vergencia de los ojos de los participantes de control sanos.

En los grupos de pacientes sanos y de controles clínicos, las respuestas de vergencia ocular son más fuertes, es decir, el ángulo de vergencia ocular es mayor, lo que significa que los ojos convergen durante el periodo de indicación informativa (cue) en comparación con las respuestas de vergencia durante el periodo de indicación no informativa (No cue) (Figura 5.3).

En el grupo TDAH, no se observan diferencias en las respuestas de vergencia durante el periodo de indicación (Figura 5.3).



**Figura 5.3.** Diferencias en la vergencia en los subgrupos poblacionales con y sin señal informática (Cue/ no Cue). Los trazos azules y rojos indican el ángulo medio de vergencia ocular en condiciones con y sin señal

#### 5.1.5.4. Diferencias en la vergencia de distractor frente a objetivo

Para apreciar la relación de la vergencia ocular con la relevancia del estímulo, comparamos las respuestas de vergencia a los objetivos (imágenes de renacuajos) con las respuestas a los distractores (imágenes de peces). (Figura 5.4).

- En **el grupo de control sano**, el ángulo de vergencia ocular disminuyó con la misma intensidad durante el periodo de estímulo en ambos casos
- En **el grupo de control clínico**, la vergencia ocular a los distractores fue tan fuerte como en el grupo de control sano, pero fue menos notable en la condición objetivo (Figura 5.4).
- En **el grupo de TDAH**, tanto para los objetivos como para los distractores, no se observaron cambios en el ángulo de vergencia ocular.

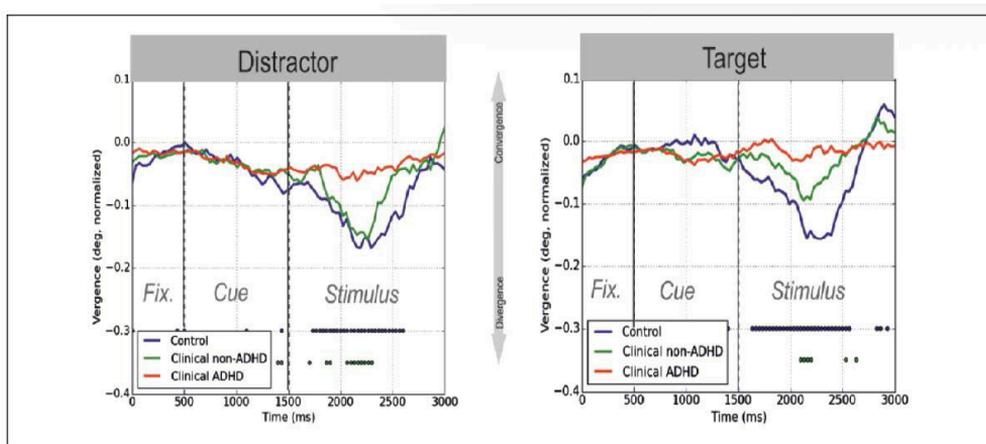


Figura 5.4. Diferencias en la vergencia de Distractores frente a Objetivos

#### 5.1.5.5. Clasificación

Mediante la aplicación de algoritmos de «machine-learning», evaluamos si, utilizando características de la modulación en el ángulo de vergencia ocular, éramos capaces de discriminar a los participantes con TDAH de los controles sanos y clínicos.

Utilizamos el procedimiento de clasificación tres pasos (Figura 5.1).

En las etapas de validación cruzada, obtuvimos una precisión del 96% en la submuestra 1 y del 88% en la submuestra 2.

En la etapa de validación, los resultados muestran (Figura 5.5) que con una precisión del 96,3% (área bajo la curva [AUC]: 0,99), los participantes con TDAH pueden separarse de los participantes sanos.

La tasa de falsos positivos, es decir, pacientes sanos diagnosticados como TDAH, fue del 5,12% y la tasa de falsos negativos, es decir, pacientes con TDAH clasificados como sanos fue del 0%.

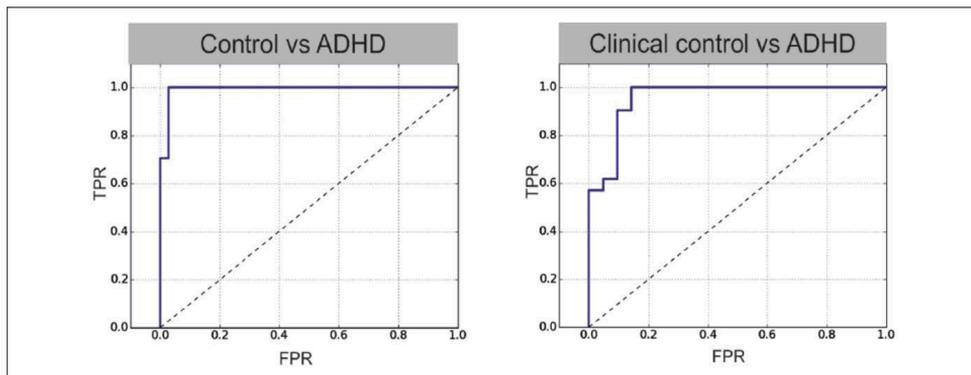
La separación entre grupos clínicos alcanzó una precisión del 85,7% con un AUC de 0,90.

Las tasas de falsos positivos y falsos negativos fueron del 4,5% y el 19,23%, respectivamente.

Como los datos de rendimiento conductual mostraron significación estadística, añadimos características conductuales (tiempo medio de respuesta, variabilidad en el

tiempo de respuesta, tasa de aciertos y tasa de rechazos correctos) a los modelos para mejorar la precisión.

En lugar de mejorar, se redujo la precisión. Tampoco la adición de datos sobre el tamaño de la pupila al modelo mejoró los resultados de la clasificación.



**Figura 5.5.** Curvas ROC basadas en la vergencia ocular

ROC = características operativas del receptor; TPR = tasa de verdaderos positivos; FPR = tasa de falsos positivos.

#### 5.1.5.6. *Diámetro pupilar*

Los circuitos neuronales que controlan la vergencia ocular se solapan en parte con los que controlan el tamaño de la pupila. (232,235,257)

Para ver si el tamaño de la pupila cambia durante la tarea de atención, calculamos el diámetro pupilar.

Los resultados muestran que el diámetro de la pupila aumenta durante la tarea.

Este aumento fue mayor en el grupo de control sano que en los grupos clínicos.

No hubo diferencias significativas en el diámetro de la pupila entre los grupos clínicos, excepto en la condición de pista no informativa(no-cue), en la que el grupo de control clínico mostró un mayor aumento en el diámetro de la pupila en comparación con los cambios en la pupila del grupo de TDAH (Figura 5.6).

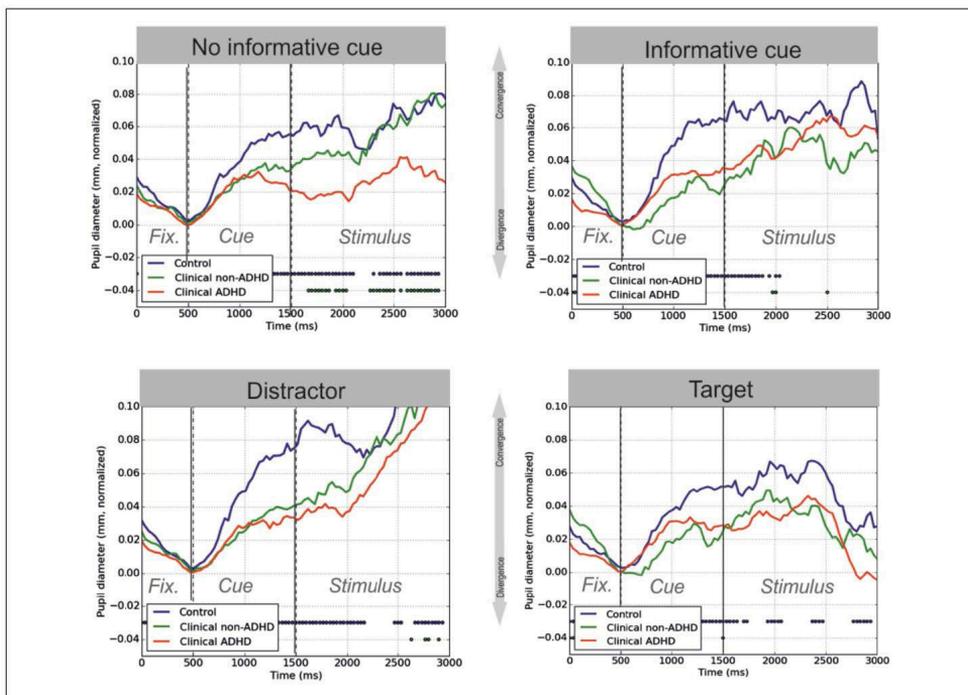


Figura 5.6. Modulación media del diámetro pupilar

Dado que los participantes sanos mostraron modulaciones pupilares diferentes, intentamos clasificar a los niños con TDAH basándonos en el tamaño de la pupila. Sin embargo, la clasificación en la fase de validación dio malos resultados, con un AUC máximo de 0,6 (Figura 5.7).

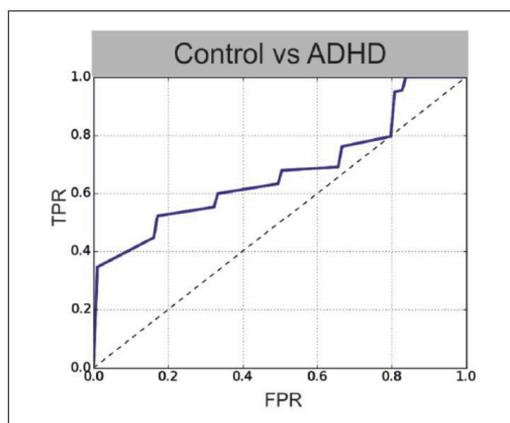


Figura 5.7. Curvas ROC diámetro pupilar

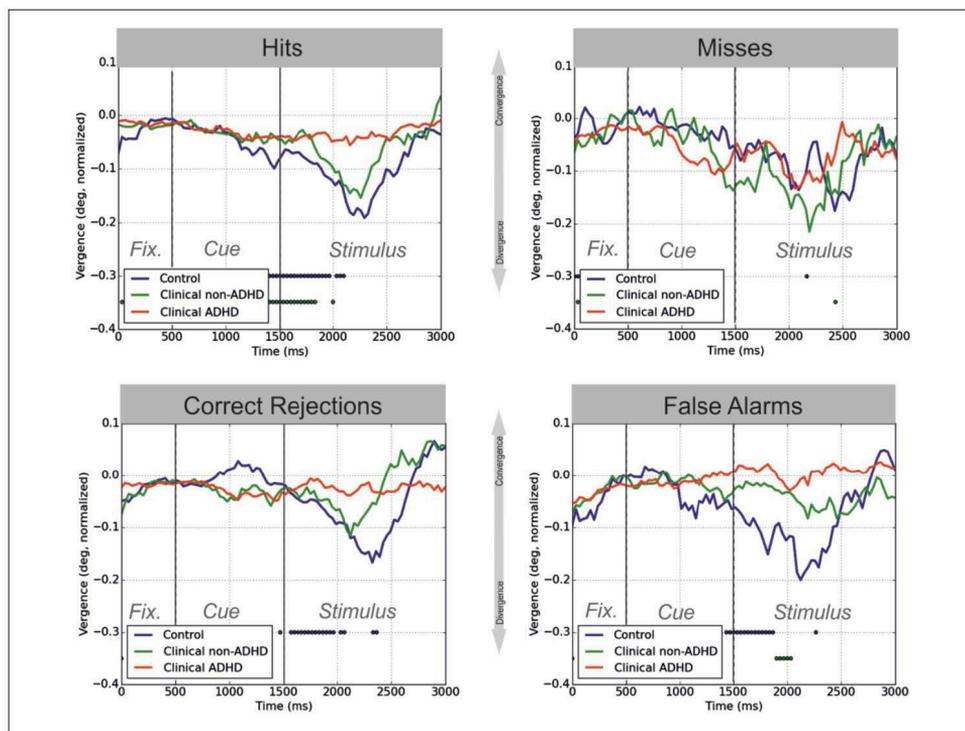
### 5.1.5.7. Respuestas conductuales y de vergencia

Para saber si los grupos sanos y clínicos difieren, comparamos las respuestas de vergencia con las respuestas conductuales. (Figura 5.8)

Para las respuestas correctas a los objetivos (HITS), se observó una fuerte respuesta de vergencia en los grupos de control sano y clínico.

En cambio, cuando los participantes no respondían a los objetivos (MISSES), no se observaba una modulación clara del ángulo de vergencia.

Para los rechazos correctos y las falsas alarmas, los participantes sanos mostraron respuestas de vergencia, pero no se observó ninguna modulación o una modulación débil en el ángulo de vergencia ocular en los grupos clínicos.



**Figura 5.8.** Modulación media del ángulo de vergencia separada por resultados de respuesta conductual

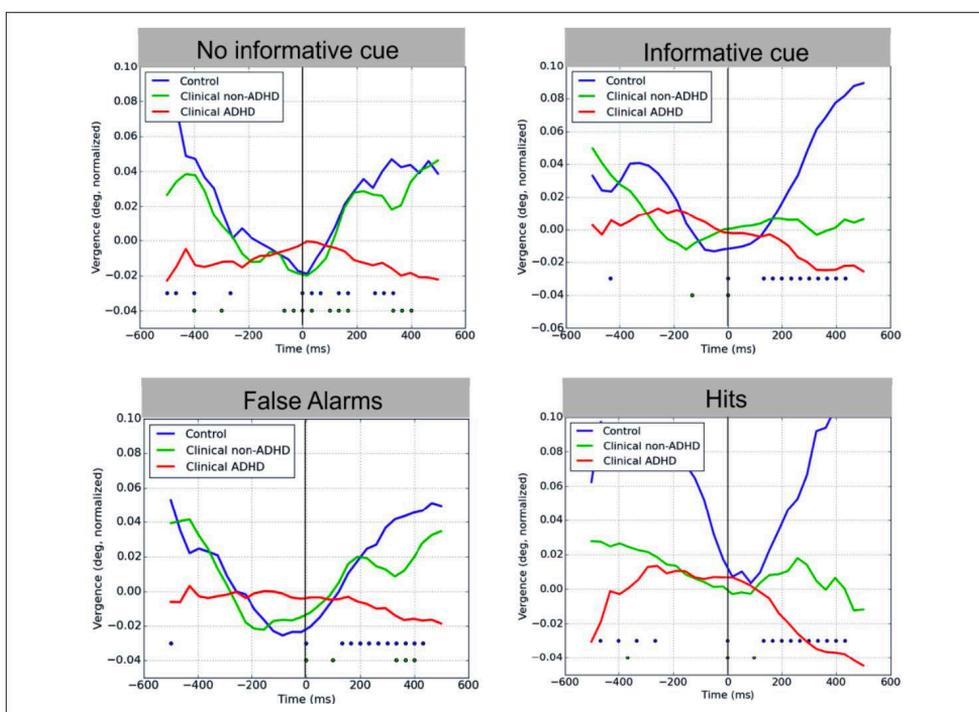
A continuación, alineamos las respuestas de vergencia al inicio de la respuesta conductual, es decir, cuando el participante pulsaba el botón de respuesta (Figura 5.9).

En el grupo de control sano, se produjo un claro descenso en las respuestas de vergencia centradas en la respuesta conductual.

Lo mismo ocurrió en el grupo de control clínico en la condición de pista no informativa y en las respuestas a distractores (falsas alarmas).

No se observó una caída clara de la respuesta en la condición de pista informativa y para los ensayos de acierto.

Los participantes con TDAH no mostraron modulación de respuesta alrededor de los inicios de respuesta conductual.



**Figura 5.9.** Modulación media del ángulo de vergencia alineada en el inicio de las respuestas conductuales, (pulsar el botón)

#### 5.1.5.8. Duración de la tarea

Durante la tarea de 12 minutos, los participantes pueden fatigarse o aburrirse por la repetición de estímulos, especialmente los del grupo con TDAH, ya que tienen dificultades para permanecer concentrados. Para evaluar la posible influencia en las respuestas de vergencia, comparamos la modulación en el ángulo de vergencia promedio

durante la primera mitad de la tarea y la comparamos con las respuestas de la segunda mitad de la tarea. Se observa una modulación ligeramente inferior en la primera mitad durante el periodo de estímulo en el grupo sano y durante el periodo de señalización en el grupo TDAH (Figura 5.10). En el grupo de control clínico no se observaron diferencias.

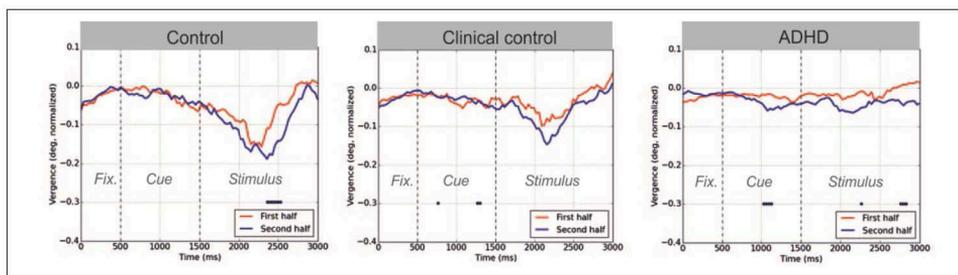


Figura 5.10. Modulación media del ángulo de vergencia en función del período de la tarea

### 5.1.5.8. Lateralidad del estímulo

Probamos si las respuestas de vergencia muestran lateralidad. Analizamos la vergencia a estímulos presentados en los lados izquierdo y derecho por separado.

En ninguno de los grupos hubo una diferencia clara en la modulación del ángulo de vergencia ocular entre las condiciones izquierda y derecha (Figura 5.11).

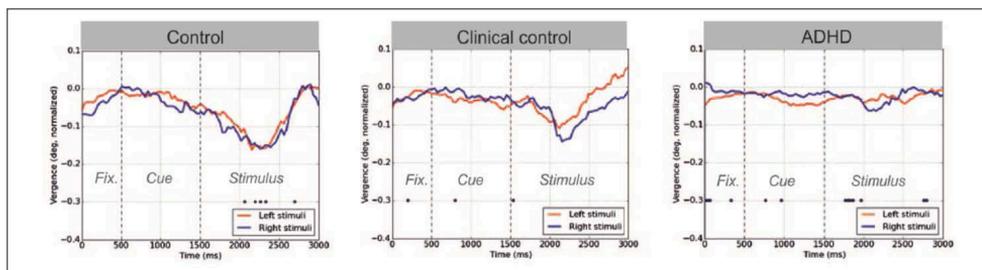


Figura 5.11. Modulación del ángulo de vergencia en función del lado de aparición del estímulo

## **5.2. Resultados Estudio 2: «Evaluación de la prueba de vergencia ocular (PVO) en pacientes con TDAH confirmado al año de tratamiento»**

### **5.2.1. Procedimiento**

La segunda fase del estudio tiene como objetivo evaluar los parámetros de vergencia ocular (PVO) evaluados mediante método Bgaze en TDAH, así como es resto de variables clínicas, de los sujetos con TDAH confirmados y que reciben tratamiento farmacológico (según la práctica clínica habitual) a nivel basal y al año de la primera evaluación y valorar si han existido los cambios clínicos.

Se realizó retest al año de sujetos a los que de manera ciega se le había realizado la prueba de vergencia ocular mediante método Bgaze y que además habían sido diagnosticados de manera clínica de TDAH y habían recibido tratamiento farmacológico según práctica clínica habitual el cual consistía en tratamiento psicoterapéutico o tratamiento farmacológico con estimulantes o no estimulantes según el caso.

### **5.2.2. Análisis de Datos Estudio 2**

Se incluyeron una muestra de un total de 31 pacientes diagnosticados de TDAH que tras la valoración y diagnóstico en la fase 1, se inició intervención terapéutica bien psicoeducativa y conductual o farmacológica. Un periodo de wash out de 24 horas fue realizado, no administrando la medicación el día de la prueba. La muestra, fue descrita con medias, medianas y desviaciones estándar para las variables continuas y con frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas.

El análisis de las asociaciones entre factores se ha realizado mediante correlaciones de Pearson (si ambos factores seguían una distribución Normal) o de Spearman (si no seguían una distribución Normal), cuando se han cruzado variables continuas, tanto en el pre como al año de la evaluación, que es cuando han iniciado el tratamiento, sea psicoterapéutico o farmacológico.

Cuando el análisis realizado es la comparación Pre-Post tratamiento, se ha utilizado el T-test para datos apareados, cuando son variables continuas que siguen una distribución Normal y la prueba de Wilcoxon, cuando son datos apareados que no siguen una distribución Normal. La comparación Pre-Post tratamiento con variables categóricas, se ha realizado mediante la prueba de McNemar.

Para valorar la concordancia entre el perfil clínico y el perfil según la prueba de vergencia ocular, se han utilizado tablas de contingencia y se ha calculado el índice de concordancia Kappa.

### 5.2.2. Resultados Estudio 2

Se evaluaron un total de 31 pacientes, lo cuales mostraron una edad media de 9,65 años (DE 2,88 años) en la primera evaluación, con variabilidad de 12 meses en la segunda valoración.

La muestra clínica de TDAH era predominantemente femenina (67,74 %). El perfil clínico de los TDAH era predominantemente inatento 54,8%, con una mayor presencia de clínica inatenta en las mujeres (58 % de total del total de los sujetos con perfil inatento). (Tabla 5.4)

Del total de los pacientes un 61,9 % recibieron tratamiento farmacológico con estimulantes con primera opción terapéutica, el 38,71% que no lo recibió fue debido a la negación por parte de los progenitores a su toma o a la presencia de síntomas leves, por lo que en estos casos la intervención fue psicoterapéutica.

**Tabla 5.4.** Tabla descriptiva de la muestra de pacientes con TDAH evaluados al año de tratamiento

		Type_Stats	Total	Inatento ( Gold )	Combi + Hiper ( Gold )
EDAD		Mean (SD)	9,65 ( 2,88)	9,94 ( 2,70)	9,29 ( 3,15)
		Median (P25; P75)	9,00 ( 7,00; 12,00)	9,00 ( 8,00; 12,00)	8,50 ( 7,00; 11,00)
		Range	6,00 to 16,00	6,00 to 15,00	6,00 to 16,00
		N	31	17	14
SEXO	Male	N(%)	10 ( 32,26%)	7 ( 41,18%)	3 ( 21,43%)
	Female	N(%)	21 ( 67,74%)	10 ( 58,82%)	11 ( 78,57%)
TTO post	No	N(%)	12 ( 38,71%)	8 ( 47,06%)	4 ( 28,57%)
	Yes	N(%)	19 ( 61,29%)	9 ( 52,94%)	10 ( 71,43%)

#### 5.2.3.1. Análisis del Índice de probabilidad de marcador de vergencia cognitiva

La evaluación de los pacientes con TDAH mediante el método Bgaze, nos proporciona un perfil de probabilidad (PROB), entre 0 y 1 que nos debe permitir discriminar la probabilidad de padecer un TDAH en muestras comunitarias. Puntuaciones más altas aconsejan en TDAH como diagnóstico principal.

Se evaluó la probabilidad como medida de vergencia cognitiva en un total de 31 pacientes (Tabla 5.5) y se planteó la hipótesis de si la probabilidad de vergencia cognitiva podría ser un marcador que evaluase la eficacia al tratamiento al tratarse de una muestra clínica TDAH. Para ello se realizó un registro de los valores a nivel basal y al año de haber introducido el tratamiento.

**Tabla 5.5.** Variables descriptivas de la probabilidad como marcador de VC

<b>PROB PRE</b>	Mediana (P25; P75)	,55 ( ,43; ,67)	
	Media	0,54	
	DE	0,13	
	Moda	0,7	
	Range	,32 to ,76	
	N		31
<b>Dif_PROB</b>	Median (P25; P75)	,02 ( -,03; ,04)	
	Range	-,13 to ,09	
	N		31
<b>PROB POST</b>	Mediana (P25; P75)	,57 ( ,44; ,66)	
	DE		0,13
	Media	0,55	
	Moda	0,41	
	Range	,25 to ,75	
	N		31

Los sujetos evaluados mostraron un índice de probabilidad media de 0,54 y 0,55 y una mediana 0,55 y 0,57 pre/post respectivamente con escasa variación (,02) entre las dos determinaciones realizadas.

Para evaluar si estas diferencias encontradas fueron significativas y por tanto podrían deberse al tratamiento o al tipo de intervención terapéutica implementada, se realizó un análisis estadístico de muestras pareadas de los rangos con signo de Wilcoxon, donde no se evidenciaron diferencias significativas (p-value: 0,34) (Tabla 5.6) en las diferencias de probabilidad, ni en la intervención terapéutica realizada.

Estos datos nos indican que las intervenciones terapéuticas no están relacionadas con los cambios en las probabilidades detectadas, a pesar de haber encontrado un cambio significativo en la gravedad y funcionalidad tras la introducción del tratamiento evaluada mediante las escalas heteroaplicada CGAF y CGI ( $p < 0,001$ ) (Tabla 5.7)

**Tabla 5.6.** Prueba de rangos con signo de Wilcoxon entre probabilidad Pre/post

	PROB POST- PROB PRE
Z	-.954
Sig asin.(bilateral)	.340

	PROB POST- PROB PRE
<b>Prueba Npar</b>	
<b>No Farmaco</b>	
Z	-.893
Sig asin.(bilateral)	.372

	PROB POST- PROB PRE
<b>Prueba Npar</b>	
<b>Fármaco</b>	
Z	-.502
Sig asin.(bilateral)	.616

La intervención terapéutica tanto farmacológica como psicoterapéutica fue evaluada y analizada mediante métodos no parámetro, de rangos Wilcoxon (Tabla 5.7).

**Tabla 5.7.** Prueba de rangos con signo de Wilcoxon entre CGI Y CGAF Pre/post

	CGI-POST- CGI-PRE	C-GAF POST- CGA PRE
Z	-3.759	-4.054
Sig asin.(bilateral)	<0.001	<0.001

Paralelamente se analizó si los valores de gravedad evaluados las escalas CGI y CGAF podrían estar relacionados y guardar una correlación con los valores de probabilidad obtenidos con el método Bgaze de tal manera que dentro de una población clínica de TDAH el valor de la probabilidad BGaze podría ser un marcador de gravedad y de respuesta al tratamiento.

Para ello y dado que los datos no siguen una distribución normal fueron analizados mediante el método de correlación de Spearman. (Figuras 5.12, 5.13, 5.14 y 5.15) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas que nos permitan afirmar que la probabilidad de vergencia cognitiva podría ser un marcador de gravedad del TDAH y de respuesta al tratamiento que si resulta significativa evaluada con escalas de gravedad y funcionalidad CGAF o CGI.

- Coeficiente de correlación Spearman CGI- Pre/ Probabilidad pre ( $p=0,936$ ) (Figura 5.12)
- Coeficiente de correlación Spearman CGI- Post/ Probabilidad post:  $0,042$  ( $p=0,821$ ) (Figura 5.13)
- Coeficiente de correlación Spearman CGAF Pre/ Probabilidad post:  $-0,97$  ( $p=603$ ) (Figura 5.14)
- Coeficiente de correlación Spearman CGAF Post/ Probabilidad post:  $0,170$  ( $p=0,362$ ) (Figura 5.15)

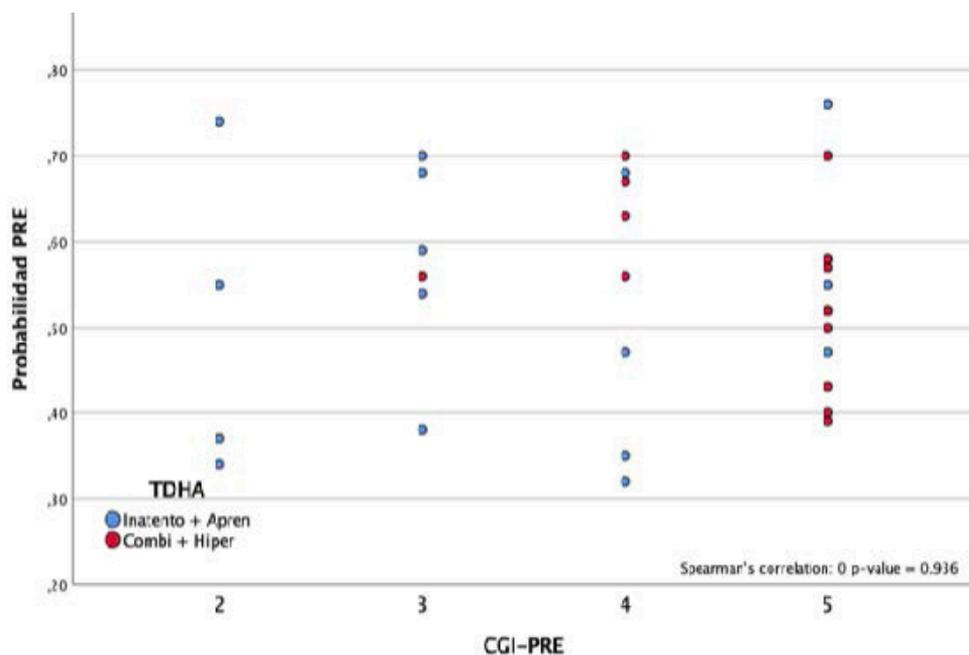


Figura 5.12. Coeficiente de correlación CGI- PRE/ Probabilidad PRE

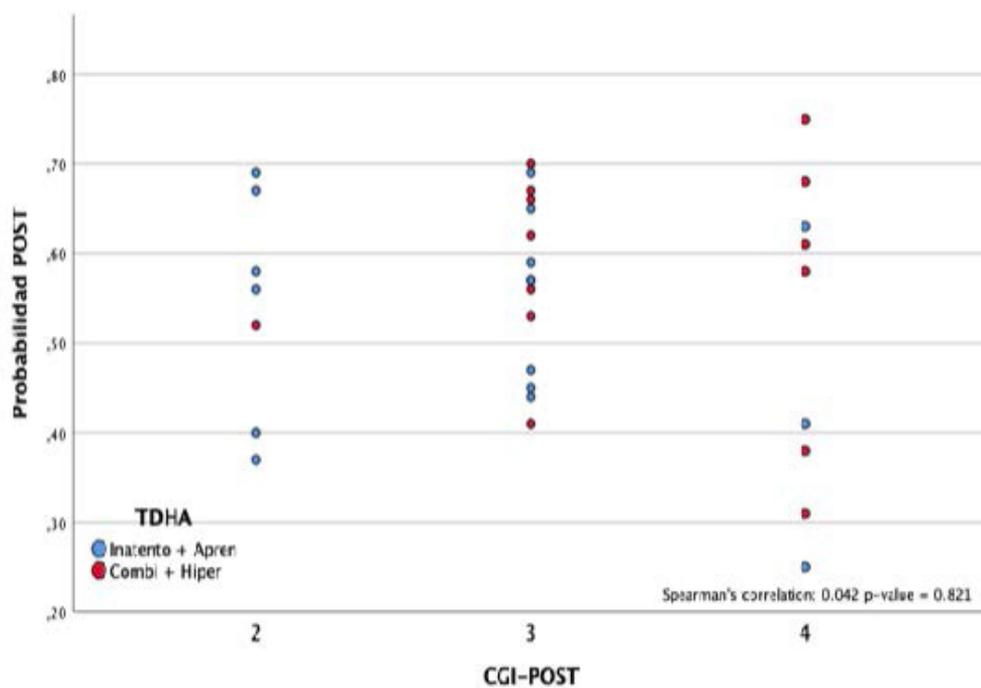


Figura 5.13. Coeficiente de correlación Spearman CGI- PRE/ Probabilidad POST

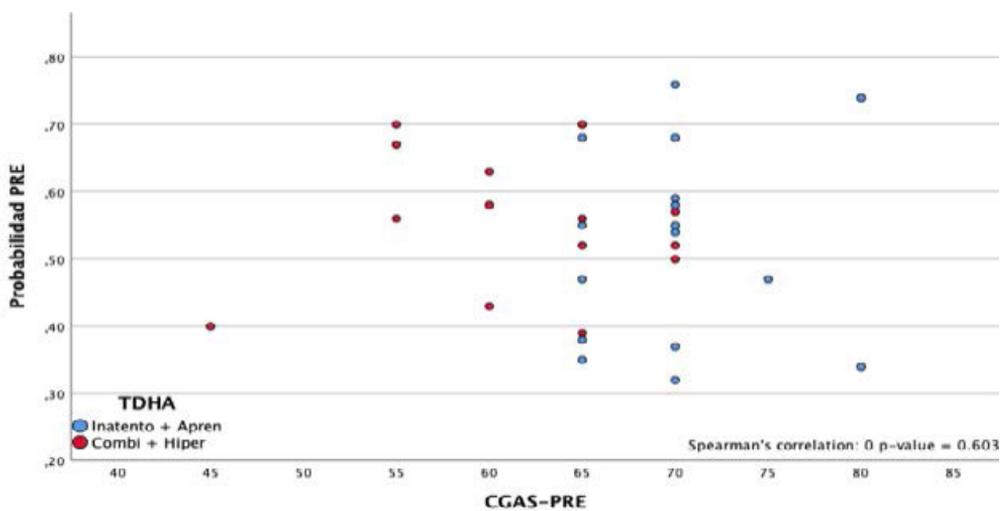


Figura 5.14. Coeficiente de correlación CGAF- Pre/ Probabilidad POST

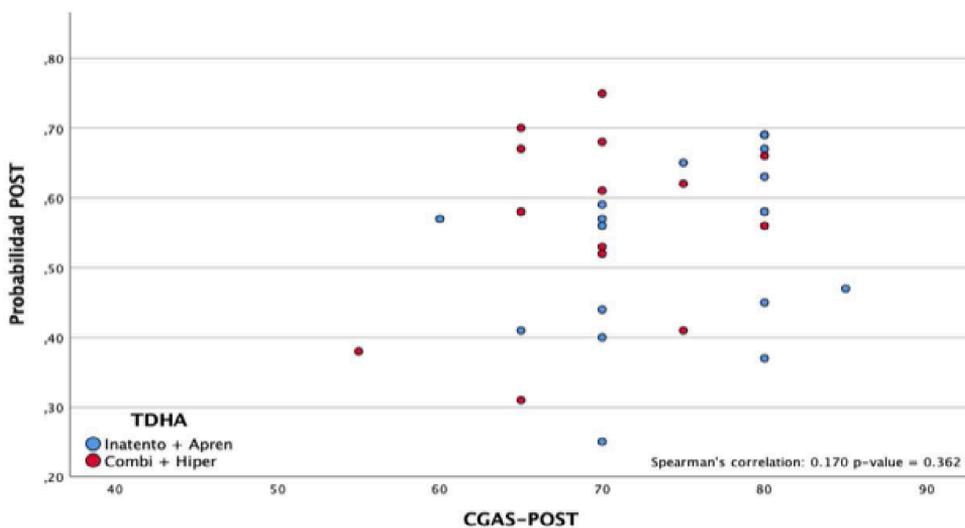


Figura 5.15. Coeficiente de correlación CGAF- Pre/ Probabilidad POST

La variabilidad en el índice de Probabilidad entre ambas intervenciones relación a los diagnósticos como clínicos, fueron evaluados teniendo en cuenta dos perfiles de agrupación, por un lado el diagnóstico clínico Gold estándar (DIAG GOLD) y el perfil diagnóstico del marcador Bgaze (DIAG BGAZE). Para ello se utilizaron la prueba de basada en rango de Kruskal Wallis. (Tabla 5.8)

Tabla 5.8. Prueba Kruskal-Wallis relacionando probabilidades entre los diagnósticos clínicos Gold Estándar y Bgaze

Var Agrupac.	DIAG. GOLD	PROB PRE	PROB POST
H de Kruskal-Wallis		1.369	.1890
gl		2	2
Sig . Asin	.504		.389

Var Agrupac.	DIAG. BGAZE	PROB PRE	PROB POST
H de Kruskal-Wallis	.981		1.325
gl		2	2
Sig . Asin	.612	.516	

### ***5.2.3.2. Análisis y correlación del perfil de TDAH clínico con relación al perfil de Vergencia Mediante Método Bgaze***

Para valorar la concordancia entre el perfil clínico evaluado mediante el Gold standard y el perfil según PVO, se han utilizado tablas de contingencia y se ha calculado el índice de concordancia Kappa.

De los 31 pacientes de la muestra con diagnóstico de TDAH 17 sujetos (54,83%) presentaban subtipo inatento y 14 (45,17%) subtipo combinado en la evaluación inicial con continuidad del diagnóstico al año de evolución según el Gold standard de la clínico.

Se evaluó si en función de la agrupación de los diferentes resultados de vectores y valores obtenidos en la PVO en la fase de validación inicial entre pacientes sanos, enfermos y controles clínicos si el marcador de vergencia cognitiva Bgaze nos podría proporcionar una diferenciación en los diferentes subtipos diagnósticos de TDAH (combinado, hiperactivo e inatento).

Los resultados obtenidos mediante el método Bgaze en la fase inicial previo al inicio del tratamiento muestran una pérdida de 2 valores por parte del sistema del total de los 31 pacientes. El 38,7% presentaban perfil inatento, frente a 46,7% combinado y 13,3% hiperactivo.

Estos diagnósticos se mantuvieron estables al año del inicio de tratamiento con 12 sujetos con persistencia del diagnóstico de inatento (38,2%) frente a 12 pacientes con diagnóstico de TDAH subtipo combinado (38,7%) y 16,1% de hiperactivos. En esta segunda fase se produjo una pérdida de dos valores, al no ser proporcionados por el sistema. (Tabla 5.9)

Tabla 5.9. Tabla cruzada de diagnóstico pre /post con marcador Bgaze

		PERFIL POST BGAZE			Total	
		Inatento	Combinado	Hiperactivo		
PERFIL PRE BGAZE	<b>TDAH Inatento</b>	Recuento	6	4	1	11
		% dentro Perfil clinic	54,50%	36,40%	9,10%	100,00%
		% Perfil Bgaze				
	<b>TDAH Combinado</b>	Recuento	5	6	3	14
		% dentro Perfil clinic	35,70%	42,90%	21,40%	100%
		% Perfil Bgaze	41,70%	50%	60%	48%
	<b>TDAH Hiperactivo</b>	Recuento	1	2	1	4
		% dentro Perfil clinic	25%	50%	25%	100%
		% Perfil Bgaze	8,30%	17%	20%	13,80%
<b>Total</b>	Recuento	12	12	5	30	
	% dentro Perfil clinic	41%	41,40%	17,20%	100%	
	% Perfil Bgaze	100%	100%	100%	100%	

El grado de concordancia entre ambos métodos en la fase pretratamiento fue llevado a cabo para evaluar si el método Bgaze cuenta con la precisión adecuada para diagnosticar los subtipos de TDAH dentro de una población clínica previamente diagnosticada de TDAH con método Gold standard. (Tabla 5.10).

Tabla 5.10. Tabla cruzada perfil clínico Gold standard pre con Perfil clínico Bgaze pre

		PERFIL PRE BGAZE			Total	
		Inatento	Combinado	Hiperactivo		
DX PERFIL CLINIC	<b>TDAH Inatento</b>	Recuento	6	7	3	16
		% dentro Perfil clinic	37,50%	43,80%	18,80%	100,00%
		% Perfil Bgaze	50%	50%	75%	53,30%
	<b>TDAH Combinado</b>	Recuento	4	7	1	12
		% dentro Perfil clinic	33,30%	58,30%	8,30%	100%
		% Perfil Bgaze	33,30%	50%	25%	40%
	<b>TDAH Hiperactivo</b>	Recuento	2	0	0	2
		% dentro Perfil clinic	100%	0%	0%	100%
		% Perfil Bgaze	16,70%	0%	0%	6,70%
<b>Total</b>	Recuento	12	14	4	30	
	% dentro Perfil clinic	40%	46,70%	13,30%	100%	
	% Perfil Bgaze	100%	100%	100%	100%	

La valoración del grado de concordancia entre ambos métodos mediante índice Kappa de reproductibilidad mostró un valor inferior : Índice Kappa: 0,041 como para asegurar que el método Bgaze muestra la capacidad para diferenciar subtipos de TDAH en una muestra de sujetos con TDAH. (Tabla 5.11)

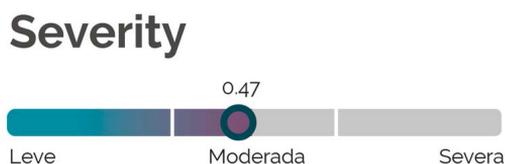
**Tabla 5.11.** Medida Kappa de concordancia

	Valor	Error standard asintotico	T aproximada	Sig .Aprox
<b>Medida de acuerdo Kappa</b>	.041	.139	.290	.772
<b>N casos Validos</b>	30			

### 5.2.3.3. Análisis del índice de severidad como marcador de vergencia cognitiva

La severidad (SEVER) evaluada con el marcador de vergencia cognitiva viene determinada por valores superiores a 0,33 que indican severidad moderada y mayor de 0,66 como mayor intervalo de severidad del TDAH según el marcador de vergencia cognitiva Bgaze. (Figura 5.16)

La muestra inicial presenta una severidad media evaluada mediante la vergencia cognitiva Bgaze de 0.47 y una mediana 0.45 con un rango de valores entre 0,03 y 0,97 por lo que podríamos estimar que la muestra tiene mostrar una severidad media moderada. (Tabla 5.12)



**Figura 5.16.** Descripción del índice de severidad Bgaze

**Tabla 5.12.** Análisis descriptivo de la media, mediana y DE del índice de severidad evaluado mediante marcador Bgaze y prueba de rangos con signos Wilcoxon en el índice de severidad

a)

		Overall	Inatento (gold)	Combi + Hiper (gold)	p-value
<b>SEVER_PRE</b>	Mediana (P25; P75)	,45 ( ,19; ,69)	,32 ( ,22; ,61)	,56 ( ,16; ,84)	0,227
	Range	,03 to ,97	,03 to ,81	,06 to ,97	
	Media	0,47			
	DE	,294			
<b>SEVER_POST</b>	Mediana (P25; P75)	,36 ( ,22; ,47)	,31 ( ,18; ,43)	,47 ( ,27; ,63)	0,073
	Range	,05 to ,95	,13 to ,63	,05 to ,95	
	Media	0,379			
	DE	,211			
<b>Dif_SEVER_</b>	Median (P25; P75)	-,03 ( -,34; ,11)	-,05 ( -,34; ,10)	,00 ( -,28; ,11)	0,974
	Range	-,74 to ,49	-,50 to ,42	-,74 to ,49	

<b>SEVER POST-SEVER PRE</b>	
Z	-1.378 b
Sig. Asin(bilateral)	.168

b)

<b>SEVER_POST</b>	<b>Median (P25; P75)</b>	,34 ( ,19; ,63)	,39 ( ,25; ,47)	0,528
	<b>Range</b>	,13 to ,95	,05 to ,75	
	<b>N</b>	11	18	
<b>Dif_SEVER_</b>	<b>Median (P25; P75)</b>	-,18 ( -,47; ,01)	,01 ( -,11; ,16)	0,699

c)

La severidad inicial evaluada mediante el marcador de severidad de Vergencia Bgaze, mostró mayores valores entre los sujetos con subtipo combinado, si bien las diferencias de pares entre ambos grupos no fueron significativas (p-value 0,227). Por lo que el índice de severidad Bgaze no puede ser considerado con un indicador del perfil del tipo de TDAH. (Tabla 5.12.a)

Al año de tratamiento, se produce un cambio en el valor medio (0,379) y de la mediana (0,36) en el índice severidad, persistiendo el mismo patrón del inicio con mayores valores en los sujetos con perfil combinado frente a los inatentos, en este caso las diferencias tampoco fueron significativas (p-value: 0.073) como tampoco lo fueron (a

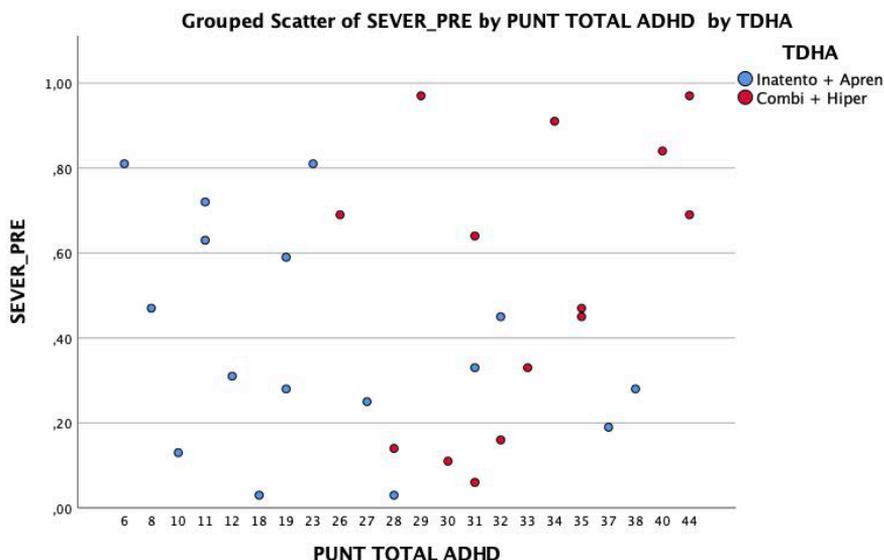
pesar de los cambios evidentes ) en la mediana en relación al cambio en la severidad pre/post con el marcador de vergencia cognitiva B-Gaze. (Tabla 5.12). El tamaño muestral ha podido condicionar la significación estadística por lo que sería necesario en incremento de la prueba para mayor potencia estadística para atribuir cambios en la severidad como marcador de efecto del tratamiento.

Se realizaron un análisis de prueba de rangos con signos Wilcoxon que muestran que las diferencias entre la severidad Bgaze pre y post no están relacionados con las intervenciones terapéuticas al ( $p=0.168$ ). (Tabla 5.12.b)

Del mismo modo se realizó un análisis de rangos de Wilcoxon en función del tipo de tratamiento (psicoterapéutico o farmacológico) que habían recibido. Los resultados obtenidos indican que no existen diferencias significativas en función del tratamiento entre los 18 sujetos con farmacológico y los 11 con psicoterapéutico ( $P= .699$ ), lo que evidencia que el índice de severidad en esta muestra no está relacionado con el tipo al de intervención farmacológica. (Tabla 5.12.c)

En relación con la gravedad inicial evaluada con la ADHD du Paul, los pacientes muestran puntuación media de 26,81 lo que podría suponer una severidad moderada (valor máximo 54), con mayor severidad para los sujetos evaluados con el subtipo combinado (Tabla 5.13), lo que coincidiría con los valores obtenidos en la gravedad mediante el marcador de severidad Bgaze para os sujetos con predominio hiperactivo (Tabla 5.12).

Para evaluar el grado de asociación entre el índice de severidad inicial evaluada mediante el marcador de vergencia cognitiva B-Gaze y la severidad del TDAH mediante la puntuación total de la ADHD du Paul, se utilizó el método no-paramétrico de correlación de Rho de Spearman al no cumplirse el supuesto de normalidad de los valores. (Figura 5.17). El análisis muestra una nula asociación lineal entre las variables con un índice Rho de correlación 0,082, ( $p\text{-value}= 0,668$ ), lo que indica que el índice de severidad obtenido mediante el método Bgaze no está relacionado y no definen la severidad clínica de los pacientes con TDAH cuya percepción de gravedad ha sido evaluada por sus familiares con la escala ADHD du Paul.



**Figura 5.17.** Gráfico de correlación entre severidad Bgaze y puntuación total ADHD

La evaluación de la funcionalidad de los sujetos evaluados con la Child Global Assessment Function (C-GAF), escala heteroaplicada administrada por un clínico para evaluar la gravedad clínica, el funcionamiento y los cambios con el tratamiento, mostró una funcionalidad inicial media de 65,97 con una mediana de 65,00 con mayor índice de severidad para aquellos que presentaban subtipo combinado (62,50), lo que indicaba un funcionamiento variable con dificultades esporádicas o síntomas en varias áreas sociales. Tras la intervención terapéutica al año se reevaluó el estado del sujeto, sin embargo a pesar de los cambios siguieron mostrando ciertas dificultades en algún área, con una media de 72,26 y una mediana 70, (Dif\_C-GAF : 5 (P25,P75 :0,00; 10,00)). (Tabla 5.13)

**Tabla 5.13.** Tabla descriptiva de la severidad evaluada con ADHD, C-GAF Y CGI-S

		Overall	Inatento ( gold )	Combi +Hiper ( gold )
<b>PUNTTOTAL ADHD</b>	Mean (SD)	26,81 ( 10,57)	21,12 ( 10,40)	33,71 ( 5,55)
	Median (P25; P75)	29,00 ( 19,00; 34,00)	19,00 ( 11,00; 29,00)	32,50 ( 30,00; 35,00)
	Range	6,00 to 44,00	6,00 to 38,00	26,00 to 44,00
<b>CGAF-PRE</b>	Median (P25; P75)	65,00 ( 65,00; 70,00)	70,00 ( 65,00; 70,00)	62,50 ( 55,00; 65,00)
	Range	45,00 to 80,00	65,00 to 80,00	45,00 to 70,00
	Media	65,97		
<b>CGAF-POST</b>	Median (P25; P75)	70,00 ( 70,00; 80,00)	75,00 ( 70,00; 80,00)	70,00 ( 65,00; 75,00)
	Range	55,00 to 85,00	60,00 to 85,00	55,00 to 80,00
	Media	72,26		
<b>Dif_CGAF</b>	Median (P25; P75)	5,00 ( ,00; 10,00)	5,00 ( ,00; 10,00)	10,00 ( 5,00; 10,00)
	Range	-5,00 to 15,00	-5,00 to 15,00	,00 to 15,00
<b>CGI-S-PRE</b>	Median (P25; P75)	4,00 ( 3,00; 5,00)	3,00 ( 3,00; 4,00)	5,00 ( 4,00; 5,00)
	Range	2,00 to 5,00	2,00 to 5,00	3,00 to 5,00
	Media	3,97		
<b>CGI-S-POST</b>	Median (P25; P75)	3,00 ( 3,00; 4,00)	3,00 ( 2,00; 3,00)	3,00 ( 3,00; 4,00)
	Range	2,00 to 4,00	2,00 to 4,00	2,00 to 4,00
	Media	3,06		
<b>Dif_CGI-S</b>	Median (P25; P75)	-1,00 ( -2,00; ,00)	,00 ( -1,00; ,00)	-1,50 ( -2,00; -1,00)
	N	31	17	14

La gravedad y cambio de los sujetos evaluados fue medida además con la CGI (Clinical Global Impression Scale for Severity.) escala de 7 puntos (1 = normal o no enfermo y 7 = extremadamente enfermo) para evaluar la gravedad de los síntomas que fue heteroadministrada por el investigador principal. En este caso, los pacientes presentaban valores tanto en mediana como en media cercanos a 4, lo que indicaba moderadamente enfermo evidenciándose un cambio tras la intervención terapéutica al año con valores de mediana y media con valor de 3 (Dif\_CGI -S : -1,00 (P25,P75 :-2,00;,00)) (Tabla 6.10)

Utilizando métodos no paramétricos de rangos con signo Wilcoxon para comparar los resultados de las escalas de gravedad y funcionalidad C-GAF y CGI-S, se evidenciaron diferencias significativas que permitieron evaluar cambios en el estado de los pacientes tras la intervención terapéutica analizada mediante el método Gold standard clínico (Tabla 5.7).

Para evaluar si existe una correlación entre los cambios en índice severidad y las escalas de funcionalidad, se realizó análisis de correlación Rho Spearman, sin encontrarse significación en los cambios de ambos valores. (Tabla 5.14)

**Tabla 5.14.** Prueba de rangos con signo Wilcoxon y correlación Rho Spearman entre el índice de severidad Bgaze y CGI y CGAF

ESTADISTICOS DE PRUEBA a		
	CGI-POST-CGI-PRE	C-CAF POST-C-CAF-PRE
Z	a -3759	c -4054
Sig.asin.(bilateral )	<.001	<.001

a. Prueba de rangos son signo Wilcoxon  
b. Se basa en rangos positivos  
c. SE basa en rangos negativos

		CGI-PRE	CGAF- PRE		
Rho Spearman	Severidad -Pre	Coefficiente Correlacion	-.082	.14	
		Sig Bilateral	.666	.940	
		n			
Rho Spearman	Severidad -Post	Coefficiente Correlacion	.243	-0.40	
		Sig Bilateral	.203	.839	
		n			
Rho Spearman	Diferencia Severi(post-pre)		Dif CGI(post-pre)	Dif CGAF (post-pre)	
		Coefficiente Correlacion	-.127	.391	
		Sig Bilateral	.513	.036	
		n		29	29

En el estudio actual el índice de severidad Bgaze por lo tanto, no puede ser considerado según los resultados obtenidos, como un marcador de gravedad clínico ni como de efecto terapéutico, sin embargo, el Gold estándar clínico realizado por profesionales con experiencia sigue siendo el método que muestra mayor significación estadística como medio para evaluar la eficacia terapéutica.

#### 5.2.3.4. Análisis de los errores en la ejecución mediante método BGaze

Durante la ejecución de la tarea se produjeron varios errores determinados, cuando el pez fue confundido con el renacuajo y es pulsado el botón (errores por comisión) y cuando se omite en pulsar cuando aparece el renacuajo (error por omisión).

Un número más alto de errores podría implicar mayor severidad. (Figura 5.18)

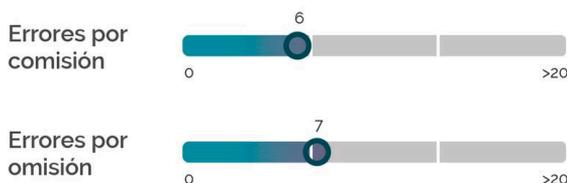


Figura 5.18. Marcador de errores por omisión y comisión

La evaluación global de los errores de la ejecución de la tarea Bgaze se utilizó la mediana en lugar de la media para el análisis ante la elevada dispersión de los datos. La intervención terapéutica no evidenció cambios significativos para los errores de omisión ( $p=0,595$ ), pero sí se encontraron diferencias en los errores de comisión. (Tabla 5.15) sin diferenciar subtipos de TDHA. Este hallazgo, aunque con limitaciones debido al tamaño muestral, podría considerarse un indicador en la respuesta terapéutica de los pacientes evaluados, siendo necesarios más estudios y contrastar los resultados con datos clínicos.

Tabla 5.15. Tabla descriptiva y valores p en los errores de omisión y comisión

		Overall	p-value del
<b>Errores Comision Pre</b>	Median (P25; P75) Range	8,00 ( 1,00; 16,00) ,00 to 20,00	
<b>Errores Comision Post</b>	Median (P25; P75) Range	,00 ( ,00; 1,00) ,00 to 17,00	
<b>Dif_Errores Comision</b>	Median (P25; P75) Range	-5,00 ( -16,00; -1,00) -20,00 to 17,00	0,001
<b>Errores Omision Pre</b>	Median (P25; P75) Range	8,00 ( 4,00; 20,00) ,00 to 20,00	
<b>Errores Omision Post</b>	Median (P25; P75) Range	6,00 ( 4,00; 16,00) ,00 to 20,00	
<b>Dif_Errores Omision</b>	Median (P25; P75)	,00 ( -7,00; 5,00)	0,595

A pesar que la literatura evidencia que los errores de omisión evaluados mediante CPT II (254) tienden a ser más frecuentes en los pacientes con TDAH inatento y los de comisión o tiempos de espera en los TDAH hiperactivos o combinados, nuestra muestra mostró un patrón inverso en relación a los errores por comisión y omisión (E\_COMI; E\_OMI), con un mayor número de errores por comisión de media en el subtipo inatento (Media =10,71) frente a los del subtipo combinado (media =6,43) de los sujetos evaluados mediante el método de vergencia cognitiva BGaze y diagnosticados mediante Gold estándar, sin embargo a pesar de estos hallazgos no se encontraron diferencias significativas en los errores por comisión que nos permitan diferenciar los diferentes subtipos de TDAH a través del marcador BGaze.

Las diferencias en los errores de comisión (Dif\_E\_COMI); Dif -6,71 (10.01) tras la introducción de tratamiento tampoco mostraron diferencias significativas en relación con el subtipo de TDAH y los cambios observados. (Tabla 5.16)

El patrón de los errores por omisión con el marcador BGaze fue diferente con respecto a los de comisión, con una mayor frecuencia de errores por omisión en el subtipo

combinado tanto en la valoración inicial como al año de tratamiento, no mostrando diferencias significativas entre el perfil de los sujetos y al año de evaluación.

**Tabla 5.16.** Descriptivo de los errores por omisión y comisión del marcador BGaze con los diagnósticos Gold Estándar

		Inatento 16	Combi + Hiper 13	p-value
<b>Errores Comisión Pre</b>	Median (P25; P75)	12,00 ( 4,00; 18,00)	5,00 ( ,00; 12,00)	0,148
	Range	,00 to 20,00	,00 to 20,00	
<b>Errores Comisión Post</b>	Median (P25; P75)	,00 ( ,00; ,00)	,00 ( ,00; 5,00)	0,379
	Range	,00 to 17,00	,00 to 11,00	
<b>Dif_ Errores Comisión</b>	Median (P25; P75)	-12,00 ( -18,00; -4,00)	-3,50 ( -6,00; ,00)	0,089
	Range	-20,00 to 17,00	-20,00 to 11,00	
<b>Errores Omisión Pre</b>	Median (P25; P75)	8,00 ( 5,00; 16,00)	7,50 ( 4,00; 20,00)	0,774
	Range	,00 to 20,00	2,00 to 20,00	
<b>Errores Omisión Post</b>	Median (P25; P75)	5,00 ( 4,00; 16,00)	8,50 ( 3,00; 15,00)	1
	Range	,00 to 20,00	,00 to 20,00	
<b>Dif_ Errores Omisión</b>	Median (P25; P75)	,00 ( -6,00; 4,00)	-,50 ( -7,00; 5,00)	0,914

La tarea atención evaluada podría considerarse un nuevo método atencional por lo tanto más amigable para la población infantojuvenil ante la aparición de caracteres diferentes, para ello, se analizó la correlación existente entre la prueba atencional CPT II utilizada para evaluar la atención sostenida, impulsividad y tiempos de espera con los errores por comisión (E COMI) y omisión (E OMI) evaluados por el método B-Gaze.

**Tabla 5.17.** Coeficiente de correlación de Pearson entre errores por comisión pre y valores del CPT II

	E COMI PRE		E COMI PRE	
Pearson		Correlacion Pearson	1	.270
		Sig (bilateral)	.	.183
		N	31	26
	<b>CPT-comisiones</b>	Correlacion Pearson	.270	1
		Sig (bilateral)	.183	.
		N	26	26

**Tabla 5.18.** Coeficiente de correlación de Spearman entre errores por omisión pre y valores del CPT pre II

Rho de Speaman	<b>E OMI PRE</b>	Coefficiente Correlacion	1.000	.081
		Sig (bilateral)	.	.694
		N	31	26
	<b>CPT-omisiones</b>	Coefficiente Correlacion	.081	1.000
		Sig (bilateral)	.694	.
		N	26	26

El análisis de las asociaciones entre estos factores se ha realizado mediante correlaciones Rho de Pearson (si ambos factores seguían una distribución Normal) en el caso de los errores por comisión (Tabla 5.17) o de Spearman (si no seguían una distribución normal), en caso de los errores por omisión. (Tabla 5.18), no encontrándose en ninguna de las evaluaciones correlaciones con significación estadística que relacione los valores obtenidos mediante la tarea atencional BGaze y el CPT-II como prueba informatizada más utilizado para medir la atención.

#### 5.2.3.5. *Análisis de Hiperactividad- Control de Fijación*

El marcador de vergencia cognitiva BGaze reporta tras la evaluación un análisis del componente hiperactivo mediante dos parámetros:

- Control de fijación (CONT\_FIJ): Los movimientos oculares de fijación del sujeto evaluado son rastreados con el eye -tracker de tal manera que se evalúa la capacidad de mantener el área de fijación en la zona central ocupada por la rana.
- Área de Fijación: La precisión en la fijación viene determinada el tamaño del área de fijación, si ésta es grande implica que existe una alteración en los movimientos oculares en la fijación lo que podría ser sugestivo de hiperactividad. Se establecen valores entre  $<0.33$  que indica tamaño de área normal, lo que corresponde al área azul de la barra, sin embargo, zonas más distales con un control de fijación  $>0,66$  indicarían menor área de fijación y por lo tanto podría considerarse un índice de hiperactividad.

Se realizó T-análisis de muestras emparejadas para evaluar si el área de fijación mediante el método Bgaze podría considerarse como un marcador de la gravedad en los diferentes subtipos de TDAH ante la falta de control inhibitorio en los movimientos sacádicos en la fijación de la mirada, y además si este valor podría de un factor de evolución del trastorno para lo que se realizó un análisis cruzado que evaluó si existen diferencias en el control de fijación de fijación antes y después del inicio del tratamiento (Tabla 5.19).

**Tabla 5.19.** Descriptivo del análisis de hiperactividad según el control de fijación.

	TOTAL	Inatento (Gold)	Combi + Hiper ( Gold )	p-value
<b>CONT_FIJ_PRE</b>	Mean (SD) ,66 ( ,10)	,65 ( ,07)	,68 ( ,13)	0,868
	Median (P25; ( ,61; ,	,64 ( ,62; ,71)	,64 ( ,57; ,76)	
	ED ,100017			
	Range 50 to ,9;	,53 to ,76	,50 to ,92	
<b>CONT_FIJ_POST</b>	Mean (SD) ,66 ( ,10)	,66 ( ,08)	,66 ( ,12)	0,852
	Median (P25; ( ,58; ,	,68 ( ,59; ,70)	,62 ( ,58; ,74)	
	ED ,09645			
	Range 52 to ,81	,52 to ,80	,52 to ,86	
<b>Dif_CONT_FIJ_</b>	Mean (SD) ,00 ( ,13)	,01 ( ,10)	-,02 ( ,17)	0,59
	Median (P25; ( -,06; ,	,02 ( -,04; ,07)	-,02 ( -,11; ,10)	
	Range ,32 to ,2	-,23 to ,18	-,32 to ,23	

Se observaron mayores áreas de fijación en los pacientes con TDAH subtipo combinado; 0,68 (DE ;13), frente a los inatentos 0,65 (DE ;07), y las diferencias entre ambas estimaciones tanto a nivel basal como en el retest las diferencias en el control del área de fijación no fueron estadísticamente significativos como para confirmar que la disminución de esta área pueda ser considerado un marcador pronostico sin poder atribuir los cambios al efecto del tratamiento. Dif -0,02(,17) (p =0,59).

Se analizo además si el control de fijación y sus cambios podrían relacionarse con la gravedad evaluada en ambas mediciones, para lo que se utilizaron métodos no paramétricos de correlación Rho de Spearman, que concluyo que los cambios observados no estaban relacionados con la severidad del TDAH.

**Tabla 5.20.** Coeficiente de correlación entre gravedad y área de fijación y Wilcoxon entre intervenciones terapéuticas.

			<b>CGI-PRE</b>	<b>CGI-PRE</b>
Rho de Speaman	<b>CGI-PRE</b>	Coeficiente Correlacion	1.000	-.176
		Sig (bilateral)	.	.344
		N	31	31
	<b>CGAF -PRE</b>	Coeficiente Correlacion	-.176	1.000
		Sig (bilateral)	.344	.
		N	31	31
	<b>CONT.FIJ.PRE</b>	Coeficiente Correlacion	.242	.058
		Sig (bilateral)	.189	.759
		Sig (bilateral)	31	31
			<b>CGI-POST</b>	<b>CGAF -POST</b>
Rho de Speaman	<b>CGI-POST</b>	Coeficiente Correlacion	1.000	-.427
		Sig (bilateral)	.	.0117
		N	31	31
	<b>CGAF -POST</b>	Coeficiente Correlacion	-.427	1.000
		Sig (bilateral)	.017	.
		N	31	31
	<b>CONT.FIJ.POST</b>	Coeficiente Correlacion	-.134	-.067
		Sig (bilateral)	.472	.720
		N	31	31

<b>Trart. Farmac.</b>	<b>CONTROL FIJ POST - CONT FIJ PRE</b>
Z	-.201
Sig asin ( bilateral )	.840
<b>Trart. Psicot</b>	<b>CONTROL FIJ POST - CONT FIJ PRE</b>
Z	-.630
Sig asin ( bilateral )	.529

Para evaluar si el tipo de tratamiento podía tener influencia en los cambios en el área de fijación se realizó un análisis por prueba de rangos con signo de Wilcoxon, donde no se encontró significación estadística que demuestre que las diferencias en la modificación de área de fijación pueda ser atribuido al tipo de tratamiento recibido (Tabla 5.20)  $p=.840$  para aquellos que reciben tratamiento farmacológico, frente a  $p=.529$  para los que reciben tratamiento psicoterapéutico.

### ***5.2.3.6. Análisis de los tiempos de Reacción***

Por último, con el método BGaze realizamos un análisis de la atención en base a los promedios de los tiempos reacción en mms a lo largo de los ensayos, los cuales se agrupan según la condición de si existe pista o no y en función del estímulo (renacuajo: Objetivo vs pez: distractor).

Para evaluar si el grado en el que varían estos parámetros de atención está asociado con una mejoría en la gravedad del TDAH medido con escalas heteroaplicada por el clínico los datos fueron analizados) usando el método no-paramétrico de correlación de Spearman (Tabla 5.21)

Tabla 5.21. Descriptivo de tiempos de reacción con marcador Bgaze

		TOTAL	Inatento ( Gold )	Combi + Hiper ( Gold )
OBJE PRE	Mean (SD)	662,77 ( 111,32)	642,94 ( 102,20)	686,86 ( 120,84)
	Median (P25; P75)	667,00 ( 557,00; 733,00)	624,00 ( 563,00; 696,00)	696,00 ( 557,00; 741,00)
	Range	499,00 to 900,00	499,00 to 900,00	529,00 to 900,00
OBJE POST	Mean (SD)	589,03 ( 72,43)	599,47 ( 82,78)	576,36 ( 57,95)
	Median (P25; P75)	570,00 ( 538,00; 635,00)	570,00 ( 552,00; 643,00)	575,50 ( 538,00; 622,00)
	Range	469,00 to 762,00	484,00 to 762,00	469,00 to 662,00
Dif_OBJE	Mean (SD)	-73,74 ( 128,04)	-43,47 ( 131,94)	-110,50 ( 117,29)
	Median (P25; P75)	-54,00 ( -178,00; 20,00)	-9,00 ( -119,00; 23,00)	-142,00 ( -199,00; 13,00)
	Range	-348,00 to 153,00	-348,00 to 153,00	-261,00 to 64,00
DISTR PRE	Mean (SD)	455,32 ( 160,40)	455,24 ( 141,51)	455,43 ( 186,35)
	Median (P25; P75)	493,00 ( 383,00; 529,00)	493,00 ( 417,00; 516,00)	499,00 ( 200,00; 595,00)
	Range	200,00 to 739,00	200,00 to 677,00	200,00 to 739,00
DISTRA POST	Mean (SD)	266,52 ( 118,93)	251,35 ( 117,46)	284,93 ( 122,46)
	Median (P25; P75)	200,00 ( 200,00; 359,00)	200,00 ( 200,00; 200,00)	200,00 ( 200,00; 417,00)
	Range	200,00 to 578,00	200,00 to 578,00	200,00 to 506,00
Dif_DISTRA	Mean (SD)	-188,81 ( 243,47)	-203,88 ( 248,34)	-170,50 ( 245,41)
	Median (P25; P75)	-288,00 ( -316,00; -77,00)	-293,00 ( -316,00; -217,00)	-231,50 ( -308,00; ,00)
	Range	-539,00 to 378,00	-477,00 to 378,00	-539,00 to 306,00
PISTA PRE	Mean (SD)	639,10 ( 119,47)	621,00 ( 114,96)	661,07 ( 125,40)
	Median (P25; P75)	631,00 ( 533,00; 717,00)	598,00 ( 538,00; 691,00)	647,00 ( 533,00; 732,00)
	Range	437,00 to 900,00	437,00 to 900,00	506,00 to 880,00
PISTA POST	Mean (SD)	573,42 ( 74,41)	581,88 ( 82,81)	563,14 ( 64,28)
	Median (P25; P75)	577,00 ( 512,00; 614,00)	577,00 ( 516,00; 614,00)	561,50 ( 512,00; 611,00)
	Range	454,00 to 719,00	458,00 to 719,00	454,00 to 671,00
Dif_PISTA	Mean (SD)	-65,68 ( 137,71)	-39,12 ( 145,51)	-97,93 ( 125,13)
	Median (P25; P75)	-24,00 ( -185,00; 18,00)	2,00 ( -121,00; 17,00)	-134,50 ( -193,00; 18,00)
	Range	-359,00 to 174,00	-359,00 to 174,00	-255,00 to 95,00
NO PISTA PRE	Mean (SD)	653,68 ( 105,78)	634,88 ( 103,05)	676,50 ( 108,31)
	Median (P25; P75)	639,00 ( 561,00; 730,00)	601,00 ( 562,00; 670,00)	681,00 ( 560,00; 758,00)
	Range	503,00 to 900,00	503,00 to 900,00	544,00 to 900,00
NO PISTA POST	Mean (SD)	596,77 ( 72,24)	608,41 ( 82,77)	582,64 ( 56,72)
	Median (P25; P75)	593,00 ( 540,00; 641,00)	588,00 ( 540,00; 690,00)	595,50 ( 562,00; 613,00)
	Range	475,00 to 758,00	503,00 to 758,00	475,00 to 665,00
Dif_NOPISTA	Mean (SD)	-56,90 ( 125,04)	-26,47 ( 124,87)	-93,86 ( 119,20)
	Median (P25; P75)	-29,00 ( -138,00; 18,00)	-9,00 ( -61,00; 18,00)	-111,00 ( -150,00; 14,00)
	Range	-338,00 to 187,00	-338,00 to 187,00	-310,00 to 65,00

El análisis de los tiempos no muestra diferencias estadísticamente significativas que nos permitan diferenciar los diferentes subtipos del TDAH, a pesar de que a nivel descriptivo se encuentran mayores tiempos para los pacientes con subtipo combinado tanto en la primera como en segunda evaluación tras la intervención terapéutica. (Tabla 5.21)

Se realizó un análisis de muestras emparejadas T-student de los cambios evidenciados en los tiempos de reacción en relación con la aparición de objetivo, de pista o no. Aunque se observaron en los tiempos de reacción cambios importantes en cuando a la variabilidad pre-post, estos no llegan a alcanzar la significación estadística necesaria como para atribuirlos al efecto del tratamiento. (Tabla 5.22)

**Tabla 5.22.** Prueba muestras emparejadas en los tiempos de reacción con objetivo y pista

	t	gl	p de un factor	p d dos factores
<b>Par 3.OBJE PRE-OBJE POST</b>		3.207	30 .002	.003
<b>Par 5 PISTA PRE-PISTA POST</b>		2.655	30 .006	..13
<b>Par 6 NO PISTA PRE-NO PISTA POST</b>		2.534	30 .008	.017

Mediante la prueba de rango con signo Wilcoxon evaluamos la significación con relación a los tiempos de reacción ante la aparición de distractores. En este caso se evidencia una significación estadística que relaciona la intervención terapéutica global en la mejoría de los tiempos de reacción cuando aparecía el estímulo distractor en este caso el pez en lugar del renacuajo. (Tabla 5.23).

Estos datos en los tiempos de reacción, aunque evidencia cambios entre ambos valores, han de ser tomados siempre en consideración con el patrón conjunto de todas las puntuaciones a nivel estadístico, dado que cada puntuación tiene poca correlación con ninguna conclusión diagnóstica.

**Tabla 5.23.** Prueba de rangos con Signo de Wilcoxon en los tiempos de distractores

ESTADISTICOS DE PRUEBA a	
DISTRA POST-DISTRA PRE	
Z	b -3.298
Sig.asin.(bilateral	<.001
a. Prueba de rangos son signo Wilcoxon	
b. Se basa en rangos positivos	

Dado que existe una mejoría significativa evaluada con los parámetros de gravedad CGI y CGAF se hipotetiza existe una correlación entre estos cambios en la severidad del trastorno y las diferencias en los tiempos de reacción tanto con objetivo (OBJE), como con distractor (DISTR), así como con pista o no pista para ellos se usaron métodos no paramétricos de Correlación Rho de Spearman.

Los datos evaluados y cambios observados, sin embargo, no muestran una significación estadística como para atribuir que un cambio en los tiempos de reacción esté relacionado con los cambios en la severidad del trastorno evaluados con escalas de gravedad y por tanto no pueden atribuirse en esta muestra al efecto de la intervención terapéutica. (Tabla 5.20, Tabla 5.24)

**Tabla 5.24.** Coeficientes de correlación en los tiempos de reacción con la gravedad CGI y CGAF

Rho de Speaman			<b>Dif CGI</b>	<b>Dif CGAF</b>
	<b>Dif Objetivo</b>	Coeficiente Correlacion	0.031	-216
		Sig (bilateral)	.870	.244
		N	31	31
	<b>Dif Distractor</b>	Coeficiente Correlacion	-.183	-.028
		Sig (bilateral)	.324	.881
		N	31	31
	<b>Dif Pista</b>	Coeficiente Correlacion	-.006	-.166
		Sig (bilateral)	.974	.373
		Sig (bilateral)	31	31
	<b>Dif No pista</b>	Coeficiente Correlacion	.191	-.167
		Sig (bilateral)	.304	.368
		N	31	31

## 6. DISCUSIÓN

---



## 6. DISCUSIÓN

La necesidad de encontrar métodos fiables y rápidos que permitan un cribado eficiente del diagnóstico del TDAH en la población infantojuvenil ha sido objeto de múltiples estudios, sin evidenciarse datos concluyentes que nos permitan aplicarlo a la práctica clínica. Éste el primer estudio que evalúa la vergencia ocular como biomarcador diagnóstico y terapéutico del TDAH en la población infantojuvenil.

Aunque la Asociación Americana de Psiquiatría ha publicado periódicamente informes de consenso en los que se describen biomarcadores prometedores, la forma en que los clínicos diagnostican y tratan trastornos mentales sigue siendo en gran medida la misma. Aparte de las enfermedades neurodegenerativas, ningún trastorno psiquiátrico requiere o dispone de un biomarcador cuantitativo para establecer un diagnóstico, estadificar la progresión de la enfermedad, guiar la selección del tratamiento o evaluar el impacto del mismo (258). Esencialmente, aunque el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales y la Clasificación Internacional de Enfermedades proporcionan lenguajes comunes para las evaluaciones clínicas, ninguno de ellos proporciona información sobre la presentación fenomenológica detallada (o individual) o sus causas subyacentes. Además, sus marcos de diagnóstico definen síndromes, por lo que es poco probable que cualquier biomarcador se alinee con estos descriptores; más bien es más probable que los marcadores sean predictivos de subconjuntos de individuos que pueden presentar síntomas específicos o grupos de síntomas.

Un biomarcador es una característica que se mide y se evalúa objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención, y que debe ayudar a resolver una decisión clínica (259).

En términos generales existen dos clases de biomarcadores: descriptivos y de tratamiento.

Los biomarcadores descriptivos detectan enfermedades (fiebre) o estadían su progresión (aumento de creatinina en la función renal). Sin embargo los biomarcadores

de tratamiento informan sobre las intervenciones terapéuticas que, en función de su relación con la fisiopatología, pueden ser paliativas (morfina en procesos neoplásicos) modificadoras (antihipertensivo) o curativas (antibiótico tras antibiograma) (123).

Para el desarrollo de un biomarcador, puente entre la fisiopatología y la fenomenología, se han desarrollado dos estrategias.

La estrategia basada en la fisiología puede considerarse un enfoque ascendente en el que la comprensión de la fisiopatología de un modelo de decisión bien definido conduce a la comprensión de cómo intervenir clínicamente. En este caso el conocimiento de la vergencia ocular y de los mecanismos implicados en la atención indirecta proporcionan información de cómo la tarea atencional que mide la vergencia podría ser un marcador del TDAH.

La estrategia basada en la epidemiología puede considerarse un enfoque descendente en el que, en ausencia de un modelo de decisión bien definido, la identificación de fenómenos comunes que preceden a un resultado clínico definido conduce a una mejor comprensión de la enfermedad y, por tanto, a la identificación de dianas terapéuticas útiles. (260)

Los datos clínicos evidenciados en la práctica pueden evaluarse en función de su fiabilidad y utilidad; dicho de otro modo, los datos no son igual de fiables o útiles.

Los síntomas son subjetivos y constituyen la expresión de la experiencia personal del paciente. Los signos son objetivos y los observa un clínico o un instrumento diseñado a tal efecto. El proceso de la fiabilidad de un síntoma o un signo depende de la precisión con la que se capte un fenómeno determinado; en el caso de un paciente, de la fidelidad con que informe de su experiencia personal; en el caso de un clínico, de la destreza con que perciba el «calor al tacto» y la calibración de un termómetro en grados centígrados. Para que sean útiles en un modelo de decisión estos datos han de ser fiables y útiles. (261)

La fiabilidad con la que un biomarcador responde a una pregunta clínica puede evaluarse además en términos de sensibilidad, especificidad y precisión en el diagnóstico de sanos y enfermos. Sin embargo, vale la pena señalar que una vez que un biomarcador ha cumplido con criterios aceptables de fiabilidad, podría pasar a ser una prueba clínica estándar en los que pendulen los modelos de decisión clínica y las intervenciones terapéuticas.

En nuestro caso, en la etapa inicial de validación entre sanos y enfermos la tasa de falsos positivos fue escasa (5,12 %), mientras que no se encontraron valores para los falsos negativos. Esto indica que la vergencia ocular muestra una elevada sensibilidad que nos permite diagnosticar e identificar a los enfermos en una muestra de manera ciega, lo que podría convertirse en un instrumento de screening en poblaciones infantojuveniles. En este grupo de población está descrito que el retraso en el diagnóstico final puede prolongarse hasta 24 meses entre la identificación del síntoma por el entorno y el diagnóstico definitivo (262), lo que supone un empeoramiento en el pronóstico y funcionalidad del menor. Estos datos en el retraso del diagnóstico ponen de manifiesto la necesidad existente que modelos de decisión clínica deban evaluarse en función de su eficacia y eficiencia.

Un modelo de decisión eficaz mejorará el estado clínico de un paciente. La eficiencia es un valor importante para un modelo de decisión puesto que puede evaluarse en función del tiempo y la recopilación de datos necesarios para alcanzar una decisión óptima, dado que el trabajo clínico es de naturaleza temporal y los estadios de enfermedad pueden progresar y empeorar si son tratados de manera poco eficaz.

Suponiendo que dos modelos de decisión sean igual de eficaces, un modelo de decisión que requiera 5 minutos para recopilar 10 puntos de datos es más eficaz que otro que necesite 20 minutos para recopilar 100 puntos de datos. (260)

El método Bgaze, ante la rapidez de en su administración de 12 minutos, nos permitiría el cribaje de pacientes en edad escolar tanto en escuelas como en centros de atención primaria, optimizando y aumentando la eficiencia en la intervención, disminuyendo el tiempo de consulta a 12 minutos de manera poco cruenta y rápida y optimizando el tiempo utilizado en las consultas para los diagnósticos clínicos de TDAH. Esto nos permite reducir los tiempos en las decisiones terapéuticas mejorando el pronóstico y aparición de comorbilidades ante un retraso en el tratamiento (263).

El diagnóstico clínico del TDAH muestra niveles considerables de validez concurrente y predictiva (73); sin embargo a pesar de ello, persisten las preocupaciones sobre la precisión del diagnóstico.

El diagnóstico ha sido llamado «subjetivo» en ocasiones porque depende de la evaluación clínica de las respuestas de los pacientes, padres y/o informantes, sugiriendo que este tipo de diagnóstico conduce al sobrediagnóstico del TDAH. Mientras que otros

estudios han planteado preocupaciones sobre el infradiagnóstico. En respuesta a estas preocupaciones, los investigadores han tratado de desarrollar medidas objetivas para diagnosticar el TDAH. (87,264,264)

La mayoría de los métodos que se utilizan actualmente para apoyar el diagnóstico clínico cuantifican los síntomas del TDAH. El AULA Nesplora (AULA) es un CPT que muestra claras correlaciones con el CPT de Conners. El AULA reporta una precisión superior al 90% y puede ser útil para establecer un diagnóstico diferencial de TDAH. (99)

La capacidad del QbTest, que combina una tarea de rendimiento continuo con una medida de actividad motora (física) para identificar el TDAH en niños es moderada, con una sensibilidad que oscila entre el 47% y el 67% y una especificidad del 72% al 84%. La versión para adultos del QbTest ofrece resultados similares, con una clasificación correcta global del 72,1 %.

La medición de los movimientos corporales con sensores inerciales inalámbricos ofrece una clasificación mayor al 95% y la clasificación basada en micro-sacadas arroja una precisión del 70% (sensibilidad: 59%; especificidad: 82%).

El Neuropsychiatric EEG-Based Assessment Aid (NEBA) es una prueba de ondas cerebrales EEG para el TDAH basada en la relación theta/beta (TBR). La integración de los resultados del NEBA con las evaluaciones de TDAH de un clínico mejora la precisión diagnóstica del 61% al 88%. Un estudio que examinó el TBR entre niños con TDAH y controles reportó una sensibilidad de 0,86 y una especificidad de 0,57.

Sin embargo, a pesar de los resultados de diversos métodos que se han intentado validar como biomarcadores hasta la fecha, ningún método ha demostrado suficiente sensibilidad y especificidad a la hora de predecir los diagnósticos clínicos «de referencia» del trastorno.

Según el grupo de trabajo de la Federación Mundial del TDAH (WF-ADHD), un biomarcador útil debe cumplir los siguientes criterios: sensibilidad superior al 80%, especificidad superior al 80%, el biomarcador debe ser fiable, reproducible, barato, no invasivo, fácil de usar y haber sido confirmado por al menos dos estudios independientes. El uso de registros de vergencia ocular para clasificar el TDAH cumple todos los criterios de la WF-ADHD, pero debe confirmarse mediante estudios adicionales en niños dado solo existe un estudio de validación con población adulta. (265)

El marcador de vergencia cognitiva podría ser una herramienta de apoyo diagnóstico para complementar el diagnóstico clínico del TDAH, así como demostrar déficits de atención en niños sin mostrar una sintomatología clara o viceversa, o para la evaluación de casos límite cuando el diagnóstico de TDAH es difícil de realizar. Asimismo, la objetividad en la prueba podría ayudar a convencer a los pacientes del resultado del diagnóstico clínico y a adherirse a sus protocolos de tratamiento. El marcador Bgaze utiliza un juego adaptado a los niños, y los resultados por sí solos podrían utilizarse para apoyar el diagnóstico del TDAH, pero la precisión de la clasificación por subtipos no ha podido ser determinada en el estudio. Es necesario que tras la valoración inicial del TDAH que el marcador nos proporciona, la evaluación de otros factores clínicos, deberían ser realizados con una entrevista diagnóstica con un profesional para un adecuado abordaje terapéutico, dado que en el TDAH la comorbilidad clínica con otros trastornos es la norma en los (266) y por tanto la exclusión de otros factores que deberían tratarse es fundamental para la evolución clínica del menor. La muestra evaluada en la validación tiene la particularidad que los pacientes no presentan comorbilidades psiquiátricas en el momento de la evaluación siendo descartadas con la K-SAD -PL.

El hallazgo de las alteraciones en la vergencia ocular podría relacionarse con hallazgos previos de alteraciones en la visión binocular presentes en los niños con TDAH.

La formación de procesos que regulan los movimientos coordinados de los ojos y la cabeza es paralela a la del desarrollo de funciones cognitivas complejas, como el pensamiento, la autorregulación y la actividad cognitiva, y por tanto el desarrollo de estos procesos está relacionado con el curso normal de la corteza normal. La existencia de una disminución del grosor de la corteza frontal se ha relacionado con un retraso paralelo de los funciones oculomotoras y cognitivas debido a sus efectos negativos mutuos y al retraso en su formación. (78)

El sistema oculomotor forma parte de una red que se encuentra ampliamente distribuida en los ganglios basales, colículo superior, corteza cerebral, cerebelo y tálamo (267).

Diversos estudios han evidenciado desde hace años que existe una relación entre el TDAH y los movimientos oculomotores, los cuales están relacionados con una reducción del volumen de las regiones frontales, el cerebelo una menor activación en los ganglios basales y el córtex frontal anterior (268).

En comparación con controles los adolescentes con TDAH muestran un aumento de grosor cortical en el área motora presuplementaria mientras que los adultos un aumento del grosor en la corteza somatosensorial primaria (269) pudiendo estos cambios persistir en la edad adulta.

La disfunción ejecutiva propia de los niños con TDAH evidencia dificultades en la resolución de tareas complejas mediando en las dificultades que poseen para inhibir las respuestas oculares motoras (se produce una liberación de la respuesta temprana denominada sacada anticipatoria) y mantener la fijación de la mirada en ausencia de un distractor debido a una disfunción frontoestriatal, lo que manifiesta la afectación del campo ocular frontal y el retraso en la atención visual y la fijación.

Estos hallazgos han sido estudiados a través del rastreo de diversos movimientos oculares mediante eye tracker, como son los antisacádicos (evidencia falta de respuesta inhibitoria como disfunción ejecutiva), sacadas guiadas de la memoria (evidencia alteración en la memoria de trabajo) y latencia sacádica, y han servido para la investigación motora ocular afectada en los pacientes con TDAH (270), por lo que la presencia de las alteraciones en la maduración en el sistema ocular en los niños con TDAH podría suponer un método prometedor para el diagnóstico del TDAH.

Esta investigación ha evaluado que la modulación de la vergencia ocular podría establecerse como un biomarcador mientras se realiza una tarea de atención, y consolidarse como herramienta para discriminar a los niños con TDAH de los que no lo padecen. Además, se ha realizado la misma valoración con un grupo de pacientes con diagnóstico de TDAH confirmado con exposición al tratamiento farmacológico y psicoterapéutico durante un año. Estudios en relación con la vergencia previos han demostrado respuestas más débiles en menores con trastornos de la lectura, con variabilidad en la misma en función de la edad, demostrando cambios relacionados con la madurez en función de la edad. (271).

La evaluación de los casos muestra que el principal hallazgo es que los niños pertenecientes al grupo de control sano mostraron una modulación clara en el ángulo de vergencia ocular, mientras que los niños de los grupos clínicos mostraron una modulación débil o no significativa en el ángulo de vergencia ocular mientras realizaban la tarea de atención.

Los niños sanos eran más jóvenes que los participantes clínicos. Sin embargo, esto puede no ser relevante para los resultados de la clasificación ya que, según estudios a la

edad de 8 a 9 años, los niños pueden seguir instrucciones en una tarea de contingencia de la mirada. (272)

Los resultados muestran además que los niños sanos realizaron la tarea mejor que los niños con TDAH, lo que podría observarse también en el sentido del mejor desarrollo de la coordinación binocular. El ángulo de vergencia ocular disminuyó durante el periodo de estímulo cuando se presentó el estímulo, lo que significa que los ojos divergen. Además, el ángulo de vergencia del grupo de control sano fue mayor en la condición de señal informativa que en la condición de señal no informativa durante el periodo de presentación de la señal.

Los resultados actuales confirman hallazgos anteriores que muestran una vergencia ocular deficiente en relación con la atención en niños (250), y que la vergencia puede ser un método fiable utilizado para discriminar el TDAH en niños frente a controles sanos en muestra comunitarias

En el presente estudio aplicamos un clasificador de dos pasos que fue necesario porque incluimos una cohorte clínica inicial, que en comparación con los controles sanos presentaba diferencias más sutiles en el ángulo de vergencia ocular.

La débil modulación general del ángulo de vergencia ocular en los niños con TDAH puede indicar que el sistema de vergencia es menos sensible a la estimulación visual. Esto podría explicar la ausencia de respuestas de vergencia claras en controles sanos cuando no detectan el objetivo. (250)

La ausencia de diferencias entre las respuestas de vergencia de la condición de pista informativa y no informativa sugiere que el control atencional de la vergencia ocular por parte de áreas corticales presumiblemente superiores está alterado o que el sistema de vergencia aún está inmaduro.(236,244) como se evidencia en diversos estudios de movimientos oculares que demuestran falta de control inhibitorio.(273).

Aunque la clasificación no aportó resultados concluyentes, esta investigación ha evaluado otros parámetros relacionados con la visión como es el cambio en el tamaño de la pupila mientras se realiza la tarea de vergencia ocular. Se evidenció en la evaluación que el aumento del tamaño fue mayor en el grupo de control sano mientras realizaban la tarea, que en los grupos clínicos (TDAH y controles clínicos). Estos hallazgos concuerdan con otros estudios que (155,164,165,274), donde el diámetro pupilar presentaba mayores cambios en los pacientes no afectados de TDAH mientras se realizaba una tarea, no

evaluando estudios previos con controles clínicos afectados de otras patologías propias de Salud Mental Infantojuvenil.

Los hallazgos de la alteración en la vergencia en los pacientes con TDAH no son sorprendentes ante los estudios previos que demuestran que los pacientes con esta patología presentan elevada prevalencia en la insuficiencia en la convergencia (IC). Esto implica una incapacidad para mantener una visión única en un campo visual mientras trabajan en una distancia cercana, lo cual se ha relacionado con problemas atencionales. La fuente principal de los síntomas de IC puede ser la insuficiencia acomodativa que se produce a distancias cortas y dado que, en nuestro estudio, las distancias objetivo se encontraban muy lejos del rango de distancias de la IC infantil, se puede concluir que la alteración observada en la modulación de la vergencia no refleja la IC, sino que representa un nuevo papel de la vergencia ocular en la atención visual. (250,275,276). De la misma manera evidencias en la funcionalidad del córtex prefrontal en su control en la vergencia ocular y sus conexiones con la formación reticular, cerebelo y regiones parietales corticales, podrían explicar que en los pacientes con TDAH se produciría una modulación distorsionada en la vergencia relacionada con la atención, y que estas estructuras relacionadas con la atención y la vergencia se relacionan. (106,235,277,278)

A pesar de la escasa significación de los datos, el área de fijación y control de fijación evaluado con el marcador de vergencia cognitiva muestra un aumento de los movimientos sacádicos, que es mayor en los pacientes con TDAH subtipo combinado.

Una de las limitaciones de este estudio es que los movimientos sacádicos de fijación sólo han sido evaluados en controles clínicos TDAH, aunque se han evidenciado en estudios un aumento de estos movimientos con respecto a pacientes sanos (268) siendo nuestra investigación la única que ha permitido separar por subtipos clínicos de TDAH.

Los movimientos sacádicos han sido unos de los parámetros evaluados en la respuesta terapéutica con metilfenidatos en pacientes con TDAH, mostrando variabilidad en el efecto entre los que la intervención farmacológica no muestra diferencias significativas (279) mientras que otros evidencian mejoría en los movimientos sacádicos y por tanto en las áreas de fijación (236,280). Estos resultados que coinciden con los resultados de nuestro estudio, que muestra variabilidad en la intervención terapéutica a pesar de no poseer significación estadística como para determinar que la disminución en el área de fijación evaluado con el marcador de vergencia podría ser un marcador de la respuesta

al tratamiento. Un aumento de tamaño muestral podría permitir el alcanzar una mayor significación estadística.

Este estudio muestra la validación de la vergencia como una herramienta de ayuda al diagnóstico frente a sanos, evidenciado un total 19,2 % de falsos negativos en niños clasificados como no TDAH cuando presentan la patología. Este elevado número de falsos negativos se debe a la presencia de controles clínicos con trastornos de ansiedad o problemas de conducta y que fueron remitidos al hospital por clínica atencional, por lo que muestran los mismos síntomas de inatención en el momento de la evaluación que los pacientes con TDAH en el que los síntomas están presentes a lo largo de la infancia.

El tamaño muestral inicial ha permitido el diagnóstico de TDAH entre sanos, enfermos y controles clínicos y ha ofrecido una combinación de diseño prospectivo, enfoque científico adecuado e hipótesis de estudio, sin embargo, el tamaño muestral en la segunda parte utilizado para diferenciar subtipos clínicos y marcadores de gravedad mediante diferentes parámetros del marcador B gaze han mostrado resultados prometedores en su uso como marcadores de la respuesta terapéutica. Por un lado, los errores de comisión, han mostrado con cambios tras la introducción de tratamiento, datos que aunque con limitaciones podrían ser un indicio de marcador objetivo a la respuesta terapéutica y que podría utilizarse aunque debería ser contrastados con otros parámetros clínicos.

Los tiempos de reacción tanto los que acontecen en relación a la aparición de objetivos y distractores, como los que se relacionaron con el movimiento de los ojos de la rana (pista), muestran grados de significación estadística, que si bien no pueden ser tomados de manera aislada, nos permiten inferir que los pacientes muestran cierta mejoría en el restest en los tiempos de reacción tras el inicio de tratamiento evaluado con el marcador Bgaze. Todos estos hallazgos no han sido suficiente para encontrar la suficiente potencia estadística a pesar de haber encontrado resultados prometedores, por lo que próximas investigaciones deberían ir dirigidas a la evaluación del efecto terapéutico en un mayor tamaño muestral. Esta investigación nos ha permitido identificar un biomarcador diagnóstico basado en la fisiopatología de la atención visual. Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes como para convertirlo en un biomarcador de respuesta terapéutica y predictivo en la evolución de la enfermedad. El uso de Bgaze podría mejorar la eficacia y la rapidez del diagnóstico del TDAH, así como reducir los costes de evaluación sin pérdida de precisión diagnóstica lo que podría suponer una mejora en el acceso de los pacientes al tratamiento.



## **7. CONCLUSIONES Y LINEAS FUTURAS**

---



## 7. CONCLUSIONES

- 1) Los resultados de la validez en de la prueba de vergencia ocular mediante del marcador Bgaze, han encontrado diferencias entre los sujetos sanos, controles clínicos y sujetos con TDAH. Exclusivamente basándonos en las características de la modulación del ángulo de vergencia ocular, fuimos capaces de clasificar sujetos con TDAH de controles clínicos con una precisión de 85,7% y TDAH de sujetos sanos con una precisión del 96,3%. Los resultados demuestran que la evaluación en muestras comunitarias y clínicas es útil e independiente del observador para el apoyo al diagnóstico del TDAH.
- 2) Los estudios del comportamiento ocular en los tiempos de reacción a los estímulos mostraron menores tiempos de reacción en los sujetos sanos frente a los controles clínicos y TDAH. Además, en los grupos de sujetos sanos y de controles clínicos, las respuestas de vergencia ocular son más fuertes, es decir, el ángulo de vergencia ocular es mayor, lo que significa que los ojos convergen durante el periodo de indicación informativa en comparación con las respuestas de vergencia durante el periodo de indicación no informativa mientras que en el grupo TDAH, no se observan diferencias en las respuestas de vergencia durante la prueba.
- 3) Debido a la existencia en el solapamiento entre las vías que controlan la vergencia con las que controlan el tamaño pupilar, en los niños y las niñas con TDAH se han encontrado diferencias en el tamaño pupilar frente a los niños sanos, mostrando éstos últimos un mayor tamaño en su diámetro mientras realizan la prueba, por lo que el tamaño de la pupila podría considerarse un marcador de ayuda al diagnóstico del TDAH en poblaciones infantojuveniles.
- 4) Al año de la primera valoración y tras la introducción de tratamiento los marcadores de vergencia cognitiva Bgaze, no mostraron cambios significativos que permitan inferir que, con el tamaño muestral de este estudio, la probabilidad o la severidad Bgaze puedan ser marcadores pronósticos de la evolución de la enfermedad o de respuesta al tratamiento. El método Bgaze no

mostró la precisión suficiente para la clasificación por subtipos de TDAH en una muestra clínica de TDAH, por lo que su clasificación por subtipos se ha de seguir centrando en la valoración clínica. Se observó una disminución en los errores de comisión Bgaze cuyos cambios nos permiten inferir una mejoría atribuible a la intervención terapéutica.

- 5) Los tiempos de reacción que se habían mostrado alterados a nivel basal en los sujetos con TDAH frente a los sanos, cuando son evaluados al año tras la introducción de tratamiento han mostrado cambios con respecto al nivel basal de medición, que, si bien no son concluyentes, son prometedores y evidencia la necesidad del incremento de la muestra para mostrar mayor potencia estadística.

## LÍNEAS FUTURAS

A pesar de que los costes de la atención estándar en el TDAH varían en función de los procesos locales específicos, la irrupción de la tecnología en el ámbito del diagnóstico del TDAH se ha relacionado con el ahorro de costes secundarios, a la disminución del tiempo empleado en la evaluación por parte de los profesionales y a la eficiencia del proceso clínico, así como la eficiencia de la vía. Diversos estudios avalan que el uso de nuevas tecnologías y biomarcadores para el diagnóstico de TDAH produce una reducción de los costos de entre el 9 y 39% así como una reducción del tiempo del clínico entre el 20 y 30% mejorando el acceso de los pacientes al tratamiento (281).

La inclusión de nuevas tecnologías y pruebas informatizadas, ha permitido recopilar datos fisiológicos y de comportamiento a nivel individual, e integrarlos y analizarlos para la atención sanitaria en forma de fenotipos digitales como ha ocurrido en la psicosis (282) y que también podrían proporcionar información de un paciente con TDAH.

La ventaja de la utilización del uso de fenotipos digitales en el diagnóstico del TDAH podría ser una de las maneras de mejorar el cumplimiento terapéutico y la confianza además de disminuir las asistencias para la confirmación y eficacia del tratamiento; donde además de la importancia de la perspectiva clínica, también es importante la precisión, la rapidez y la reducción en los costes que conllevan el proceso diagnóstico actual. Todo ello ha generado una nueva demanda de un método de diagnóstico basado en datos cuantitativos a través del uso de fenotipos digitales en tiempo real recogidos de la vida cotidiana de las personas.

Teniendo esto en cuenta, el futuro se presta a permitir que los pacientes y sus familias reciban una atención personalizada utilizando tecnologías como los relojes inteligentes, para recoger biomarcadores que ayuden al diagnóstico y al manejo terapéutico del TDAH.

Los datos generados permitirán la creación de tratamientos basados en la tecnología y biomarcadores que puedan mejorar el curso de la enfermedad y así como algoritmos de aprendizaje automático que ayuden a dar sentido a los grandes datos generados por la medición continua en los pacientes con TDAH.

La tecnología basándose en datos fisiológicos, se podría utilizar también, para crear alertas tanto para los pacientes como para los profesores y cuidadores cuando sea probable que un paciente se comporte de forma inadecuada. Esto permitiría a los niños adquirir cierta conciencia de qué situaciones desencadenan falta de atención, impulsividad o desregulaciones emocionales y conductuales, características comunes del TDAH. Al mismo tiempo, estos datos permitirían a profesores, padres y cuidadores intervenir antes de que el comportamiento se agrave.

En la actualidad es difícil identificar a los individuos en situación de riesgo y realizar un diagnóstico preciso de forma rápida y sencilla que permita distinguir las distintas formas de TDAH para un tratamiento y una gestión diferenciada óptima y estadiar de forma fiable la gravedad de los síntomas del TDAH. Es por ello por lo que los biomarcadores podrían ser especialmente relevantes en el contexto del TDAH si se permitiesen identificar de manera rápida los pacientes mejorando la confianza con el diagnóstico dual (clínico y de biomarcador).

La implementación de nuevas tecnologías y en concreto del método Bgaze en diagnóstico del TDAH facilita por tanto un screening inicial en los centros de atención primaria o en las escuelas mejorando la intervención precoz, así como las intervenciones comunitarias y clínicas necesarias para la adecuada evolución. Un adecuado screening con el método Bgaze permitiría una mejoría en la eficiencia en la práctica clínica, con disminución de costos económicos a corto y a largo plazo y de tiempo en los medios utilizados para la evaluación, así como una optimización en el número de pacientes evaluados en al menos un 50 % en relación dada la escasa duración de la prueba (12 minutos) frente a la exploración clínica.

Este estudio ha cumplido la primera premisa en cuanto a la identificación rápida de los controles clínicos, sin embargo, a pesar no encontrarse diferencias significativas la severidad evaluada, ésta si se ha visto modificada tras la intervención terapéutica. En este sentido podría ser necesario el aumento de tamaño muestral para la valoración del este cambio con mayor significación estadística y así poder la prueba de vergencia ocular convertirse en biomarcador diagnóstico y terapéutico.

Este resultado, pone de manifiesto la demanda de la gran cantidad de datos que son necesarios en los estudios de aprendizaje mediante machine learning y que pueden ser difíciles de recopilar mediante el único reclutamiento de participantes para un estudio específico. Estudios multicéntrico para la búsqueda de biomarcadores son necesarios para

facilitar el reclutamiento y que hagan que los resultados puedan trasladarse a un entorno clínico, donde su aplicación facilite al facultativo la toma de decisiones clínicas

La posibilidad que ofrecen las nuevas tecnologías en el diagnóstico del TDAH mejorará la eficiencia y desempeñará un papel importante para que las organizaciones sanitarias sean más minuciosas, eficaces y precisas en sus diagnósticos y tratamientos, algo que en la actualidad conlleva un proceso de continuas pruebas hasta el diagnóstico final.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

---



## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Invertir en salud mental [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2004 [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42897>
2. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. marzo de 2015;56(3):345-65.
3. Sellers R, Warne N, Pickles A, Maughan B, Thapar A, Collishaw S. Cross-cohort change in adolescent outcomes for children with mental health problems. *J Child Psychol Psychiatry*. julio de 2019;60(7):813-21.
4. Erskine HE, Baxter AJ, Patton G, Moffitt TE, Patel V, Whiteford HA, et al. The global coverage of prevalence data for mental disorders in children and adolescents. *Epidemiol Psychiatr Sci*. agosto de 2017;26(4):395-402.
5. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. abril de 2014;43(2):434-42.
6. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. febrero de 2006;36(2):159-65.
7. Erskine HE, Ferrari AJ, Polanczyk GV, Moffitt TE, Murray CJL, Vos T, et al. The global burden of conduct disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in 2010. *J Child Psychol Psychiatry*. abril de 2014;55(4):328-36.
8. Erskine HE, Norman RE, Ferrari AJ, Chan GCK, Copeland WE, Whiteford HA, et al. Long-Term Outcomes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. octubre de 2016;55(10):841-50.

9. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Deficit Hyperact Disord.* 2010;2(4):241-55.
10. DSM–III (1980) 3ra ed. DSM–III–R (1987) 3ra ed., revisada DSM–IV (1994) 4ta ed.
11. American Psychiatric Association - APA. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. ed. --). Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2014.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), [://icd.who.int/browse11https](https://icd.who.int/browse11https). 2019.
13. Crichton A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: on attention and its diseases. *J Atten Disord.* noviembre de 2008;12(3):200-4; discussion 205-206.
14. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: excerpts from three lectures. *J Atten Disord.* noviembre de 2006;10(2):126-36.
15. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Deficit Hyperact Disord.* 2010;2(4):241-55.
16. Denhoff E, Laufer MW, Solomons G. Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. *Psychosom Med.* 1957;19(1):38-49.
17. American Psychiatric Association (1968) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-II), 2nd edn. American Psychiatric Association, Washington DC.
18. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol.* mayo de 2002;111(2):279-89.
19. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry.* febrero de 2018;5(2):175-86.

20. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. junio de 2007;164(6):942-8.
21. Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 4 de marzo de 2018;47(2):199-212.
22. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. julio de 2012;9(3):490-9.
23. Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 20 de abril de 2023;49(1):48.
24. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. abril de 2015;135(4):e994-1001.
25. Rowland AS, Skipper BJ, Rabiner DL, Qeadan F, Campbell RA, Naftel AJ, et al. Attention/Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence. *J Child Psychol Psychiatry*. marzo de 2018;59(3):213-22.
26. Mohammadi MR, Zarafshan H, Khaleghi A, Ahmadi N, Hooshyari Z, Mostafavi SA, et al. Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. *J Atten Disord*. junio de 2021;25(8):1058-67.
27. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. abril de 2015;135(4):e994-1001.
28. Chung W, Jiang SF, Paksarian D, Nikolaidis A, Castellanos FX, Merikangas KR, et al. Trends in the Prevalence and Incidence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adults and Children of Different Racial and Ethnic Groups. *JAMA Netw Open*. 1 de noviembre de 2019;2(11):e1914344.

29. Hakim Shoostari M, Shariati B, Kamalzadeh L, Naserbakht M, Tayefi B, Taban M. The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in Iran: An updated systematic review. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 30 de abril de 2021 [citado 23 de abril de 2023]; Disponible en: <http://mjiri.iums.ac.ir/article-1-6032-en.html>
30. Wang T, Liu K, Li Z, Xu Y, Liu Y, Shi W, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. diciembre de 2017;17(1):32.
31. Shen Y, Chan BSM, Liu J, Meng F, Yang T, He Y, et al. Estimated prevalence and associated risk factors of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) among medical college students in a Chinese population. *J Affect Disord*. diciembre de 2018;241:291-6.
32. Liu A, Xu Y, Yan Q, Tong L. The Prevalence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Chinese Children and Adolescents. *Sci Rep*. 16 de agosto de 2018;8(1):11169.
33. Ercan ES, Unsel-Bolat G, Tufan AE, Karakoc Demirkaya S, Bilac O, Celik G, et al. Effect of Impairment on the Prevalence and Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a National Survey: Nation-Wide Prevalence and Comorbidities of ADHD. *J Atten Disord*. marzo de 2022;26(5):674-84.
34. Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The Prevalence and Comorbidity Rates of ADHD Among School-Age Children in Turkey. *J Atten Disord*. julio de 2020;24(9):1237-45.
35. Reale L, Bonati M. ADHD prevalence estimates in Italian children and adolescents: a methodological issue. *Ital J Pediatr*. diciembre de 2018;44(1):108.
36. Seo JC, Jon DI, Shim SH, Sung HM, Woo YS, Hong J, et al. Prevalence and Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among Adults and Children/Adolescents in Korea. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 28 de febrero de 2022;20(1):126-34.

37. Jung YE, Kwak YS, Kim MD. Prevalence and correlates of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in Korean college students. *Neuropsychiatr Dis Treat.* marzo de 2015;797.
38. Kim MJ, Park I, Lim MH, Paik KC, Cho S, Kwon HJ, et al. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and its Comorbidity among Korean Children in a Community Population. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):401.
39. Catalá-López F, Ridao M, Núñez-Beltrán A, Gènova-Maleras R, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, et al. Prevalence and comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in Spain: study protocol for extending a systematic review with updated meta-analysis of observational studies. *Syst Rev.* diciembre de 2019;8(1):49.
40. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr.* 21 de diciembre de 2006;166(2):117-23.
41. Alghamdi W, Alzaben F, Alhashemi H, Shaaban S, Fairaq K, Alsuliamani A, et al. Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder among college students in Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi J Med Med Sci.* 2022;10(2):131.
42. Mulu. Prevalence and Associated Factors of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder among Children Aged 6-17 Years in North Eastern Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 32(2):321-30.
43. Huang CLC, Weng SF, Ho CH. Gender ratios of administrative prevalence and incidence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) across the lifespan: A nationwide population-based study in Taiwan. *Psychiatry Res.* octubre de 2016;244:382-7.
44. Knopf H, Hölling H, Huss M, Schlack R. Prevalence, determinants and spectrum of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medication of children and adolescents in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey (KiGGS). *BMJ Open.* 2012;2(6):e000477.
45. Umar MU, Obindo JT, Omigbodun OO. Prevalence and Correlates of ADHD Among Adolescent Students in Nigeria. *J Atten Disord.* enero de 2018;22(2):116-26.

46. Hamidzadeh A, Kharatha M, Bazghaleh M, Basirinejad H, Aghdam N, Ebrahimi H. The prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder and its related risk factors among children at elementary school in Shahroud. *J Educ Health Promot.* 2021;10(1):341.
47. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Features Among Children in France. *J Atten Disord.* agosto de 2011;15(6):516-24.
48. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* abril de 2019;24(4):562-75.
49. Merwood A, Chen W, Rijdsdijk F, Skirrow C, Larsson H, Thapar A, et al. Genetic associations between the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and emotional lability in child and adolescent twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* febrero de 2014;53(2):209-220.e4.
50. Surman CBH, Biederman J, Spencer T, Yorks D, Miller CA, Petty CR, et al. Deficient emotional self-regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *Am J Psychiatry.* junio de 2011;168(6):617-23.
51. Wood AC, Buitelaar J, Rijdsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Rethinking shared environment as a source of variance underlying attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: comment on Burt (2009). *Psychol Bull.* mayo de 2010;136(3):331-40.
52. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* marzo de 2010;33(1):159-80.
53. Kuntsi J, Pinto R, Price TS, van der Meere JJ, Frazier-Wood AC, Asherson P. The separation of ADHD inattention and hyperactivity-impulsivity symptoms: pathways from genetic effects to cognitive impairments and symptoms. *J Abnorm Child Psychol.* enero de 2014;42(1):127-36.
54. Morrison JR, Stewart MA. The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry.* junio de 1973;28(6):888-91.

55. Albers-Corush J, Firestone P, Goodman JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry*. julio de 1986;56(3):413-23.
56. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 5 de diciembre de 2008;147B(8):1337-44.
57. Middeldorp CM, Hammerschlag AR, Ouwens KG, Groen-Blokhuis MM, Pourcain BS, Greven CU, et al. A Genome-Wide Association Meta-Analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Population-Based Pediatric Cohorts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. octubre de 2016;55(10):896-905.e6.
58. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*. julio de 2009;126(1):13-50.
59. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*. enero de 2019;51(1):63-75.
60. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. septiembre de 2020;15(9):2759-72.
61. Yang L, Neale BM, Liu L, Lee SH, Wray NR, Ji N, et al. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. julio de 2013;162B(5):419-30.
62. Neumann A, Nolte IM, Pappa I, Ahluwalia TS, Pettersson E, Rodriguez A, et al. A genome-wide association study of total child psychiatric problems scores. Amin N, editor. *PLOS ONE*. 22 de agosto de 2022;17(8):e0273116.
63. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, De Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primer*. 26 de agosto de 2021;1(1):59.

64. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, Walters R, Therrien K, Nielsen TT, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet.* febrero de 2023;55(2):198-208.
65. Vilar-Ribó L, Cabana-Domínguez J, Martorell L, Ramos-Quiroga JA, Sanchez-Roige S, Palmer AA, et al. Shared genetic architecture between attention-deficit/hyperactivity disorder and lifespan. *Neuropsychopharmacology.* junio de 2023;48(7):981-90.
66. Langley K, Rice F, van den Bree MBM, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr.* diciembre de 2005;57(6):359-71.
67. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr.* 1 de abril de 2014;168(4):313-20.
68. Bühner C, Endesfelder S, Scheuer T, Schmitz T. Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain. *Int J Mol Sci.* 15 de octubre de 2021;22(20):11156.
69. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open.* 4 de enero de 2019;2(1):e186606.
70. Norton SA, Gifford JJ, Pawlak AP, Derbaly A, Sherman SL, Zhang H, et al. Long-lasting Behavioral and Neuroanatomical Effects of Postnatal Valproic Acid Treatment. *Neuroscience.* 10 de mayo de 2020;434:8-21.
71. Enoch MA, Steer CD, Newman TK, Gibson N, Goldman D. Early life stress, MAOA, and gene-environment interactions predict behavioral disinhibition in children. *Genes Brain Behav.* febrero de 2010;9(1):65-74.
72. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 6 de agosto de 2015;1(1):15020.

73. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* septiembre de 2021;128:789-818.
74. Correction: Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry.* junio de 2017;4(6):436.
75. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry.* abril de 2017;4(4):310-9.
76. Pereira-Sanchez V, Castellanos FX. Neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Opin Psychiatry.* marzo de 2021;34(2):105-11.
77. Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Milham MP, Tannock R. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci.* marzo de 2006;10(3):117-23.
78. Castellanos FX. Neural substrates of attention-deficit hyperactivity disorder. *Adv Neurol.* 2001;85:197-206.
79. Petrovic P, Castellanos FX. Top-Down Dysregulation—From ADHD to Emotional Instability. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 23 de mayo de 2016 [citado 26 de abril de 2023];10. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnbeh.2016.00070/abstract>
80. [guia\\_practica\\_clinica\\_trastorno\\_deficit\\_atencion\\_hiperactividad\\_niños\\_adolescentes\\_2010\\_cas.pdf](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1261/guia_practica_clinica_trastorno_deficit_atencion_hiperactividad_niños_adolescentes_2010_cas.pdf) [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1261/guia\\_practica\\_clinica\\_trastorno\\_deficit\\_atencion\\_hiperactividad\\_ni%c3%b1os\\_adolescentes\\_2010\\_cas?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1261/guia_practica_clinica_trastorno_deficit_atencion_hiperactividad_ni%c3%b1os_adolescentes_2010_cas?sequence=1&isAllowed=y)
81. CADDRA guidelines [Internet]. ADHD Institute. [citado 27 de abril de 2023]. Disponible en: <https://adhd-institute.com/disease-management/guidelines/caddra-guidelines/>
82. Feldman HM, Blum NJ, Gahman AE, Shults J. Diagnosis of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder by Developmental Pediatricians in Academic Centers: A DBPNet Study. *Acad Pediatr.* mayo de 2015;15(3):282-8.

83. Efron D, Sciberras E, Hiscock H, Jongeling B, Lycett K, Bisset M, et al. The diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in Australian children: Current paediatric practice and parent perspective: Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in Australian children. *J Paediatr Child Health*. abril de 2016;52(4):410-6.
84. Declaración de consenso internacional.pdf [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.adhd-federation.org/\\_Resources/Persistent/adf9ed67a90645277b741d8aaca71c610e83cd80/Declaraci%C3%B3n%20de%20consenso%20internacional.pdf](https://www.adhd-federation.org/_Resources/Persistent/adf9ed67a90645277b741d8aaca71c610e83cd80/Declaraci%C3%B3n%20de%20consenso%20internacional.pdf)
85. Weiler MD, Bernstein JH, Bellinger DC, Waber DP. Processing speed in children with attention deficit/hyperactivity disorder, inattentive type. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. septiembre de 2000;6(3):218-34.
86. Klefsjö U, Kantzer AK, Gillberg C, Billstedt E. The road to diagnosis and treatment in girls and boys with ADHD – gender differences in the diagnostic process. *Nord J Psychiatry*. 4 de mayo de 2021;75(4):301-5.
87. Holbrook JR, Cuffe SP, Cai B, Visser SN, Forthofer MS, Bottai M, et al. Persistence of Parent-Reported ADHD Symptoms From Childhood Through Adolescence in a Community Sample. *J Atten Disord*. enero de 2016;20(1):11-20.
88. McCarthy H, Stanley J, Piech R, Skokauskas N, Mulligan A, Donohoe G, et al. Childhood-Diagnosed ADHD, Symptom Progression, and Reversal Learning in Adulthood. *J Atten Disord*. abril de 2018;22(6):561-70.
89. Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E. Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. marzo de 2014;171(3):276-93.
90. Hechtman L, Swanson JM, Sibley MH, Stehli A, Owens EB, Mitchell JT, et al. Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. noviembre de 2016;55(11):945-952.e2.
91. Faraone SV, Rostain AL, Blader J, Busch B, Childress AC, Connor DF, et al. Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *J Child Psychol Psychiatry*. febrero de 2019;60(2):133-50.

92. Hechtman L, Swanson JM, Sibley MH, Stehli A, Owens EB, Mitchell JT, et al. Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. noviembre de 2016;55(11):945-952.e2.
93. CIE-11 [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]. Disponible en: <https://icd.who.int/es>
94. Dica4R\_RPFMB.pdf [Internet]. [citado 29 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.ued.uab.cat/pub/Dica4R\\_RPFMB.pdf](https://www.ued.uab.cat/pub/Dica4R_RPFMB.pdf)
95. Saldivia B S, Vicente P B, Valdivia P M, Melipillán A R. Validación de la entrevista diagnóstica estructurada DISC-IV para la identificación de trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes en Chile. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. marzo de 2013;51(1):70-8.
96. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. julio de 1997;36(7):980-8.
97. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, Nogales I, Fresán A, Apiquian R, et al. [Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34(1):36-40.
98. de la Peña FR, Rosetti MF, Rodríguez-Delgado A, Villavicencio LR, Palacio JD, Montiel C, et al. Construct validity and parent-child agreement of the six new or modified disorders included in the Spanish version of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia present and Lifetime Version DSM-5 (K-SADS-PL-5). *J Psychiatr Res*. junio de 2018;101:28-33.
99. de la Peña FR, Villavicencio LR, Palacio JD, Félix FJ, Larraguibel M, Viola L, et al. Validity and reliability of the kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia present and lifetime version DSM-5 (K-SADS-PL-5) Spanish version. *BMC Psychiatry*. 14 de junio de 2018;18(1):193.
100. Ltd (www.waters-creative.co.uk) WC. ADHD [Internet]. [citado 29 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.psychology-services.uk.com/adhd>
101. Wright AJ. Psychological and neuropsychological underpinnings of attention-deficit/hyperactivity disorder assessment. *Clin Child Psychol Psychiatry*. julio de 2021;26(3):783-94.

102. Pliszka S. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. julio de 2007;46(7):894-921.
103. Adelman AR. The Diagnosis and Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 1 de abril de 2001 [citado 25 de abril de 2023];3(2). Disponible en: <https://www.psychiatrist.com/pcc/neurodevelopmental/adhd/diagnosis-management-attention-deficit-hyperactivity/>
104. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. enero de 1997;121(1):65-94.
105. Barkley RA. ADHD and the nature of self-control. New York, NY, US: The Guilford Press; 1997. xix, 410 p. (ADHD and the nature of self-control).
106. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci*. enero de 2012;16(1):17-26.
107. WISC-V, Escala de inteligencia de Wechsler para niños-V. Pearson;
108. Fullà JG. Test Neuropsicologicos Fundamentos para una Neuropsicología Clínica Basada en Evidencias. Elsevier España; 2004. 338 p.
109. Delis DC. Evaluating the Brain's Mind - Neuropsychological Assessment, 3rd Edition, Muriel D. Lezak (Ed.). 1995. New York: Oxford University Press. 1,026 pp., \$65.00. *J Int Neuropsychol Soc*. noviembre de 1995;1(6):597-8.
110. Semrud-Clikeman M, Ellison PAT. *Child Neuropsychology: Assessment and Interventions for Neurodevelopmental Disorders*, 2nd Edition. Springer Science & Business Media; 2009. 496 p.
111. Avila C, Cuenca I, Félix V, Ribes MII, Parcet MA. Evaluación neuropsicológica en el TDAH: la evaluación de la impulsividad.
112. Vázquez E, Blanco A. Evaluación Neuropsicológica del TDAH.
113. E. Toulouse H. Piéron. TP-R. Toulouse Pieron. TEA EDICIONES;
114. d2-R. Test de Atención - Revisado [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://web.teaediciones.com/d2-R-Test-de-Atencion---Revisado.aspx>

115. CARAS-R. TEST DE PERCEPCIÓN DE DIFERENCIAS-REVISADO [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://web.teaediciones.com/CARAS-R-Test-de-Percepcion-de-Diferencias---Revisado.aspx>
116. J.A. Portellano y R. Martínez Arias. TESEN. Test de los Senderos para la Evaluación de las Funciones Ejecutivas.
117. M. Sedó. FDT. Test de los Cinco Dígitos. TEA EDICIONES;
118. STROOP. TEST DE COLORES Y PALABRAS - EDICIÓN REVISADA [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://web.teaediciones.com/STROOP-Test-de-Colores-y-Palabras---Edicion-Revisada.aspx>
119. ONDE, C., GÓMEZ, A.F, MELERO, R., NARBONA, N., ONANDIA-HINCHADO, I., RODRÍGUEZ-MELCHOR, G., Y RODRÍGUEZ-ORTÍZ, P. Guía para la Evaluación Neuropsicológica del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. concorsio de neuropsicologia;
120. Autor/es, J.A. Portellano y R. Martínez Arias. TESEN. Test de los Senderos para la Evaluación de las Funciones Ejecutivas. TEA EDICIONES;
121. R. K. Heaton, G. J. Chelune, J. L. Talley, G. G. Kay y G. Curtiss. WCST. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. tea;
122. REY. Test de Copia de una Figura Compleja [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://web.teaediciones.com/rey-test-de-copia-de-una-figura-compleja.aspx>
123. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med.* febrero de 2018;243(3):213-21.
124. Chen H, Yang Y, Odisho D, Wu S, Yi C, Oliver BG. Can biomarkers be used to diagnose attention deficit hyperactivity disorder? *Front Psychiatry* [Internet]. 2023 [citado 1 de mayo de 2023];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2023.1026616>

125. Thome J, Ehliis AC, Fallgatter AJ, Krauel K, Lange KW, Riederer P, et al. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. julio de 2012;13(5):379-400.
126. Chu KC, Lu HK, Huang MC, Lin SJ, Liu WI, Huang YS, et al. Using Mobile Electroencephalography and Actigraphy to Diagnose Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Case-Control Comparison Study. *JMIR Ment Health*. 19 de junio de 2020;7(6):e12158.
127. Kaga Y, Ueda R, Tanaka M, Kita Y, Suzuki K, Okumura Y, et al. Executive dysfunction in medication-naïve children with ADHD: A multi-modal fNIRS and EEG study. *Brain Dev*. septiembre de 2020;42(8):555-63.
128. Chen H, Chen W, Song Y, Sun L, Li X. EEG characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience*. mayo de 2019;406:444-56.
129. Moavero R, Marciano S, Pro S, De Stefano D, Vigevano F, Curatolo P, et al. Event-Related Potentials in ADHD Associated With Tuberous Sclerosis Complex: A Possible Biomarker of Symptoms Severity? *Front Neurol*. 10 de julio de 2020;11:546.
130. Münger M, Candrian G, Kasper J, Abdel-Rehim H, Eich D, Müller A, et al. Behavioral and Neurophysiological Markers of ADHD in Children, Adolescents, and Adults: A Large-Scale Clinical Study. *Clin EEG Neurosci*. julio de 2021;52(5):311-20.
131. Ahmadi M, Kazemi K, Kuc K, Cybulska-Klosowicz A, Zakrzewska M, Racicka-Pawlukiewicz E, et al. Cortical source analysis of resting state EEG data in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*. septiembre de 2020;131(9):2115-30.
132. Saito Y, Kaga Y, Nakagawa E, Okubo M, Kohashi K, Omori M, et al. Association of inattention with slow-spindle density in sleep EEG of children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Brain Dev*. octubre de 2019;41(9):751-9.

133. Luo N, Luo X, Zheng S, Yao D, Zhao M, Cui Y, et al. Aberrant brain dynamics and spectral power in children with ADHD and its subtypes. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 22 de agosto de 2022 [citado 5 de junio de 2023]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00787-022-02068-6>
134. Lubar JF. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback Self-Regul.* septiembre de 1991;16(3):201-25.
135. FDA. De novo classification request for neuropsychiatric EEG-based assessment aid for ADHD (NEBA) system. [Internet]. Disponible en: [www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K112711.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K112711.pdf)
136. Arpaia P, Covino A, Cristaldi L, Frosolone M, Gargiulo L, Mancino F, et al. A Systematic Review on Feature Extraction in Electroencephalography-Based Diagnostics and Therapy in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Sensors.* 29 de junio de 2022;22(13):4934.
137. Geburek AJ, Rist F, Gediga G, Stroux D, Pedersen A. Electrophysiological indices of error monitoring in juvenile and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)--a meta-analytic appraisal. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* marzo de 2013;87(3):349-62.
138. Boutros N, Fraenkel L, Feingold A. A four-step approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(4):455-64.
139. Hai T, Duffy H, Lemay JF, Swansburg R, Climie EA, MacMaster FP. Neurochemical Correlates of Executive Function in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry J Acad Can Psychiatr Infant Adolesc.* marzo de 2020;29(1):15-25.
140. Chang JPC, Mondelli V, Satyanarayanan SK, Chiang YJ, Chen HT, Su KP, et al. Cortisol, inflammatory biomarkers and neurotrophins in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Taiwan. *Brain Behav Immun.* agosto de 2020;88:105-13.
141. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* octubre de 2012;51(10):1003-1019.e20.

142. Wang M, Hu Z, Liu L, Li H, Qian Q, Niu H. Disrupted functional brain connectivity networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from resting-state functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*. enero de 2020;7(1):015012.
143. Albaugh MD, Orr C, Chaarani B, Althoff RR, Allgaier N, D'Alberto N, et al. Inattention and Reaction Time Variability Are Linked to Ventromedial Prefrontal Volume in Adolescents. *Biol Psychiatry*. noviembre de 2017;82(9):660-8.
144. Adisetiyo V, Jensen JH, Tabesh A, Deardorff RL, Fieremans E, Di Martino A, et al. Multimodal MR Imaging of Brain Iron in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Noninvasive Biomarker That Responds to Psychostimulant Treatment? *Radiology*. agosto de 2014;272(2):524-32.
145. Chen C, Lidstone D, Crocetti D, Mostofsky SH, Nebel MB. Increased interhemispheric somatomotor functional connectivity and mirror overflow in ADHD. *NeuroImage Clin*. 2021;31:102759.
146. Wang LJ, Lin LC, Lee SY, Wu CC, Chou WJ, Hsu CF, et al. l-Cystine is associated with the dysconnectivity of the default-mode network and salience network in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. marzo de 2021;125:105105.
147. Tremblay LK, Hammill C, Ameis SH, Bhaijiwala M, Mabbott DJ, Anagnostou E, et al. Tracking Inhibitory Control in Youth With ADHD: A Multi-Modal Neuroimaging Approach. *Front Psychiatry*. 19 de noviembre de 2020;11:00831.
148. Qureshi MNI, Lee B. Classification of ADHD subgroup with recursive feature elimination for structural brain MRI. En: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) [Internet]. Orlando, FL, USA: IEEE; 2016 [citado 3 de mayo de 2023]. p. 5929-32. Disponible en: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7592078/>
149. Albaugh MD, Orr C, Chaarani B, Althoff RR, Allgaier N, D'Alberto N, et al. Inattention and Reaction Time Variability Are Linked to Ventromedial Prefrontal Volume in Adolescents. *Biol Psychiatry*. noviembre de 2017;82(9):660-8.

150. Yasumura A, Omori M, Fukuda A, Takahashi J, Yasumura Y, Nakagawa E, et al. Age-related differences in frontal lobe function in children with ADHD. *Brain Dev.* agosto de 2019;41(7):577-86.
151. Hu Z, Liu L, Wang M, Jia G, Li H, Si F, et al. Disrupted signal variability of spontaneous neural activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biomed Opt Express.* 1 de mayo de 2021;12(5):3037-49.
152. Grazioli S, Crippa A, Mauri M, Piazza C, Bacchetta A, Salandi A, et al. Association Between Fatty Acids Profile and Cerebral Blood Flow: An Exploratory fNIRS Study on Children with and without ADHD. *Nutrients.* 10 de octubre de 2019;11(10):2414.
153. Nagashima M, Monden Y, Dan I, Dan H, Tsuzuki D, Mizutani T, et al. Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: a fNIRS study. *NeuroImage Clin.* 2014;6:192-201.
154. Monden Y, Dan I, Nagashima M, Dan H, Uga M, Ikeda T, et al. Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS. *NeuroImage Clin.* 2015;9:1-12.
155. Nobukawa S, Shirama A, Takahashi T, Takeda T, Ohta H, Kikuchi M, et al. Identification of attention-deficit hyperactivity disorder based on the complexity and symmetricity of pupil diameter. *Sci Rep.* 19 de abril de 2021;11(1):8439.
156. Panagiotidi M, Overton P, Stafford T. Increased microsaccade rate in individuals with ADHD traits. *J Eye Mov Res [Internet].* 4 de marzo de 2017 [citado 3 de mayo de 2023];10(1). Disponible en: <https://bop.unibe.ch/JEMR/article/view/2963>
157. Alexander DM, Hermens DF, Keage HAD, Clark CR, Williams LM, Kohn MR, et al. Event-related wave activity in the EEG provides new marker of ADHD. *Clin Neurophysiol.* enero de 2008;119(1):163-79.
158. Ellis AJ, Kinzel C, Salgari GC, Loo SK. Frontal alpha asymmetry predicts inhibitory processing in youth with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychologia.* julio de 2017;102:45-51.

159. McLoughlin G, Palmer JA, Rijdsdijk F, Makeig S. Genetic Overlap between Evoked Frontocentral Theta-Band Phase Variability, Reaction Time Variability, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in a Twin Study. *Biol Psychiatry*. febrero de 2014;75(3):238-47.
160. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. octubre de 2006;23(5):440-55.
161. Wiegand I, Hennig-Fast K, Kilian B, Müller HJ, Töllner T, Möller HJ, et al. EEG correlates of visual short-term memory as neuro-cognitive endophenotypes of ADHD. *Neuropsychologia*. mayo de 2016;85:91-9.
162. Dini Hossein, Farnaz.Ghassemi, Sendi MohammadSE. Investigation of Brain Functional Networks in Children Suffering from Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Topogr*. noviembre de 2020;33(6):733-50.
163. Wang XH, Jiao Y, Li L. Diagnostic model for attention-deficit hyperactivity disorder based on interregional morphological connectivity. *Neurosci Lett*. octubre de 2018;685:30-4.
164. Das W, Khanna S. A Robust Machine Learning Based Framework for the Automated Detection of ADHD Using Pupillometric Biomarkers and Time Series Analysis. *Sci Rep*. 12 de agosto de 2021;11(1):16370.
165. Wainstein G, Rojas-Líbano D, Crossley NA, Carrasco X, Aboitiz F, Ossandón T. Pupil Size Tracks Attentional Performance In Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Sci Rep*. 15 de agosto de 2017;7(1):8228.
166. Coghill D, Banaschewski T, Cortese S, Asherson P, Brandeis D, Buitelaar J, et al. The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 22 de octubre de 2021;1-25.
167. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 6 de agosto de 2015;1(1):15020.
168. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet Lond Engl*. 8 de febrero de 2020;395(10222):450-62.

169. Mucci F, Carpita B, Pagni G, Vecchia AD, Bjedov S, Pozza A, et al. Lifetime evolution of ADHD treatment. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. julio de 2021;128(7):1085-98.
170. Lu Y, Sjölander A, Cederlöf M, D'Onofrio BM, Almqvist C, Larsson H, et al. Association Between Medication Use and Performance on Higher Education Entrance Tests in Individuals With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 1 de agosto de 2017;74(8):815-22.
171. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, Sjölander A, Serlachius E, Fazel S, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med*. 22 de noviembre de 2012;367(21):2006-14.
172. Jangmo A, Stålhandske A, Chang Z, Chen Q, Almqvist C, Feldman I, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, School Performance, and Effect of Medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. abril de 2019;58(4):423-32.
173. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet Lond Engl*. 30 de mayo de 2015;385(9983):2190-6.
174. Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry*. agosto de 2015;2(8):702-9.
175. Valls-Llagostera C, Vidal R, Abad A, Corrales M, Richarte V, Casas M, et al. [Cognitive-behavioural guidance interventions in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder]. *Rev Neurol*. 25 de febrero de 2015;60 Suppl 1:S115-120.
176. Nøvik TS, Haugan ALJ, Lydersen S, Thomsen PH, Young S, Sund AM. Cognitive-behavioural group therapy for adolescents with ADHD: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 25 de marzo de 2020;10(3):e032839.

177. Knouse LE, Teller J, Brooks MA. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for adult ADHD. *J Consult Clin Psychol.* julio de 2017;85(7):737-50.
178. Haugan ALJ, Sund AM, Young S, Thomsen PH, Lydersen S, Nøvik TS. Cognitive behavioural group therapy as addition to psychoeducation and pharmacological treatment for adolescents with ADHD symptoms and related impairments: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2 de junio de 2022;22(1):375.
179. Bor W, Sanders MR, Markie-Dadds C. The effects of the Triple P-Positive Parenting Program on preschool children with co-occurring disruptive behavior and attentional/hyperactive difficulties. *J Abnorm Child Psychol.* diciembre de 2002;30(6):571-87.
180. Aghebati A, Gharraee B, Hakim Shoshtari M, Gohari MR. Triple p-positive parenting program for mothers of ADHD children. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2014;8(1):59-65.
181. Jones K, Daley D, Hutchings J, Bywater T, Eames C. Efficacy of the Incredible Years Programme as an early intervention for children with conduct problems and ADHD: long-term follow-up. *Child Care Health Dev.* mayo de 2008;34(3):380-90.
182. Overbeek G, van Aar J, de Castro BO, Matthys W, Weeland J, Chhangur RR, et al. Longer-Term Outcomes of the Incredible Years Parenting Intervention. *Prev Sci Off J Soc Prev Res.* mayo de 2021;22(4):419-31.
183. Trillingsgaard T, Trillingsgaard A, Webster-Stratton C. Assessing the effectiveness of the «Incredible Years<sup>®</sup>» parent training» to parents of young children with ADHD symptoms - a preliminary report. *Scand J Psychol.* diciembre de 2014;55(6):538-45.
184. Rimstad ML, Lambek R, Zacher Christiansen H, Hougaard E. Short- and Long-Term Effects of Parent Training for Preschool Children With or at Risk of ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atten Disord.* marzo de 2019;23(5):423-34.
185. Scionti N, Cavallero M, Zogmaister C, Marzocchi GM. Is Cognitive Training Effective for Improving Executive Functions in Preschoolers? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol.* 2019;10:2812.

186. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 25 de noviembre de 2015 [citado 6 de mayo de 2023];2016(11). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009885.pub2>
187. Coughlin CG, Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Bloch MH. Meta-Analysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. octubre de 2015;25(8):611-7.
188. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. febrero de 2015;60(2):42-51.
189. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridaio M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180355.
190. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. septiembre de 2018;5(9):727-38.
191. Chaplin S. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. *Prog Neurol Psychiatry*. julio de 2018;22(3):27-9.
192. Chaplin - 2018 - Attention deficit hyperactivity disorder diagnosi.pdf [Internet]. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>

193. tdah\_synthese.pdf [Internet]. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah_synthese.pdf)
194. Gorman DA, Gardner DM, Murphy AL, Feldman M, Bélanger SA, Steele MM, et al. Canadian guidelines on pharmacotherapy for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, or conduct disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. febrero de 2015;60(2):62-76.
195. Groom MJ, Cortese S. Current Pharmacological Treatments for ADHD. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;57:19-50.
196. Leslie LK, Rodday AM, Saunders TS, Cohen JT, Wong JB, Parsons SK. Cardiac screening prior to stimulant treatment of ADHD: a survey of US-based pediatricians. *Pediatrics*. febrero de 2012;129(2):222-30.
197. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1 de diciembre de 1999;56(12):1073.
198. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, Sibley MH, Hechtman LT, Hinshaw SP, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. junio de 2017;58(6):663-78.
199. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. abril de 2010;19(4):353-64.
200. Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. octubre de 2018;27(10):1335-45.
201. Rohde LA. La Federación Mundial de TDAH Guía.
202. Asociación Española de Psiquiatría del Niño y Adolescente. Manual de Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia.

203. Boellner SW, Stark JG, Krishnan S, Zhang Y. Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a single-dose, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther.* febrero de 2010;32(2):252-64.
204. Cortese S, Adamo N, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Bhatti S, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 10 de enero de 2017;7(1):e013967.
205. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 24 de junio de 2010;6:317-27.
206. Hutson PH, Pennick M, Secker R. Preclinical pharmacokinetics, pharmacology and toxicology of lisdexamfetamine: a novel d-amphetamine pro-drug. *Neuropharmacology.* diciembre de 2014;87:41-50.
207. Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy. *Clin Drug Investig.* mayo de 2016;36(5):341-56.
208. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol Ther.* febrero de 2022;230:107940.
209. Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* septiembre de 2007;46(9):1119-27.
210. Hammerness P, McCarthy K, Mancuso E, Gendron C, Geller D. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:215-26.

211. Montoya A, Hervas A, Cardo E, Artigas J, Mardomingo MJ, Alda JA, et al. Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naïve children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin.* noviembre de 2009;25(11):2745-54.
212. Newcorn JH, Krone B, Dittmann RW. Nonstimulant Treatments for ADHD. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* julio de 2022;31(3):417-35.
213. Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* diciembre de 2014;24(12):1861-72.
214. Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. *Clin Drug Investig.* enero de 2016;36(1):1-25.
215. Huss M, Sikirica V, Hervas A, Newcorn JH, Harpin V, Robertson B. Guanfacine extended release for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy following prior methylphenidate treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;112:1085-101.
216. Winsberg B, Barbato M. Pemoline in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* diciembre de 1997;36(12):1649-50.
217. Greydanus DE, Sloane MA, Rappley MD. Psychopharmacology of ADHD in adolescents. *Adolesc Med Phila Pa.* octubre de 2002;13(3):599-624.
218. Marotta PJ, Roberts EA. Pemoline hepatotoxicity in children. *J Pediatr.* mayo de 1998;132(5):894-7.
219. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* octubre de 1996;35(10):1314-21.
220. Biederman J, Pliszka SR. Modafinil improves symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder across subtypes in children and adolescents. *J Pediatr.* marzo de 2008;152(3):394-9.

221. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Kratochvil CJ, Boellner SW, Earl CQ, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics*. diciembre de 2005;116(6):e777-784.
222. Lamb YN. Viloxazine: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs*. julio de 2021;23(4):403-9.
223. Awh E, Armstrong KM, Moore T. Visual and oculomotor selection: links, causes and implications for spatial attention. *Trends Cogn Sci*. marzo de 2006;10(3):124-30.
224. Chelazzi L, Della Libera C, Sani I, Santandrea E. Neural basis of visual selective attention: Visual selective attention. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. julio de 2011;2(4):392-407.
225. Bisley JW. The neural basis of visual attention. *J Physiol*. 1 de enero de 2011;589(1):49-57.
226. Posner MI. Orienting of attention. *QJ Exp Psychol*. febrero de 1980;32(1):3-25.
227. Hafed ZM, Clark JJ. Microsaccades as an overt measure of covert attention shifts. *Vision Res*. octubre de 2002;42(22):2533-45.
228. Solé Puig M. Difference in visual processing assessed by eye vergence movements - PubMed [Internet]. [citado 13 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069140/>
229. García Sevilla J. *Psicología de la atención*. 1a. ed., 1a. reimp. Madrid: Síntesis; 2007.
230. Mazer JA. Spatial attention, feature-based attention, and saccades: three sides of one coin? *Biol Psychiatry*. 15 de junio de 2011;69(12):1147-52.
231. Treisman AM, Gelade G. A feature-integration theory of attention. *Cognit Psychol*. enero de 1980;12(1):97-136.
232. Posner MI, Cohen Y, Rafal RD. Neural systems control of spatial orienting. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 25 de junio de 1982;298(1089):187-98.
233. Posner MI, Snyder CR, Davidson BJ. Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol*. junio de 1980;109(2):160-74.

234. Posner MI, Driver J. The neurobiology of selective attention. *Curr Opin Neurobiol.* abril de 1992;2(2):165-9.
235. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990;13:25-42.
236. Bucci MP, Stordeur C, Septier M, Acquaviva E, Peyre H, Delorme R. Oculomotor Abnormalities in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Are Improved by Methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* abril de 2017;27(3):274-80.
237. Chamorro Y, Ramírez-Dueñas M de L, Matute E. Anticipatory oculomotor responses in parents of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet.* junio de 2020;30(3):65-72.
238. Chen HL, Gao JX, Chen YN, Xie JF, Xie YP, Spruyt K, et al. Rapid Eye Movement Sleep during Early Life: A Comprehensive Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 12 de octubre de 2022;19(20):13101.
239. Falck-Ytter T, Pettersson E, Bölte S, D'Onofrio B, Lichtenstein P, Kennedy DP. Difficulties maintaining prolonged fixation and attention-deficit/hyperactivity symptoms share genetic influences in childhood. *Psychiatry Res.* noviembre de 2020;293:113384.
240. Fried M, Tsitsiashvili E, Bonneh YS, Sterkin A, Wygnanski-Jaffe T, Epstein T, et al. ADHD subjects fail to suppress eye blinks and microsaccades while anticipating visual stimuli but recover with medication. *Vision Res.* agosto de 2014;101:62-72.
241. Goto Y, Hatakeyama K, Kitama T, Sato Y, Kanemura H, Aoyagi K, et al. Saccade eye movements as a quantitative measure of frontostriatal network in children with ADHD. *Brain Dev.* mayo de 2010;32(5):347-55.
242. Hanisch C, Radach R, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Oculomotor inhibition in children with and without attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. mayo de 2006;113(5):671-84.
243. Levantini V, Muratori P, Inguaggiato E, Masi G, Milone A, Valente E, et al. EYES Are The Window to the Mind: Eye-Tracking Technology as a Novel Approach to Study Clinical Characteristics of ADHD. *Psychiatry Res.* agosto de 2020;290:113135.

244. Bucci MP, Nassibi N, Gerard CL, Bui-Quoc E, Seassau M. Immaturity of the Oculomotor Saccade and Vergence Interaction in Dyslexic Children: Evidence from a Reading and Visual Search Study. Mendelson JE, editor. PLoS ONE. 16 de marzo de 2012;7(3):e33458.
245. Damyanovich EV, Baziyan BK, Sagalov MV, Kumskova GA. Saccadic movements of the eyes in children with attention deficit and hyperactivity syndrome. Bull Exp Biol Med. noviembre de 2013;156(1):25-8.
246. Grissom EM, Brubaker B, Capdevila OS, Hawley WR, Gozal D. Eye movement during REM sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder. Dev Neuropsychol. 2009;34(5):552-9.
247. Karatekin C. Improving antisaccade performance in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Exp Brain Res. septiembre de 2006;174(2):324-41.
248. Kleberg JL, Frick MA, Brocki KC. Eye-movement indices of arousal predict ADHD and comorbid externalizing symptoms over a 2-year period. Sci Rep. 23 de marzo de 2023;13(1):4767.
249. Solé Puig M, Pérez Zapata L, Aznar-Casanova JA, Supèr H. A Role of Eye Vergence in Covert Attention. Martinez-Conde S, editor. PLoS ONE. 31 de enero de 2013;8(1):e52955.
250. Solé Puig M, Pérez Zapata L, Aznar-Casanova JA, Supèr H. A Role of Eye Vergence in Covert Attention. Martinez-Conde S, editor. PLoS ONE. 31 de enero de 2013;8(1):e52955.
251. C. Keith Conners. Test Review: Conners 3rd Edition Toronto, Ontario, Canada: Multi-Health Systems, 2008. J Psychoeduc Assess. 28(6).
252. Shaffer D. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry. 1 de noviembre de 1983;40(11):1228.
253. Bobes García, Julio. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Barcelona Ars Médica 2003;
254. CPT3, Conners Continuous Performance. Pearson;

255. Cuetos, F., Rodríguez, B., Ruano, E. Arribas, D. PROLEC. TEA EDICIONES; 2012.
256. Solé Puig M, Pérez Zapata L, Puigcerver L, Esperalba Iglesias N, Sanchez Garcia C, Romeo A, et al. Attention-Related Eye Vergence Measured in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *PloS One*. 2015;10(12):e0145281.
257. Marotta A, Pasini A, Menotti E, Pasquini A, Pitzianti MB, Casagrande M. Controlling attention to gaze and arrows in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. mayo de 2017;251:148-54.
258. First M, Carter C, Castellanos F, Dickstein D, Drevets W, Kim KL, et al. Consensus Report of the APA Work Group on Neuroimaging Markers of Psychiatric Disorders RESOURCE DOCUMENT. En 2012 [citado 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Consensus-Report-of-the-APA-Work-Group-on-Markers-First-Carter/ef148720eafd66a66542395882a4ac6d41214802>
259. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. marzo de 2001;69(3):89-95.
260. Barron DS, Baker JT, Budde KS, Bzdok D, Eickhoff SB, Friston KJ, et al. Decision Models and Technology Can Help Psychiatry Develop Biomarkers. *Front Psychiatry*. 9 de septiembre de 2021;12:706655.
261. Daston L; Galiston P. The image of objectivity. *Representations*. 1992;40:81-128.
262. Sikirica V, Flood E, Dietrich CN, Quintero J, Harpin V, Hodgkins P, et al. Unmet Needs Associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Eight European Countries as Reported by Caregivers and Adolescents: Results from Qualitative Research. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res*. junio de 2015;8(3):269-81.
263. Boland H, DiSalvo M, Fried R, Woodworth KY, Wilens T, Faraone SV, et al. A literature review and meta-analysis on the effects of ADHD medications on functional outcomes. *J Psychiatr Res*. abril de 2020;123:21-30.
264. Bruchmüller K, Margraf J, Schneider S. Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. *J Consult Clin Psychol*. febrero de 2012;80(1):128-38.

265. Jiménez EC, Avella-García C, Kustow J, Cubbin S, Corrales M, Richarte V, et al. Eye Vergence Responses During an Attention Task in Adults With ADHD and Clinical Controls. *J Atten Disord.* julio de 2021;25(9):1302-10.
266. Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, Davis K, Quintero J, Fridman M, et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *Eur J Pediatr.* julio de 2013;172(7):895-906.
267. Muñoz DP, Armstrong IT, Hampton KA, Moore KD. Altered control of visual fixation and saccadic eye movements in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neurophysiol.* julio de 2003;90(1):503-14.
268. Sherigar SS, Gamsa AH, Srinivasan K. Oculomotor deficits in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eye.* 24 de octubre de 2022;1-7.
269. Duerden EG, Tannock R, Dockstader C. Altered cortical morphology in sensorimotor processing regions in adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res.* 22 de marzo de 2012;1445:82-91.
270. Rommelse NNJ, Van der Stigchel S, Sergeant JA. A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry. *Brain Cogn.* diciembre de 2008;68(3):391-414.
271. Jiménez EC, Romeo A, Pérez Zapata L, Solé Puig M, Bustos-Valenzuela P, Cañete J, et al. Eye vergence responses in children with and without reading difficulties during a word detection task. *Vision Res.* abril de 2020;169:6-11.
272. Paus T, Babenko V, Radil T. Development of an ability to maintain verbally instructed central gaze fixation studied in 8- to 10-year-old children. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* noviembre de 1990;10(1):53-61.
273. Klein CH, Raschke A, Brandenbusch A. Development of pro- and antisaccades in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and healthy controls. *Psychophysiology.* enero de 2003;40(1):17-28.
274. Rojas-Líbano D, Wainstein G, Carrasco X, Aboitiz F, Crossley N, Ossandón T. A pupil size, eye-tracking and neuropsychological dataset from ADHD children during a cognitive task. *Sci Data.* 11 de abril de 2019;6(1):25.

275. Granet DB, Gomi CF, Ventura R, Miller-Scholte A. The Relationship between Convergence Insufficiency and ADHD. *Strabismus*. enero de 2005;13(4):163-8.
276. Poltavski DV, Biberdorf D, Petros TV. Accommodative response and cortical activity during sustained attention. *Vision Res*. 15 de junio de 2012;63:1-8.
277. Gamlin PD, Yoon K. An area for vergence eye movement in primate frontal cortex. *Nature*. 26 de octubre de 2000;407(6807):1003-7.
278. Bisley JW. The neural basis of visual attention. *J Physiol*. 1 de enero de 2011;589(1):49-57.
279. Mostofsky SH, Lasker AG, Cutting LE, Denckla MB, Zee DS. Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study. *Neurology*. 14 de agosto de 2001;57(3):423-30.
280. Klein C, Jr Fischer B, Fischer B, Hartnegg K. Effects of methylphenidate on saccadic responses in patients with ADHD. *Exp Brain Res*. julio de 2002;145(1):121-5.
281. Overview | QbTest for the assessment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) | Advice | NICE [Internet]. NICE; 2023 [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/mib318>
282. Benoit J, Onyeaka H, Keshavan M, Torous J. Systematic Review of Digital Phenotyping and Machine Learning in Psychosis Spectrum Illnesses. *Harv Rev Psychiatry*. septiembre de 2020;28(5):296-304.



