



**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Fisiología**

**POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE
LATENCIA MEDIA
EN EL
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN
E HIPERACTIVIDAD:**

**TIPOLOGÍA Y PRONÓSTICO DE LA
RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

TESIS DOCTORAL

SILVIA M. MOURENTE DIAZ

Santiago de Compostela, Julio de 2007

Don Jesús Otero Costas, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Fisiología en la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe de Sección de Potenciales Evocados y Monitorización Intraoperatoria del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, y

Doña María Dolores Domínguez Santos, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Titular de Psiquiatría de la Universidad de Santiago de Compostela.

CERTIFICAMOS:

Que la presente Tesis Doctoral aborda un aspecto importante en el diagnóstico del niño enfermo, utiliza un enfoque original y novedoso, ha sido realizada con el rigor metodológico pertinente y exigible, y las conclusiones que de él se derivan suponen un avance significativo en el manejo diagnóstico y en el pronóstico de niños afectados por el trastorno objeto del estudio.

Que la licenciada y graduada en Medicina, Doña Silvia M. Mourente Díaz, ha realizado la presente Tesis Doctoral bajo nuestra dirección y consideramos que su trabajo está en condiciones de ser presentado a juicio del Tribunal, para obtener el grado de Doctora en Medicina.

A Julio de 2007.

Fdo. D. Jesús Otero Costas
Codirector

Dña. María Dolores Domínguez Santos
Codirectora

Silvia M. Mourente Díaz
Doctoranda

*Dedico este trabajo a la memoria de mi padrino y abuelo D. Manuel Díaz,
de quien he heredado mi afán de superación personal.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero dejar constancia de mi profundo agradecimiento:

A D. Jesús Otero Costas, codirector de esta Tesis, por darme la oportunidad de iniciar este trabajo y poner a mi disposición los medios necesarios para su realización.

A Dña. Maria Dolores Domínguez Santos, codirectora de esta Tesis, por la gran aportación que su experiencia clínica ha supuesto a este trabajo.

A Dña. Conchita Morla Bóveda, por su inmejorable labor en la técnica y por su disponibilidad generosa y sincera.

A mis padres y a mi hermano, sin los cuales nada de esto sería posible. Vuestro apoyo y cariño incondicionales han hecho a la persona que soy.

A Fran por lo que yo siempre he entendido por entrega completa y generosidad absoluta. Gracias por cumplir mis sueños.

A D. Francisco Gude Sanpedro por su ayuda eficaz y desinteresada en el tratamiento estadístico.

Al Dr. Manuel Peleteiro Fernández y a la Dra. Dolores Escribano Rey por ser mis referentes profesionales y mis consejeros. A ellos les debo gran parte de mi evolución profesional y personal de todos estos años.

A Federico Martín Torres por ofrecerme sus conocimientos siempre de una manera desprendida.

A la familia Contreras Martín por su apoyo sincero y por su cariño.

A mis amigos por su ánimo.

El cerebro es la fuente de nuestros placeres, alegrías, risas y diversión, así como también de nuestras penas, dolor, aflicción y lágrimas. Es sobre todo el órgano que utilizamos para pensar y aprender, para ver y oír, para distinguir lo feo de lo bonito, lo malo de lo bueno y lo agradable de lo desagradable. El cerebro es también el origen de la locura y del delirio, de los miedos y terrores que nos asaltan tanto de noche como de día, del insomnio, de las equivocaciones inoportunas y del los pensamientos que desaparecen, de las ansiedades sin motivo, de los olvidos y de las excentricidades.

Hipócrates, 400 A.C.

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
Agradecimientos	ix
ÍNDICES	xi
Índice de Contenidos	xi
Índice de Tablas.....	xv
Índice de Figuras	xvii
Índice de Abreviaturas	xix
1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN DEL TEMA	7
2.1. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD	9
2.1.1. Historia del concepto	9
2.1.2. Epidemiología	14
2.1.3. Fisiopatología.....	20
2.1.3.1. Neuroimagen.....	25
2.1.3.2. Neuroquímica.....	28
2.1.3.3. Genética molecular	29
2.1.4. Manifestaciones clínicas y proceso diagnóstico	33
2.1.4.1. Criterios clínicos diagnósticos.....	33
2.1.4.2. Diagnóstico	36
2.1.4.3. Comorbilidad	39
2.1.4.4. Diagnóstico diferencial	45
2.1.4.5. Curso y pronóstico. El TDAH en el adulto.....	46

2.1.5. Tratamiento.....	50
2.1.5.1. Tratamiento farmacológico estimulante	53
2.1.5.2. Tratamiento farmacológico no estimulante	53
2.1.5.3. Tratamiento psicológico	61
2.2. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS	63
2.2.1. Concepto	63
2.2.2. Historia	63
2.2.3. Clasificación de las respuestas.....	64
2.2.4. Vía auditiva	65
2.2.4.1. Primera neurona.....	66
2.2.4.2. Segunda neurona	67
2.2.4.3. Tercera neurona	69
2.2.4.4. Corteza cerebral auditiva.....	69
2.2.5. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral.....	71
2.2.6. Potenciales evocados auditivos de latencia media.....	73
3. INVESTIGACIÓN APLICADA.....	77
3.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	79
3.1.1. Tema seleccionado	79
3.1.2. Centro, departamento y directores.....	80
3.2. HIPÓTESIS.....	83
3.3. OBJETIVOS	84
3.4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	85
3.4.1. Fases de estudio.....	85
3.4.1.1. Fase sin tratamiento.....	86
3.4.1.1.1. Diseño de estudio.....	86
3.4.1.1.2. Pacientes.....	86
3.4.1.1.3. Controles	88

3.4.1.1.4. Metodología de los registros	88
3.4.1.1.5. Mediciones	90
3.4.1.1.6. Análisis estadístico	94
3.4.1.2. Fase con tratamiento.....	96
3.4.1.2.1. Pacientes.....	96
3.4.1.2.2. Diseño del estudio	96
3.4.1.2.3. Metodología de los registros	97
3.4.1.2.4. Mediciones y resultados evolutivos	98
3.4.1.2.5. Análisis estadístico	99
3.4.1.3. Equipo de registro	100
3.5. RESULTADOS	101
3.5.1. Fase sin tratamiento.....	101
3.5.1.1. Clasificación	103
3.5.2. Fase con tratamiento	113
3.6. DISCUSION	117
3.6.1. Logística y metodología del estudio.....	117
3.6.2. Utilidad de los PEALM en el diagnóstico del TDAH	119
3.6.2.1. Utilidad teórica.....	119
3.6.2.2. Antecedentes del uso de los PEALM en el estudio del TDAH ...	120
3.6.2.3. Registros con PEALM característicos del TDAH	122
3.6.2.4. Parámetro cuantitativo para la detección de los patrones neurofisiológicos más característicos.....	123
3.6.3. Utilidad de los PEALM como instrumento de valor pronóstico de la respuesta al tratamiento con psicoestimulantes.....	125
3.6.4. Elaboración de una teoría orgánica	127
3.6.4.1. Asimetría de vía	129
3.6.4.2. Asimetría de hemisferio y otras asimetrías	131
3.6.4.3. No diferenciación vigilia-sueño.....	134

3.7. CONCLUSIONES	137
4. BIBLIOGRAFIA.....	143
4.1. BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN DE APARICIÓN EN EL TEXTO.....	145
4.2. BIBLIOGRAFIA POR ORDEN ALFABÉTICO	175
5. ANEXO	205

Tabla 1.	Características del “Trastorno de disfunción cerebral mínima” descrito por <i>Clements y Peters</i> en 1962	12
Tabla 2.	Criterios diagnósticos del TDAH según el DSM-IV	35
Tabla 3.	Cuestionario Conners para profesores para la valoración de niño con sospecha de TDAH.....	207
Tabla 4.	Cuestionario Conners para padres para la valoración de niño con sospecha de TDAH.....	208
Tabla 5.	Cuestionarios específicos para diagnóstico de TDAH: capacidad para detectar TDAH frente a controles normales	38
Tabla 6.	Resumen de prevalencias en algunas alteraciones comórbidas seleccionadas en niños con TDAH.....	39
Tabla 7.	Diagnóstico diferencial del TDAH	46
Tabla 8.	Fármacos utilizados y aceptados en el tratamiento del TDAH.....	53
Tabla 9.	Criterios de inclusión y exclusión de los casos en nuestro estudio	87
Tabla 10.	Criterios de inclusión de los controles en nuestro estudio	88
Tabla 11.	Valores normales de latencias de los principales componentes e interpicos en los PEATC según la edad	92
Tabla 12.	Valores normales de amplitudes en los PEATC de <i>Chiappa et al</i> , modificada de <i>Chiappa et al. (1979)</i>	92
Tabla 13.	Valores globales de cada uno de los componentes en vigilia en el grupo con TDAH y el grupo control	102

Tabla 14.	Diferencia de amplitud de los principales componentes de los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación del oído contralateral en los diferentes patrones del grupo con TDAH y grupo control.....	109
Tabla 15.	Diferencia de latencia de los principales componentes en los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación monoaural y las latencias de los principales componentes de los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación del oído contralateral en los diferentes tipos de registros del grupo con TDAH y en el grupo control	111
Tabla 16.	Diferencia de amplitud de los principales componentes en los registros ipsi y contralateral de un hemisferio con las respuestas ipsi y contralateral del hemisferio contrario en vigilia (DAPaV2 y DAPbV2) y en sueño (DAPaS2). Valor absoluto de la diferencia entre amplitudes ipsilaterales y contralaterales en respuesta a la estimulación de uno u otro oído en vigilia (DAPaV3 y DAPbV3) y en sueño (DAPaS3).....	112
Tabla 17.	Respuesta clínica al tratamiento psicoestimulante en los diferentes patrones neurofisiológicos	113
Tabla 18.	Diferencia en el parámetro DAPaV entre pacientes sin tratamiento (NT) y pacientes con tratamiento (CT) en los diferentes patrones neurofisiológicos	116

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Publicaciones originales anuales sobre TDAH recogidas en Pubmed® (National Library of Medicine) en los últimos 15 años.....	4
Figura 2.	Modelo neuroquímico del TDAH propuesto por <i>Medford and Potter</i>	21
Figura 3.	Corte sagital del cerebro que ilustra el modelo neuroquímico de <i>Pliszka et al.</i>	22
Figura 4.	Modelo neuroanatómico y funcional de <i>Amsten et al.</i>	24
Figura 5.	Diagnóstico y evaluación del niño con TDAH. Algoritmo clínico	44
Figura 6.	Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del niño con TDAH en edad escolar	51
Figura 7.	Estructura química del metilfenidato	57
Figura 8.	Potenciales evocados de latencia corta, media y larga y sus generadores neurales.....	65
Figura 9.	Representación esquemática de la vía auditiva.....	70
Figura 10.	Representación esquemática y registro real de PEALM con sus principales componentes.....	73
Figura 11.	PEALM: trazados superiores en sueño e inferiores en vigilia	74
Figura 12.	PEATC normales de un paciente incluido en nuestro estudio	91
Figura 13.	Registros normales de PEALM en vigilia (A) y en sueño (B). Morfología del registro y componentes principales	94
Figura 14.	Paciente en el momento de la realización de PEATC en sueño con equipo Viking Nikolet IV.....	97
Figura 15.	Registro de uno de los pacientes estudiados que mostró <i>asimetría de vía</i>	104
Figura 16.	Registro de uno de los pacientes estudiados que mostró <i>no diferenciación vigilia-sueño</i>	105

Figura 17. Registro de uno de los pacientes estudiados que mostró <i>asimetría de hemisferio</i>	106
Figura 18. Registro de uno de los pacientes estudiados que muestra <i>asimetría contralateral</i>	107
Figura 19. Registro de uno de los pacientes estudiados que muestra <i>asimetría ipsilateral</i>	108
Figura 20. Diferencia de amplitud del componente Pa en los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación por el oído contralateral en vigilia en los diferentes tipos de registro del grupo de pacientes con TDAH y grupo control	110
Figura 21. Diferencia de amplitud del componente Pa en los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación del oído contralateral en vigilia (DAPaV) sin tratamiento (en rojo) y con tratamiento (en verde) en los diferentes tipos de registro en pacientes con TDAH.....	115
Figura 22. Funcionamiento y generadores neurales de la vía auditiva en la normalidad. Representación esquemática de los PEALM	129
Figura 23. Teoría orgánica: mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TDAH y patrón neurofisiológico <i>asimetría de vía</i>	131
Figura 24. Teoría orgánica: mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TDAH y patrón neurofisiológico <i>asimetría de hemisferio</i>	132
Figura 25. Teoría orgánica: mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TDAH y patrón neurofisiológico <i>asimetría contralateral</i>	133
Figura 26. Teoría orgánica: mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TDAH y patrón neurofisiológico <i>no diferenciación vigilia-sueño</i>	136

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADT	Antidepresivos tricíclicos
dB	Decibelios
CIE	Clasificación internacional de los trastornos mentales
CPF	Córtex prefrontal
CYP2D6	Citocromo P-450 2D6
DSM-IV	Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales
DSM-IV-R	Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales versión revisada
ECoG	Electrococleografía
FDA	Food and drug administration
GOT	Aspartatoaminotransferasa
GPT	Alaninoaminotransferasa
HVA	Ácido homovalínico
Hz	Herzios
IMAO	Inhibidores de la recaptación de la monoaminoxidasa
LCR	Líquido ceforraquídeo
LC	Núcleo locus coeruleus
MEG	Magnetoencefalografía
MHPG	3-metoxi-4-hidroxifenilglicol
ms	Milisegundos
MTA	Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with Attention deficit/Hyperactivity disorder
NCS-R	National Comorbidity Survey Replication
NMDA	N-metil-d-aspartato

NIMH	National Institute of Mental Health
OD	Oído derecho
OI	Oído izquierdo
PEALM	Potenciales evocados auditivos de latencia media
PEALL	Potenciales evocados auditivos de latencia larga
PEATC	Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral
PET	Tomografía de emisión de positrones
RM	Resonancia magnética
RMf	Resonancia magnética funcional
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
SRAA	Sistema reticular activador ascendente
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TC	Tomografía computerizada
μV	Microvoltios

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) está aceptado, en la actualidad, como el más común de los trastornos del neurodesarrollo en la infancia.^{1,2} Estando entre los trastornos más prevalentes que afectan de manera crónica a la salud del niño en edad escolar,¹ supone un problema cuyo interés científico y social se fundamenta en tres pilares esenciales: en primer lugar por tener un elevado índice de prevalencia, en segundo lugar, por las repercusiones que acarrea a largo plazo en el ajuste social y personal ya que persiste en tasas significativas en la adolescencia y en la vida adulta y, por último, por constituir una fuente creciente de gasto sanitario.

Pese a este creciente interés, unido al importante número de publicaciones y de líneas de investigación abiertas en los últimos años sobre el tema, no existe hasta la fecha una prueba diagnóstica demostradamente eficaz, con impacto significativo en términos de posible identificación del trastorno en cuanto a su origen fisiopatológico, evolución pronóstica e impacto económico.

En la actualidad, el diagnóstico del TDAH es clínico.³ Este se basa en el cumplimiento de unos criterios que intentan abarcar el conjunto de un síndrome, en muchas ocasiones, lo suficientemente complejo como para que estas armas diagnósticas resulten insuficientes.

Mientras no se demuestre la eficacia de nuevas opciones diagnósticas los facultativos tratan de optimizar la aplicación de recursos actualmente disponibles para realizar un diagnóstico diferencial lo más completo posible y evitar el uso indiscriminado de pruebas diagnósticas innecesarias.

Este contexto hace recomendable la búsqueda de nuevas opciones diagnósticas, capaces de complementar el protocolo diagnóstico actual y

diferenciar entre subtipos con diferentes características dentro de este gran concepto que es el TDAH. Esta necesidad está avalada por el interés científico que este tema suscita y que se refleja en el número creciente de estudios originales publicados sobre la materia (figura 1).

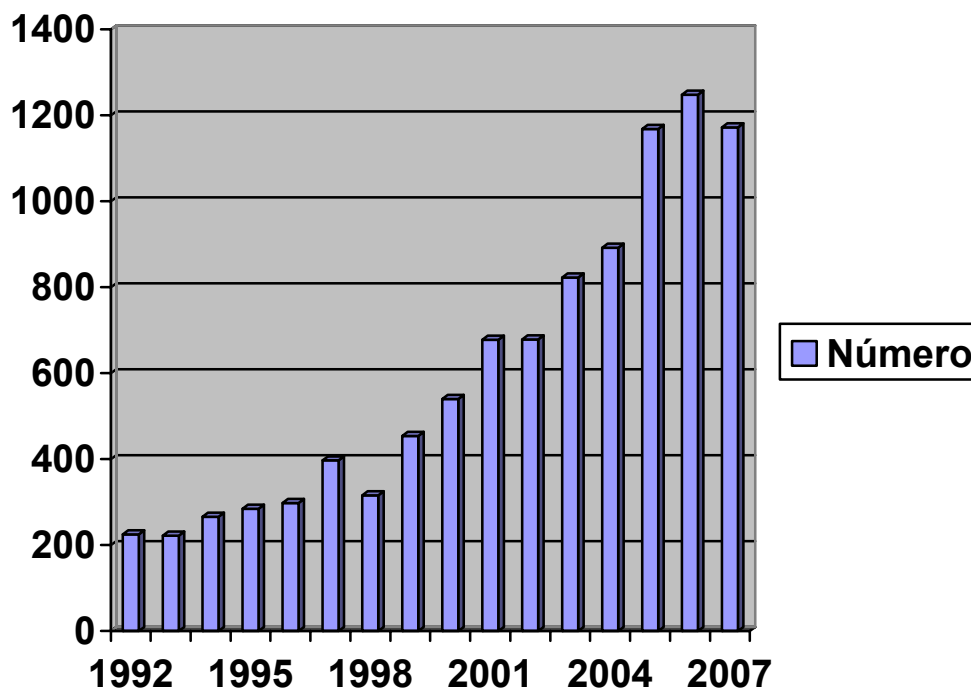


Figura 1: Publicaciones originales anuales sobre TDAH recogidas en Pubmed® (National Library of Medicine) en los últimos 15 años (desde Julio de 1992 hasta Julio del 2007). Datos obtenidos aplicando estrategia de búsqueda estándar con los términos “Attention Deficit and Hyperactivity Disorder”. Percíbese un significativo y progresivo aumento en el número de publicaciones a lo largo de los años.

El presente trabajo propone la valoración de una nueva prueba diagnóstica en el manejo de los niños con TDAH. Los potenciales evocados auditivos de latencia media (PEALM) no han sido utilizados con anterioridad con este fin ya que apenas ha habido acercamientos en la literatura actual, siempre con resultados

inespecíficos y nunca acompañados de una explicación fisiopatológica ni de una fundada aportación a la práctica clínica.^{4,5}

Para ello, revisaremos el cuerpo de conocimiento actual sobre, en primer lugar, la etiología, fisiopatología y tratamiento existentes en la actualidad en el TDAH. En segundo lugar, sobre los PEALM, sus características y los estudios recientes realizados en pacientes con TDAH. Por último, presentaremos datos originales acerca de las posibilidades de los PEALM en la exploración del TDAH y sus posibles aplicaciones en el diagnóstico y pronóstico de esta entidad patológica.

2. REVISIÓN DEL TEMA

2. REVISIÓN DEL TEMA

2.1. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

2.1.1. HISTORIA DEL CONCEPTO

La primera descripción recogida en la literatura la realizó *Heinrich Hoffman*, fundador del primer hospital mental de Frankfurt (Alemania), que en 1846 describió los síntomas típicos del TDAH.⁶ Esta descripción apareció en un libro infantil titulado "*Struwwelpeter*", una historia ilustrada a color donde "*Zappel-Philipp*" ("El inquieto Philip") "era un niño que no podía permanecer sentado en la mesa, no mantenía la atención en la tarea que se le pide realizar, como por ejemplo cenar, no escuchaba lo que le decían, se movía y se retorció en su asiento continuamente". Es posible que Hoffman describiera los síntomas del TDAH a partir de su experiencia psiquiátrica con niños, conformando así el primer documento que contiene muchos de los criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos Mentales para el TDAH.⁶

Las primeras descripciones científicas aparecen hacia la segunda mitad del siglo XIX con Bourneville, en 1897, hablando del "niño inestable".⁷

El profesor de pediatría del King's College Hospital de Londres *Sir George Frederic Still*, fue quien describió sistemáticamente las características del síndrome en 1902 en la revista *Lancet* y su descripción clínica, sirvió como punto de partida teórico y psicopatológico para lo que más tarde se denominó "disfunción cerebral

mínima". En este artículo el autor describió un grupo de 20 niños con conducta desafiante, actitud hostil, agresivos en diferentes grados y rango de atención relativamente corto. *Still* consideraba que el cuadro clínico podía relacionarse con factores causales, tanto genéticos como ambientales y lo calificó como un problema médico y moral, atribuyéndose esto a una posible lesión cerebral.⁸

A partir de *Still* el concepto empieza a sufrir sucesivas modificaciones en la terminología pero el cuadro clínico continúa siendo muy similar al que él describió en 1902.

Diferentes autores describen grupos de síntomas en pacientes que habían sufrido algún tipo de daño cerebral que resultan similares a los del cuadro descrito por *Still* con anterioridad, lo que determinó la dualidad hiperactividad-alteración neurológica.

Algunos de los autores que contribuyeron a perpetuar esta dualidad son:

- *Tredgold* (1908): hiperactividad en deficientes mentales.⁹
- *Hohman* (1922): hiperactividad en encefalitis viral.¹⁰
- *Strecker y Ebaugh* (1925): hiperactividad en traumatismos cerebrales (consecuencia de traumatismos craneoencefálicos, accidentes prenatales o perinatales).¹¹
- *Kahn y Cohen* (1934): Síndrome de impulsividad orgánica.¹²
- *Bender* (1942): Síndrome postencefalítico y reacción psicopática con hipercinesia. Se introduce por primera vez el concepto de hipercinesia.¹³
- *Strauss* (1947): lesión cerebral mínima o Síndrome de Strauss. Fue el concepto dominante hasta los años 60 y surge de la correlación entre la conducta de los niños que tenían retraso mental secundario a lesión cerebral con niños que padecían los síntomas de

hiperactividad. Se ratifica de nuevo la teoría de la etiología orgánica del trastorno.¹⁴

- *Gölinitz* (1954): Síndrome hiperkinético o trastorno del impulso hiperkinético.

En los años 60, el concepto de trastorno del comportamiento como consecuencia de un daño cerebral evoluciona a un término más sutil de disfunción cerebral. Así, en 1962, *Clements y Peters* hablan de “disfunción cerebral mínima” dentro de una monografía promovida por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de E.E.U.U. y lo definen como un trastorno de conducta y aprendizaje que experimentan niños con inteligencia normal y aparece asociado a disfunciones del sistema nervioso central.¹⁵

Características del “Trastorno de disfunción cerebral mínima”*(Clements y Peters, 1962)*

1. Hiperactividad.
2. Alteraciones perceptivo-motoras.
3. Inestabilidad emocional.
4. Deficiencias de atención.
5. Deficiencias en la coordinación.
6. Impulsividad.
7. Trastornos en la audición.
8. Trastornos del habla.
9. Deficiencias de memoria y de pensamiento.
10. Signos neurológicos menores y/o irregularidades en el electroencefalograma.
11. Deficiencias del aprendizaje (lectura, escritura, matemáticas).

Tabla 1. Características del “Trastorno de disfunción cerebral mínima” descrito por Clements y Peters en 1962.¹⁵

Pese a la descripción detallada existente en ese momento, el trastorno no llegó a caracterizarse como un síndrome médico.

En los años 70, *Douglas* argumentó que la deficiencia básica de los niños hiperactivos no era el excesivo grado de actividad, sino su incapacidad para mantener la atención y su impulsividad.¹⁶

Tras estos años, siguieron décadas de continuas modificaciones del concepto de hiperactividad, ya evidenciadas en los dos sistemas de clasificación

internacionales: el "Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales" (DSM) y la "Clasificación internacional de los trastornos mentales" (CIE):

- DSM-II (1968): Reacción hiperkinética de la infancia (destacaba el aspecto motor del trastorno).¹⁷
- CIE-9 (1978): Síndrome hiperkinético.¹⁸
- DSM-III (1980): Trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad.¹⁹
- DSM- III-R (1986): Trastorno de déficit de atención hiperactivo.²⁰
- CIE-10 (1992): Trastornos hiperkinéticos, simple perturbación de la actividad y de la atención.²¹
- DSM-IV (1992): Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.²²
- DSM-IV-TR (2000).³

En el momento actual se ha llegado en ambas (CIE-10 y DSM-IV) a criterios diagnósticos similares. Esto permite un conocimiento más aproximado a la realidad de este trastorno ya que la existencia de distintos criterios lleva a distintos análisis epidemiológicos y resultados en los estudios realizados sobre el tema.

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Las diferentes definiciones de hiperactividad que han surgido a lo largo de la historia del concepto, así como los numerosos procedimientos de evaluación en las distintas épocas han originado notables diferencias en las investigaciones epidemiológicas desarrolladas.

Buitelaar y Egeland realizaron una amplia revisión sobre 29 trabajos relacionados sobre la epidemiología de la enfermedad tomando como punto de partida los estudios epidemiológicos realizados a principios de los años 70 por *Rutter* en la isla de Wight.²³ Los autores afirman que en general los estudios epidemiológicos que revisaron se valen de dos estrategias metodológicas: una psicométrica que utiliza exclusivamente escalas para padres y/o maestros y la otra, fundamentalmente clínica, donde predominan entrevistas semiestructuradas y otras valoraciones realizadas por expertos. Los autores encontraron resultados dispares en las tasas de prevalencia del TDAH con las dos estrategias utilizadas, no solamente en términos generales, si no también entre los distintos subtipos, los dos sexos, la edad y el área, según sea esta urbana o rural. En los estudios basados en escalas de puntuación, se observaron tasas de prevalencia entre 5-13% en el ámbito escolar y entre 8-13% en el hogar, mientras en la hiperactividad general los valores pueden oscilar entre el 0,5% y el 8%. En los estudios basados en entrevistas clínicas, los valores presentaron aún mayores oscilaciones. Aunque lo más recomendable sería utilizar conjuntamente ambas estrategias, el coste asociado ha limitado los estudios, con excepción del trabajo de *Rohde et al.* realizado en el año 2000 con una muestra de 1.013 adolescentes brasileños, en el que detectó una prevalencia de 5,8%.²⁴

Swanson mostró un desglose de prevalencias y su evolución temporal según las definiciones del trastorno en diferentes países. Describió grandes diferencias entre países y según la definición utilizada, encontrando cifras de prevalencia desde el 24% en EEUU hasta del 1% en Reino Unido.²⁵

Cuando se utilizaron definiciones operativas de TDAH (clasificaciones internacionales), las diferencias de las tasas de hiperactividad en los distintos países se redujeron considerablemente.²⁶ *Faraone et al.* revisaron los estudios de prevalencia de TDAH entre los años 1982 y 2001 en la población americana y afirmaron no encontrar diferencias significativas entre las tasas de prevalencia en EEUU y en otros países o culturas.²⁷

Las modificaciones en los criterios diagnósticos en el DSM derivaron en cambios en la tasa de prevalencia, así las prevalencias son mayores con los criterios de DSM-IV que con la DSM-III-R probablemente en relación al reconocimiento de la existencia de diferentes subtipos.²⁸ Esta posibilidad está respaldada por dos estudios que aplicaron los criterios del DSM-III-R y el DSM-IV a la misma población y demostraron grandes diferencias en las tasas de prevalencia (7,3 vs 11,4%, 10,9 vs 17,8% respectivamente).^{27,29,30}

En cuanto a los estudios realizados en España, destaca el realizado por *Pascual-Castroviejo* que sitúa las tasas de prevalencia de la enfermedad entre el 10-15% por cada cien mil habitantes aunque hay que matizar que se incluyen los casos con síndrome completo y los que presentan muchos o algunos de los factores que lo caracterizan.³¹

En una revisión de 330 trabajos realizados en todo el mundo sobre prevalencia del TDAH desde Enero de 1978 hasta Diciembre de 2005 se estimó una prevalencia global del 5,29% en pacientes menores de 18 años. Esta revisión estableció una gran variabilidad de las tasas de prevalencia según los criterios

diagnósticos utilizados, según quién realice el diagnóstico y según el origen geográfico de los estudios, así, encontraron variabilidad estadísticamente significativa en las tasas de prevalencia presentadas en los estudios realizados en Norte América con relación a los estudios realizados en el continente africano. Por otra parte no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de prevalencia presentadas en los estudios realizados en América del Norte y los estudios realizados en Europa.³²

Otros trabajos situaron la tasa de la población general de 6 a 12 años entre el 4 y 12% y la tasa de prevalencia en un estudio de cohortes realizado en ambiente hospitalario entre el 7 y 16%.^{33,34}

En un estudio prospectivo posterior, *Barbaresi*, con una muestra de cohortes de 5.718 sujetos seguidos durante 5 años, valoró una prevalencia a los 19 años de 7,5%.³⁵

Skounti realizó recientemente una revisión de 37 estudios de prevalencia que utilizaron criterios DSM-IV desde 1992 hasta la actualidad encontrando un rango de prevalencia de 2,2-7,8%, lo cual muestra que estas diferencias se están acotando en la actualidad.²

Además de la coincidencia de estos autores en que las cifras de prevalencia varían en torno a la utilización o no de definiciones operativas y comunes, también encuentran factores adicionales que podrían influir como las características de la población estudiada, la metodología utilizada y diferencias étnicas y culturales.^{2,32,36}

Utilizando los criterios DSM-IV en su reciente texto revisado, la mayoría de autores estiman la prevalencia global de los TDAH en sus diversas formas entre el 3 y 7% con un gran margen de variabilidad en función de la edad, el sexo, el nivel sociocultural y los subtipos.³

Manejando los nuevos protocolos de la Academia Americana de Pediatría la incidencia estimada está entre el 4 y 12%, lo que hace del TDAH el trastorno del neurodesarrollo más común en la infancia, y de los más prevalentes que afectan de manera crónica a la salud del niño en edad escolar.^{1,2,37}

Respecto al género, existe un claro predominio del trastorno en varones: relación 9:1 en la población clínica y 4:1 en la población normal según la DSM-IV. Algunos autores presentaron diferencias más atenuadas, pero siempre favorables a los varones.^{2,23} En estudios realizados en poblaciones de psiquiatría/ psicología infantil la relación varió entre 3:1 y 9:1 a favor del sexo masculino.³⁶ Parece que el trastorno incide de diferente manera expresándose con mayor severidad (puntuaciones más elevadas) en los varones, lo cual podría explicar la preponderancia del sexo masculino en ambientes clínicos o bien a que los problemas de sobreactividad motora son más marcados en los niños mientras que en las niñas predominan los problemas “atencionales”, que pasan más desapercibidos.³⁸⁻⁴⁰ *Biederman et al.* defienden que las niñas presentan el mismo riesgo de padecer TDAH que los niños, pero que el género modula una sintomatología diferente, es decir, que el trastorno neurobiológico es el mismo y que simplemente varía en sus manifestaciones clínicas.³⁹ En la edad adolescente estas diferencias parecen desaparecer aproximándose a ratios de 1:1.²⁴

Cohen et al. presentaron prevalencias de 12,8% para niños de entre 10 a 13 años, 9% para niños de entre 14 a 16 años y 6% para adolescentes de entre 17 a 20 años respectivamente.⁴¹ En un estudio realizado en España las tasas de prevalencia resultaron 14,4% para el grupo de edad de 6 a 8 años, 5,3% para niños de entre 9 y 11 años y 3% para edades entre 12 y 14 años respectivamente.⁴²

En cuanto a la edad, el TDAH es un trastorno que, para ser diagnosticado, requiere un comienzo del cuadro clínico anterior a los 7 años de edad. El inicio suele producirse hacia los 3 años pero el diagnóstico no suele establecerse hasta que el niño comienza la escuela primaria y la situación de aprendizaje formal requiere patrones de conducta estructurados.⁴³ La prevalencia más alta la encontramos en el rango de edad de 6-9 años.⁴⁴ Después de la infancia, los síntomas pueden permanecer en la adolescencia o edad adulta o bien desaparecer o aminorar. Se estima que al menos un 15-20% de los niños con TDAH se mantendrían con este diagnóstico en la edad adulta y que un porcentaje mayor (65%) mantienen síntomas residuales.³⁷ La prevalencia en adultos se estima en 2-7%.⁴⁵ En el National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), sobre una muestra de 9.282 sujetos en población general americana, se ha observado una prevalencia en adultos del 4,4%⁴⁶. En estudios de seguimiento y retrospectivos se observa que el trastorno infantil persiste en la edad adulta y que los síntomas disminuyen sobre un 50% cada 5 años entre las edades de 10 y 25 años. La hiperactividad en sí misma declina más rápidamente que la impulsividad o la falta de atención.⁴⁷

Si analizamos los distintos subtipos de la enfermedad, de los que hablaremos más adelante, el tipo “combinado” es mucho más frecuente (52,2%) que el “inatento” (34,8%) y que el “hiperactivo” (13%).²⁴

Diferentes estudios han generado la hipótesis de que la sintomatología motora disminuye mientras que la cognitivo-atencional tiende a mantenerse.⁴⁸ Otros autores difieren, manteniendo que existe un predominio de un tipo determinado según la personalidad y según el sexo, siendo el predominio atencional más frecuente en las niñas con independencia de la edad.^{39,49-51}

Si tenemos en cuenta los factores de riesgo, existen estudios que relacionan el TDAH con el bajo nivel sociocultural sin establecer una relación específica, aunque en algunos de estos estudios se señala la existencia también de problemas de aprendizaje y conductuales añadidos.⁵⁰⁻⁵³

Los problemas prenatales como hipertensión, tratamiento con fármacos, consumo de nicotina o alcohol y estrés en el embarazo sí se relacionaron con el TDAH aunque no se encontró relación con los problemas perinatales.⁵⁴

Existen estudios que intentaron valorar la influencia genética y ambiental en la sintomatología del TDAH en gemelos desde la edad preescolar hasta los 12 años y encontraron una clara influencia genética en los síntomas de inatención y comportamiento hiperactivo.⁵⁵ Así, los factores prenatales (durante la embriogénesis y cerebrogénesis) en combinación con los genéticos parecen importantes.⁵³⁻⁵⁵

2.1.3. FISIOPATOLOGÍA

La naturaleza específica de la disfunción cerebral permanece todavía sin aclararse, pero se ha progresado lo suficiente como para enunciar teorías fisiopatológicas del TDAH.

Diversos estudios de investigación en los campos de la neuropsicología, neuroimagen, neuroquímica y genética molecular apuntan a una etiología multifactorial del síndrome.⁵⁶ La respuesta favorable que muchos de los niños con TDAH presentan a la medicación, y en particular a los psicoestimulantes, ha respaldado con fuerza la existencia de una etiología biológica.⁵⁷ Se ha intentado diferenciar a sujetos diagnosticados de TDAH de los controles, con medidas de función neuropsicológica/cognitiva, actividad de los neurotransmisores, factores genéticos y neuroanatómicos encontrándose hasta la fecha resultados no excesivamente congruentes. Algunos de estos estudios sí han permitido progresar en la naturaleza de la fisiopatología de este trastorno y basándose en los datos obtenidos algunos autores propusieron una serie de modelos neurobiológicos/neuropsicológicos:

Una de las primeras teorías (figura 2) postuló que una disfunción noradrenérgica en el núcleo locus coeruleus (LC) produciría déficits en la vigilancia y atención mantenida que se manifiestan en el TDAH.⁵⁸

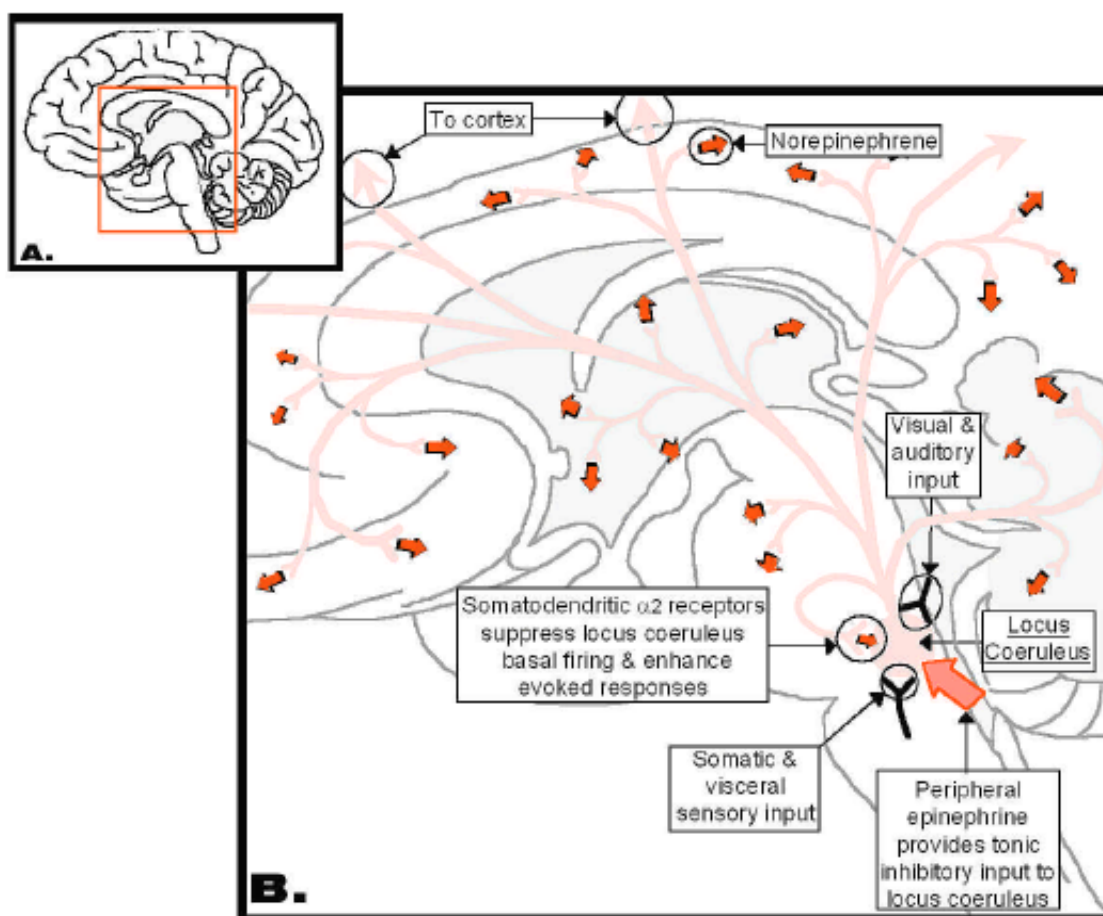


Figura 2: Modelo neuroquímico del TDAH propuesto por *Medford and Potter (1989)*.⁵⁸

A. Corte sagital del cerebro con área del detalle delimitada.

B. Detalle del cerebro con ilustración de las aferencias y eferencias del núcleo LC.

Pliszda et al. implicaron en la fisiopatología de la enfermedad la disfunción de múltiples sistemas de neurotransmisores (figura 3).⁵⁹

Estudios anteriores mostraron que las funciones atencionales estaban distribuidas en un “sistema de la atención posterior” al que se le atribúan las funciones ejecutivas (incluía el córtex parietal superior, los colículos superiores y núcleo pulvinar) y que recibía una gran densidad de inervación noradrenérgica del LC.^{60,61} La noradrenalina inhibe la descarga espontánea en las neuronas, lo cual

aumenta el umbral de las células diana a la señal alejando la función atencional hacia un “sistema de la atención anterior” formado por córtex prefrontal (CPF) y giro cingulado anterior.^{61,62} La respuesta de ambas estructuras a los estímulos aferentes es modulada por neurotransmisores dopaminérgicos. El ascenso de las fibras dopaminérgicas estimula los receptores postsinápticos D1 en las neuronas piramidales del CPF y del núcleo cingulado anterior que a cambio facilita la activación de receptores NMDA desde el “sistema de la atención posterior”. Así, de acuerdo con *Pliszka et al*, la disfunción noradrenérgica sobre el “sistema posterior” junto con la pérdida de capacidad dopaminérgica de abrir vías al “sistema anterior” estarían relacionadas con los problemas atencionales y el déficit de funciones ejecutivas respectivamente característicos del TDAH.⁵⁹

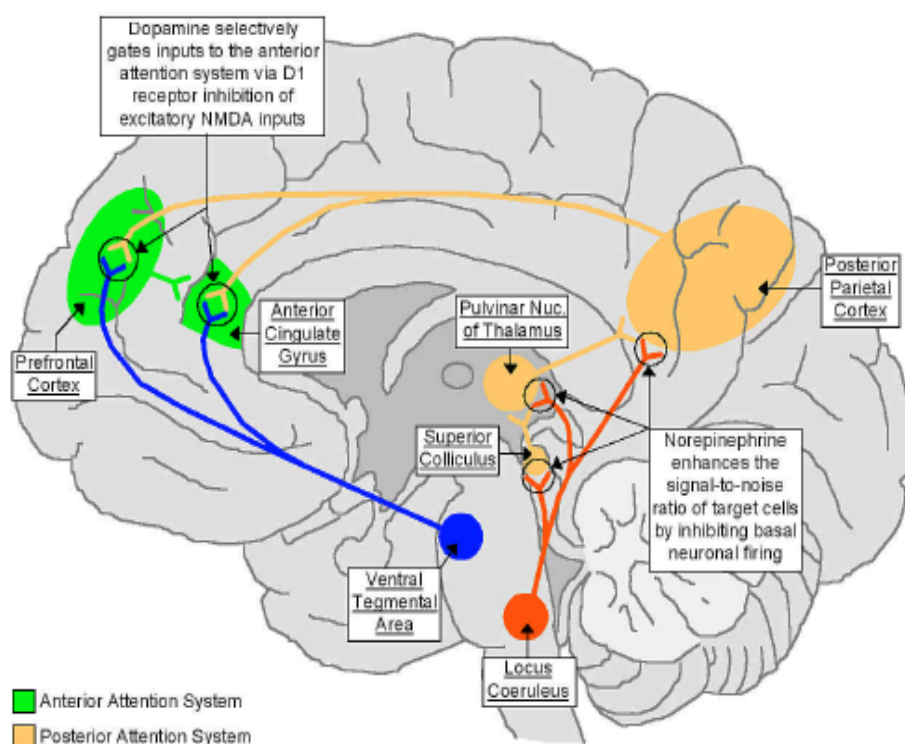


Figura 3: Corte sagital del cerebro que ilustra el modelo neuroquímico de *Pliszka et al.*⁵⁹ Las líneas rojas representan las vías noradrenérgicas y las líneas azules las vías dopaminérgicas.

Posteriormente, *Amsten et al.* (figura 4) expusieron la teoría sobre la perturbación de la función del receptor noradrenérgico en el córtex prefrontal y su relación con los déficits en el control inhibitorio del TDAH.⁶³ El CPF recibe una gran cantidad de información desde las cortezas de asociación temporales y parietales y a cambio realiza una función de inhibición sobre funciones motoras a través de sus conexiones con el núcleo caudado.^{64,65} El CPF también procesa, inhibiéndolos, los estímulos sensoriales irrelevantes a través de conexiones recíprocas con las cortezas de asociación.⁶⁴ Las neurotransmisiones noradrenérgicas desde el LC son fundamentales para estas funciones inhibitorias del CPF.⁶² Las vías ascendentes noradrenérgicas estimulan los receptores postsinápticos alfa-2-adrenérgicos en las células piramidales en el CPF.⁶⁶ *Amsten et al.* defendieron que la disminución en la actividad noradrenérgica cerebral y su consecuente parcial denervación de los receptores postsinápticos alfa-2-adrenérgicos en el CPF alteraba las funciones inhibitorias del CPF.⁶³ Esto produciría los déficits inhibitorios en el comportamiento de los niños con TDAH.⁶³

similitudes. Tres de las cuatro teorías involucran en la fisiopatología el circuito neuronal del CPF. Tres de los cuatro modelos focalizan las alteraciones en los sistemas catecolaminérgicos y por último tres de ellos afirman que en el TDAH priman los déficits en las respuestas tipo inhibitorio y en funciones ejecutivas.^{58,59,63,67}

Kempton et al. observaron que en los niños con TDAH que fueron sucesivamente tratados con medicación estimulante no se vieron afectadas las funciones ejecutivas mientras que en niños no medicados sí se mostraron deficiencias en la ejecución de este tipo de funciones.⁶⁸ Estos resultados hicieron a *Kempton* sugerir que la eficacia de la medicación estimulante en el tratamiento del TDAH debería ser parcialmente controlada con la evolución de las habilidades y disfunciones ejecutivas en el trastorno.⁶⁸

2.1.3.1. NEUROIMAGEN

El auge en el empleo de técnicas de imagen cerebral en investigación del neurodesarrollo ha producido la primera evidencia de disfunción cerebral en el TDAH.⁵⁶ Varios estudios realizados con tomografía computerizada (TC) y más recientemente con resonancia magnética (RM), encontraron significativas, aunque pequeñas, diferencias en estructuras cerebrales que podrían ser características del TDAH.

Tres estudios realizados con RM mostraron, de manera compatible con la teoría de la implicación en la disfunción del CPF, un área menor en el CPF derecho en niños con TDAH en comparación con controles normales. No se encontraron diferencias en el CPF izquierdo. También encontraron menor volumen en la sustancia blanca en regiones parieto-occipitales posteriores en niños con

TDAH con respecto a controles.⁶⁹⁻⁷¹ Dichas regiones destacan por presentar conexiones recíprocas entre CPF y córtex parietal posterior.⁷²

Estudios volumétricos con RM mostraron alteraciones en la morfología de los ganglios basales. Tres estudios manifestaron disminución de tamaño de núcleo caudado con respecto a controles, en dos de ellos fue menor el núcleo caudado izquierdo y en uno el derecho.^{68,70,72} Otro estudio realizado en adolescentes con TDAH no mostró diferencias de tamaño en el núcleo caudado con respecto a controles.^{73,74} Otras estructuras como globo pálido o putamen han sido exploradas encontrando diferencias volumétricas o medidas asimétricas con respecto a su contralateral.^{69,75}

El hallazgo de anomalías estructurales en CPF y ganglios basales ha llevado a varios investigadores a buscar alteraciones similares en cuerpo calloso. Cinco de seis estudios que examinaron dicha estructura encontraron áreas de menor tamaño en niños con TDAH comparados con controles normales.⁷⁶⁻⁸⁰ Estas reducciones fueron localizadas fundamentalmente en rodilla anterior,⁷⁸ parte rostral⁷⁷ y cuerpo^{76,77} así como en áreas posteriores del esplenio.⁷⁷⁻⁸⁰ Así, la mayoría de las evidencias apuntan a una reducción de las estructuras de conexión interhemisférica en el TDAH. La reducción de fibras en la región del fórnix es compatible con los hallazgos de una reducción en el área prefrontal y sustancia blanca parietal posterior.⁶⁹⁻⁷¹ A pesar de las diferencias en los estudios morfológicos de imagen cerebral, estos revelaron, en general, un patrón de alteraciones estructurales en las vías prefrontales-estriatales.⁶⁸⁻⁷⁵

Hasta este momento, tanto los estudios de neuroimagen como las teorías actuales sobre TDAH, apoyan la existencia de una disfunción frontoestriatal, a nivel anatómico y ejecutiva a nivel cognitivo.⁶⁸⁻⁷⁵

Actualmente, la investigación con neuroimagen se centra en estudios de neuroimagen funcional que permiten discriminar en que momento del procesamiento cognitivo se encuentra la disfunción.

Estudios con Xenon-133 y SPECT en niños con TDAH con o sin dificultades en el aprendizaje sobreañadidas mostraron hipoperfusión estriatal en ambos grupos además de hiperperfusión en regiones corticales posteriores en niños con TDAH sin comorbilidad. Esta anomalía en el flujo sanguíneo cerebral en estas áreas revirtió con medicación estimulante.^{81,82} También se encontró hipoperfusión cerebral en CPF durante tareas donde era necesaria concentración en adolescentes con TDAH comparados con sujetos normales.⁸³

Estudios con Flurodeoxyglucosa y PET demostraron reducciones en el metabolismo de la glucosa más prominente en el CPF pre-motor y superior aunque también fueron detectadas en núcleo estriado, tálamo, hipocampo y regiones cingulares. En estos estudios se advirtió que el género afectaba al estudio de manera más importante que el propio TDAH por lo que es difícil una correcta interpretación de los mismos.⁸⁴

Estudios más recientes con resonancia magnética funcional (RMf) hallaron aumentos y disminuciones en la activación estriatal con tareas de tipo cognitivo en niños con TDAH. El metilfenidato aumentó la activación en regiones frontales y estriatales.⁸⁵ Por el contrario, en adolescentes se encontró una marcada reducción de la activación en el córtex fronto-mesial derecho, CPF inferior derecho y núcleo caudado izquierdo.⁸⁶ Estas diferencias entre niños y adolescentes en la activación del CPF y su disminución en la activación, debería ser interpretada como dentro de la normalidad del desarrollo evolutivo con la edad.⁸⁷ Trabajos más recientes con RMf mostraron una reducción en la activación del córtex cingulado anterior con tareas tipo cognitivo.⁸⁸

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica que permite registrar campos magnéticos generados por el flujo de corriente eléctrica intracelular a través de dendritas de las neuronas piramidales ofreciéndonos una excelente resolución temporal, del orden de milisegundos, al mismo tiempo que una elevada resolución espacial.^{89,90} Estudios con MEG en niños con TDAH aportaron resultados compatibles con la teoría frontoestriatal ya que los niños mostraron un menor número de fuentes de actividad en corteza prefrontal dorsolateral y cíngulo anterior con respecto al grupo control. Sin embargo, análisis posteriores mostraron que el patrón de actividad cerebral empezaba a diferir del observado en los niños controles en momentos previos a la activación de este circuito frontoestriatal. En concreto el subtipo predominantemente inatento mostró una mayor activación en la corteza parietal inferior y temporal superior 100 ms después del feedback auditivo que indicaba si debían cambiar o no el de criterio de categorización.⁹¹ Este estudio concuerda con otros como el de *Durston et al.* que interpretó los resultados como un posible incremento en los recursos atencionales necesarios para la realización de esta tarea.⁹² Según *Karaynidis et al.*, los niños con TDAH necesitarían una mayor cantidad de recursos para ejecutar una tarea atencional con el mismo grado de precisión que los niños normales.⁹³

2.1.3.2. NEUROQUÍMICA

Los neurotransmisores más comúnmente implicados en la fisiopatología del TDAH son las catecolaminas (dopamina y noradrenalina). Las medicaciones que son efectivas en el tratamiento del trastorno afectan a la transmisión catecolaminérgica y las medicaciones que no intervienen en ella, raramente son efectivas.⁵⁶

Existen estudios que examinaron metabolitos noradrenérgicos en orina como el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) con resultados incongruentes (niveles altos o bajos según el estudio).^{94,95} *Castellanos et al.* en sus trabajos con niveles de ácido homovalínico (HVA) y MHPG en plasma y orina no encontraron correlación con medidas conductuales, de hiperactividad o agresividad.^{96,97}

Shetty y Chase no encontraron diferencias significativas entre niños con TDAH y controles en los niveles de HVA en líquido cefalorraquídeo (LCR) mientras que *Shaywitz et al* encontraron niveles bajos de HVA en niños con “disfunción cerebral mínima”.^{98,99}

Castellanos et al. describieron que los niveles de HVA en LCR estaban positivamente relacionados con algunas medidas de hiperactividad y los niveles de MHPG en LCR igualmente relacionadas con algunas medidas de agresividad en alteraciones de la conducta.⁹⁵ Estos mismos autores afirmaron que los niveles de HVA en LCR era el mejor parámetro con valor predictivo para la respuesta al tratamiento con metilfenidato o dextroanfetamina (los altos niveles de HVA en LCR eran predictivos de una mejor respuesta al tratamiento que los valores más bajos).⁹⁶

2.1.3.3. GENÉTICA MOLECULAR

La contribución de la genética a la etiología multifactorial del TDAH se encuentra respaldada por varias líneas de investigación:

- Estudios familiares que demostraron aumento de la prevalencia del trastorno en familiares de individuos con TDAH con respecto a familiares de sujetos normales o con otros trastornos psiquiátricos.¹⁰⁰⁻¹⁰²

- Estudios con gemelos que constataron un moderado a alto grado de heredabilidad.^{55,103}
- Estudios con niños adoptados que mostraron una elevada tasa de disfunción atencional en los padres biológicos de los sujetos con TDAH y sin embargo bajas tasas en sus padres adoptivos.¹⁰⁴

Actualmente la línea de investigación en cuanto el componente genético del TDAH se encuentra focalizada en la dopamina, más concretamente en el gen del transportador de la dopamina y el gen del receptor D4 para la dopamina. Una de las razones a favor de esta posibilidad es el hecho de que estructuras, como el núcleo estriado, rico en inervación dopaminérgica, han sido implicadas en la fisiopatología del TDAH con los estudios de neuroimagen.^{68-75,81,82,84,85,91} Otro de los argumentos es el hecho de que medicaciones que han sido diseñadas para inhibir el transportador dopaminérgico (metilfenidato, anfetamina, pemolina, bupropión, etc...) son eficaces en el tratamiento del trastorno (ver 2.1.5.1.).

Swanson et al. encontraron una asociación entre el polimorfismo de este gen y el TDAH. En su primer estudio vieron que los niños con TDAH presentaban una alta frecuencia de una forma compuesta por 7 repeticiones en el gen del receptor dopaminérgico (DA) D4 comparada con controles.^{105,106} Esta variación polimórfica en la codificación del gen del receptor (DA) D4 ha sido mostrada como un mediador de la respuesta directa intracelular a la dopamina.¹⁰⁵ *Rowe et al.* encontraron que los niños con TDAH tipo combinado y predominantemente inatento presentaban mayor frecuencia del alelo con las 7 repeticiones en el gen del receptor (DA) D4 aunque la relación entre marcadores genéticos y su variación según los subtipos de TDAH debe ser investigada más a fondo.¹⁰⁷

En los últimos años han aparecido nuevos genes asociados al TDAH como el DAT1, contribuyendo así los estudios de genética molecular a las hipótesis de la disregulación en el sistema dopaminérgico.¹⁰⁸ Un metaanálisis realizado con 885 referencias combinando estudios de la comunidad asiática y europea desde Octubre del año 2005 en adelante, encontró asociaciones con un número de repeticiones en tandem situadas en: la región 3' del gen de transportador de dopamina (DAT1), en el exon 3 del gen del receptor de dopamina (DRD4) y un polimorfismo en forma de microsatélite localizado en 18,5 Kb del extremo 5' del gen del receptor de dopamina 5 (DRD5).¹⁰⁹ En este análisis se demostró que los alelos de 7 y 5 repeticiones del gen DRD4 así como el alelo 148-bp del gen DRD5 aportan un aumento del riesgo de presentar TDAH y que, por el contrario, los alelos de 4 repeticiones del gen DRD4 y el 136-bp DRD5 tienen efectos protectores para el TDAH.¹⁰⁹

Posteriormente surgió la duda de si el presentar un determinado tipo de genotipo para el transportador de dopamina influía sobre la respuesta al tratamiento. Estudios que compararon los efectos de los fármacos metilfenidato y la atomoxetina en pacientes con diferentes genotipos mostraron ausencia de diferencias en los efectos de uno y otro fármaco aunque sí entre diferentes genotipos. Así era mayor la severidad de los síntomas en pacientes homocigotos para el alelo con 10 repeticiones del gen de transportador de la dopamina, que en pacientes heterocigotos.¹¹⁰ Este polimorfismo en el gen del transportador de dopamina (alelo con 10 repeticiones del DAT1) se asoció en términos clínicos a una mayor frecuencia del subtipo predominantemente inatento o combinado,^{111,112} en términos neuropsicológicos a “inatención izquierda”^{111,113} y en términos farmacológicos a una mejor respuesta al metilfenidato.¹¹¹⁻¹¹⁴ Esta “inatención izquierda”, también denominada “negligencia izquierda”, consiste en el hecho de

que las vías de la atención espacial se alejen del campo visual izquierdo. Supone una forma de disfunción del hemisferio derecho, en concreto componentes del sistema de la atención espacial tanto corticales (prefrontal, parietal) como subcorticales (núcleo estriado, tálamo). En este caso la disfunción del hemisferio derecho es más severa que la del izquierdo por la dominancia del primero en el control de la atención espacial.¹¹⁵

Se estudió la transmisión de nueve genes asociados al TDAH (DAT1, DBH, DRD4, DRD5 Y 5HT1B) encontrándose que la odds ratio para la transmisión paterna fue de 2 comparado con el 1,3 para la transmisión materna ($p = 0,0019$).¹¹⁶ La transmisión a mujeres, desde sus padres fue mayor que a los hombres. Las razones para esta transmisión preferencial, aunque todavía son desconocidas, podrían incluir mecanismos que implicarían diferente expresividad.¹¹⁷

2.1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PROCESO DIAGNÓSTICO

Cuando intentamos describir las manifestaciones clínicas del TDAH nos resulta difícil separarla del proceso diagnóstico ya que en el año 2000 la Academia Americana de Pediatría publicó una serie de recomendaciones que incluyeron las manifestaciones clínicas que servirían para realizar el diagnóstico del TDAH en la práctica clínica.¹

En la primera de ellas se refiere a los rasgos generales del niño ante el cual recomienda la evaluación por parte del clínico *“a todo niño entre 6 y 12 años con síntomas de falta de atención, hiperactividad, impulsividad, fracaso escolar o problemas de comportamiento”*.¹

En la segunda de las recomendaciones nombra los criterios DSM-IV como requerimiento para cumplir el diagnóstico de TDAH con el objetivo de establecer una estrategia diagnóstica que minimice tanto la sobre como la infradiagnos del trastorno.^{1,118}

2.1.4.1. CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS¹¹⁸

Según el DSM-IV, para diagnosticar a un niño de TDAH, este debe:

- A. Cumplir 6 o más de los síntomas siguientes (de los incluidos en la tabla 1 como A1 y/o A2 y/o A3), para el déficit de atención y/o hiperactividad. Estos síntomas deben haber estado presentes durante más de 6 meses.

A1. Déficit de atención

- A) No pone atención a los detalles y comete errores frecuentes por descuido.
- B) Tiene dificultad para mantener la atención en las tareas y los juegos.
- C) No parece escuchar lo que se le dice cuando se le habla correctamente.
- D) No sigue las instrucciones, no termina las tareas en la escuela, no termina los “recados” a pesar de entenderlos.
- E) Dificultades para organizar sus tareas y actividades.
- F) Evita o rechaza realizar tareas que le demanden esfuerzo.
- G) Pierde sus útiles o cosas necesarias para hacer sus actividades obligatorias (lapiceros, libros...).
- H) Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes.
- I) Olvidadizo en las actividades de la vida diaria.

A2. Hiperactividad-impulsividad

- A) Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado.
- B) Se levanta del puesto en la clase y en otras situaciones donde debe estar sentado.
- C) Corretea y trepa en situaciones inadecuadas.
- D) Dificultad para relajarse o practicar juegos donde debe permanecer quieto.
- E) Está continuamente en marcha como si tuviera un motor por dentro.
- F) Habla excesivamente.

A3.Impulsividad

- A) Contesta o actúa antes de que se terminen de formular las preguntas.**
- B) Tiene dificultad para esperar turnos en los juegos.**
- C) Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás.**

Tabla 2: Criterios diagnósticos del TDAH según el DSM-IV.

- B. Algunos de los síntomas deben estar presentes antes de los 7 años.
- C. Síntomas presentes en dos o más lugares donde el niño suele pasar tiempo, como la escuela, guardería, trabajo o casa.
- D. Clara evidencia de afectación social, académica u ocupacional.
- E. Exclusión previa de otros trastornos del desarrollo que puedan estar justificando la sintomatología a estudio.

Según los síntomas descritos en la tabla 2, el DSM-IV define tres subtipos de TDAH:

- “TDAH tipo combinado”: si ambos criterios A1 y A2 están presentes en los últimos 6 meses.
- “TDAH tipo predominantemente inatento”: si presenta criterios A1 y no presenta criterios A2 en los últimos 6 meses.
- “TDAH tipo predominantemente hiperactivo, impulsivo”: si presenta criterios A2 y A3 y no presenta criterios A1 en los últimos 6 meses.
- TDAH no especificado de otra manera.

2.1.4.2. DIAGNÓSTICO

Para realizar un correcto diagnóstico de un niño con sospecha de TDAH, la anamnesis obtenida en presencia de los dos padres es necesaria para obtener la apreciación que cada uno de ellos tiene del problema y en qué grado está afectando el mismo al niño en cuanto a su nivel social y escolar.^{119,120} Se debe prestar una especial atención a la valoración de la conducta escolar tanto en el aula como en otros ambientes y lugares del centro escolar.¹¹⁹ Se debe indagar sobre las relaciones sociales del niño así como sobre las habilidades de comunicación y/o motoras y en que grado afectan estas a la relación del niño con los demás.¹²⁰

Tras observar el comportamiento del niño, es necesario obtener otro tipo de información como: posibles motivos de este comportamiento y relación con sus amigos, padres y profesores.¹²⁰

La exploración física no debe ser nunca obviada.¹²⁰ Una correcta exploración física de un niño con sospecha de TDAH debe recoger la presencia o no de rasgos dismórficos o trastornos cutáneos, medida del desarrollo ponderoestatural, perímetro cefálico, presencia o no de visceromegalias, etc.

El examen neurológico debe ser completo añadiendo en todos los pacientes una valoración sensorial, especialmente de audición y de visión. Se incluirá una valoración inicial de las habilidades motoras y nivel escolar. Debe anotarse la impresión cognitiva y pedir al niño la realización de dibujos o escritura libre. Con frecuencia este abordaje inicial ha aportado un diagnóstico neurológico claramente diferente que puede asociar sintomatología conductual similar a la observada en el TDAH (síndrome de "X" frágil, esclerosis tuberosa, hipomelanosis de Ito etc.). No es extraño encontrar casos con déficits sensoriales, especialmente en el área

auditiva que pueden justificar, o cuanto menos intensificar la problemática en estudio.¹²⁰

Es importante observar el comportamiento del niño durante la consulta. Aunque esta observación puede ser de gran utilidad, no podemos olvidar que el niño hiperactivo puede mostrar de forma momentánea una tranquilidad paradójica al encontrarse en ambientes nuevos y es aconsejable relajar el ambiente para observar su conducta habitual. Se valorará adicionalmente la presencia de tics o movimientos anormales.¹²⁰

Son necesarias las valoraciones comportamentales adicionales con colaboración expresa de los profesores para un correcto encuadre diagnóstico e incluso para el seguimiento terapéutico.¹²¹

En la práctica, la comunicación personal es tarea prácticamente imposible por lo que se utilizan cuestionarios estandarizados para profesores: ACTers, Cap, SNAP, cuestionario-escala de Barkley, cuestionario de Gadow o el cuestionario Conners para profesores.^{1,122} Todos estos cuestionarios comportamentales reflejan, según uno o varios profesores, el comportamiento habitual del niño en la escuela, y son con frecuencia más objetivos que la información obtenida de los padres mediante el mismo cuestionario. Aunque básicamente todos los cuestionarios son pobres en algunos aspectos diagnósticos se sigue recomendando el cuestionario de conducta Conners para maestros y padres revisado y abreviado (tablas 3 y 4, anexo 1) para la población española (utilizado en nuestro centro).^{1,122}

Los cuestionarios específicos para TDAH tanto para padres como para profesores, deben haber mostrado una odds ratio mayor a 3.0 (equivalente a una sensibilidad y especificidad mayor al 94%) en estudios que diferencien niños con TDAH de niños normales, del mismo rango de edad y en muestras comunitarias

(tabla 5) y por ello el uso de estas escalas es una opción del clínico en el proceso de evaluación del niño con TDAH.^{1,123}

El uso de escalas que evalúan un amplio espectro de condiciones comportamentales, en contraste con las de uso específico para TDAH, generalmente tienen una odds ratio menor a 2.0 (equivalente a una sensibilidad y especificidad mayor al 86%) y por ello no están recomendadas en el proceso de diagnóstico del TDAH, aunque puedan ser útiles para otros propósitos.^{1,123}

Cuestionario	Clasificación de escalas del comportamiento	Edad	Sexo	Odds Ratio	IC 95%
<i>Conners (1997)</i>	CPRS.R:L- Índice TDAH (Escala de valoración de los padres de Conners -1997 Versión revisada: forma extendida. Escala de índices de TDAH).	6-17	MF	3.1	2.5-3.7
<i>Conners (1997)</i>	CTRS.R:L- Índice TDAH (Escala de valoración de los profesores de Conners- 1997 Versión revisada: forma extendida. Escala de índices de TDAH).	6-17	MF	3.3	2.8-3.8
<i>Conners (1997)</i>	CPRS.R:L- Síntomas DSM-IV (Escala de valoración de los padres de Conners- 1997 Versión revisada: forma extendida. Escala de síntomas del DSM-IV).	6-17	MF	3.4	2.8-4.0
<i>Conners (1997)</i>	CPRS.R:L- Síntomas DSM-IV (Escala de valoración de los padres de Conners- 1997 Versión revisada: forma extendida. Escala de síntomas del DSM-IV).	6-17	MF	3.7	3.2-4.2
<i>Breen (1989)</i>	SSQ-O-I (Cuestionario de situaciones de la escuela de Barkley- Versión original. Escala ajustada al número de problemas)	6-11	F	1.3	0.5-2.2
<i>Breen (1989)</i>	SSQ-O-II (Cuestionario de situaciones de la escuela de Barkley- Versión original. Escala principal de severidad.)	6-11	F	2.0	1.0-2.9
Combinado				2.9	2.2-3.5

Tabla 5. Cuestionarios específicos para diagnóstico de TDAH: Capacidad para detectar TDAH frente a controles normales. Modificado de Green et al.¹²³

Frecuentemente existen discrepancias entre los resultados obtenidos entre los padres y profesores.¹²⁴ La presencia de estas diferencias no debe imposibilitar el diagnóstico del trastorno. Es recomendable una aproximación clínica para entender ambas posturas alternativas y obtener información adicional procedente de otros informantes como antiguos profesores, tutores o cuidadores.¹

2.1.4.3. COMORBILIDAD

Según recomienda la Academia Americana de Pediatría, una completa evaluación del niño con TDAH debería incluir la valoración de la existencia de comorbilidad.¹ Es frecuente que coexistan en el niño con sospecha de TDAH gran variedad de otros trastornos del comportamiento u otros psicológicos. Aproximadamente un tercio de los niños con este trastorno presentan una o más alteraciones comórbidas.¹

Trastornos comórbidos con TDAH	Prevalencia estimada (%)	Límites de intervalos de confianza de prevalencia estimada (95%)
Trastorno oposicionista desafiante	35.2	27.2-43.8
Trastorno de la conducta	25.7	12.8-41.3
Trastorno de ansiedad	25.8	17.6-35.3
Trastorno depresivo	18.2	11.1-26.6

Tabla 6: Resumen de prevalencias en algunas alteraciones comórbidas seleccionadas en niños con TDAH. Modificado de Green et al.¹²³

Los trastornos psicológicos más comunes son el trastorno oposicionista desafiante, trastornos de conducta, ansiedad y trastornos depresivos.^{1,125}

El trastorno oposicionista desafiante y los trastornos de conducta coexisten con el TDAH en, aproximadamente un 35%.¹²³ Los niños y adolescentes con diagnóstico de trastorno oposicionista desafiante mantenido en el tiempo desarrollan más tarde síntomas lo suficientemente importantes como para cumplir criterios de trastorno conductual. Estudios longitudinales con niños con trastornos de conducta coexistentes con TDAH mostraron en estos niños peor evolución en la adolescencia que los diagnosticados solo de TDAH.¹²³ Se encontraron mayores cifras de detenciones policiales y delitos confesados en niños con TDAH y trastorno de conducta coexistente (30,8%) que en niños diagnosticados sólo de TDAH (3,4%) o solo de trastorno de conducta (20,7%).¹²⁶

Desde que se utilizaron los criterios diagnósticos DSM-III, los distintos subtipos de TDAH se asociaron con diferentes perfiles de comorbilidad. Específicamente los niños con TDAH tipo predominantemente hiperactivo tenían un alto riesgo de padecer trastorno oposicionista desafiante y trastornos conductuales con comportamientos agresivos.^{29,127-130} Con posterioridad, investigaciones que utilizaron criterios diagnósticos del DSM-IV, encontraron que alrededor de un 60% de los niños con TDAH tipo combinado solían presentar asociado un trastorno negativista desafiante y, aproximadamente un 50% problemas de conducta.²⁹

Los trastornos del ánimo como depresión mayor o distimia, coexisten con el TDAH en un 18%^{1,131}. Se asocian, además, frecuentemente a historia familiar de depresión mayor.¹³² Los niños que presentan la asociación TDAH y trastornos del ánimo tienen una evolución más pobre en la adolescencia (por ejemplo

incrementando su riesgo de intento suicidio) que los que no presentan este patrón de asociación.¹³³ Existen estudios que relacionan esta asociación con el TDAH predominantemente hiperactivo y con el tipo combinado.¹²⁷⁻¹³⁰

La coexistencia de TDAH y trastornos de la ansiedad ha sido estimada en un 25%.⁸³ El riesgo de tener un familiar con trastornos de la ansiedad es más alto que en la población normal aunque estudios han demostrado que ambos se transmiten independientemente.⁹⁵ Estas dos alteraciones coexistentes se asocian con mayor frecuencia al TDAH tipo inatento y al tipo combinado.^{29,127,128,130,134,135}

El porcentaje de coexistencia de TDAH y trastornos del aprendizaje ha sido estimado del 12 al 60%.¹²³ No existen datos más concretos hasta la fecha que describan las diferencias entre los grupos con coexistencia de ambos trastornos o no.¹ Se sabe sin embargo que el subgrupo de niños con problemas de aprendizaje, demanda mayores servicios educativos especiales. Los niños con TDAH tipo predominantemente inatento tienen una probabilidad mayor de diagnosticarse de dislexia y discalculia, además de que suelen sufrir problemas asociados de carácter internalizante como ansiedad, depresión, inhibición o timidez.^{130,135}

En cuanto a la comorbilidad en la edad adulta, se han descrito cifras elevadas de patología psiquiátrica (2-2,5 veces más frecuente que en controles) con un riesgo particularmente elevado en el caso del trastorno de personalidad antisocial (10 veces) y abuso de drogas y alcohol (4-5 veces).^{136,137} Los adultos con TDAH presentan tasas altas de trastornos del ánimo (2-6 veces), trastornos de ansiedad (2-4 veces), problemas para relacionarse (2 veces) y dificultades en el aprendizaje si los comparamos con la población normal.^{137,138} Las altas tasas de comorbilidad psiquiátrica en adultos con TDAH podrían ser en parte reflejo del impacto de una larga historia de deficiencias adaptativas en el desarrollo, así como

de un determinado contexto familiar, ambiental y posiblemente de vulnerabilidad genética.¹³⁹

La presencia de trastorno de la personalidad antisocial es un importante factor adverso en el curso de la enfermedad. Además, la severidad de los síntomas del TDAH predicen la posterior evolución a trastorno antisocial. Parece que existen factores genéticos que influyen en el riesgo de sufrir ambos trastornos aunque no se han identificado todavía genes específicos.¹⁴⁰

McGough et al. realizaron un estudio en familias de niños con TDAH y observaron que los padres de niños con este trastorno, pertenecían más al grupo de trabajadores no cualificados y menos al grupo de graduados con estudios superiores.

Los sujetos con TDAH tenían un 87 ó 56% de posibilidades de presentar respectivamente al menos uno o dos trastornos psiquiátricos respectivamente asociados a lo largo de su vida comparado con el 64 y 27% en sujetos que no sufren TDAH.¹⁴¹

Se sabe, además, que los niños tanto preescolares como adolescentes no diagnosticados con anterioridad, que sufren TDAH, son más propensos a tener comorbilidad psiquiátrica.¹⁴¹

La última recomendación de la Academia Americana de Pediatría en el proceso diagnóstico del TDAH es la no indicación de rutina de otras pruebas diagnósticas.¹

No se ha demostrado la asociación entre niveles anormales de hormona tiroidea en sangre y la presencia de TDAH. Los escasos casos de trastorno por resistencia a hormona tiroidea, tienen tasas más elevadas de TDAH que en otras poblaciones aunque el trastorno, en estos casos presenta diferentes características. Esta asociación, sin embargo, no justifica el incluir la determinación

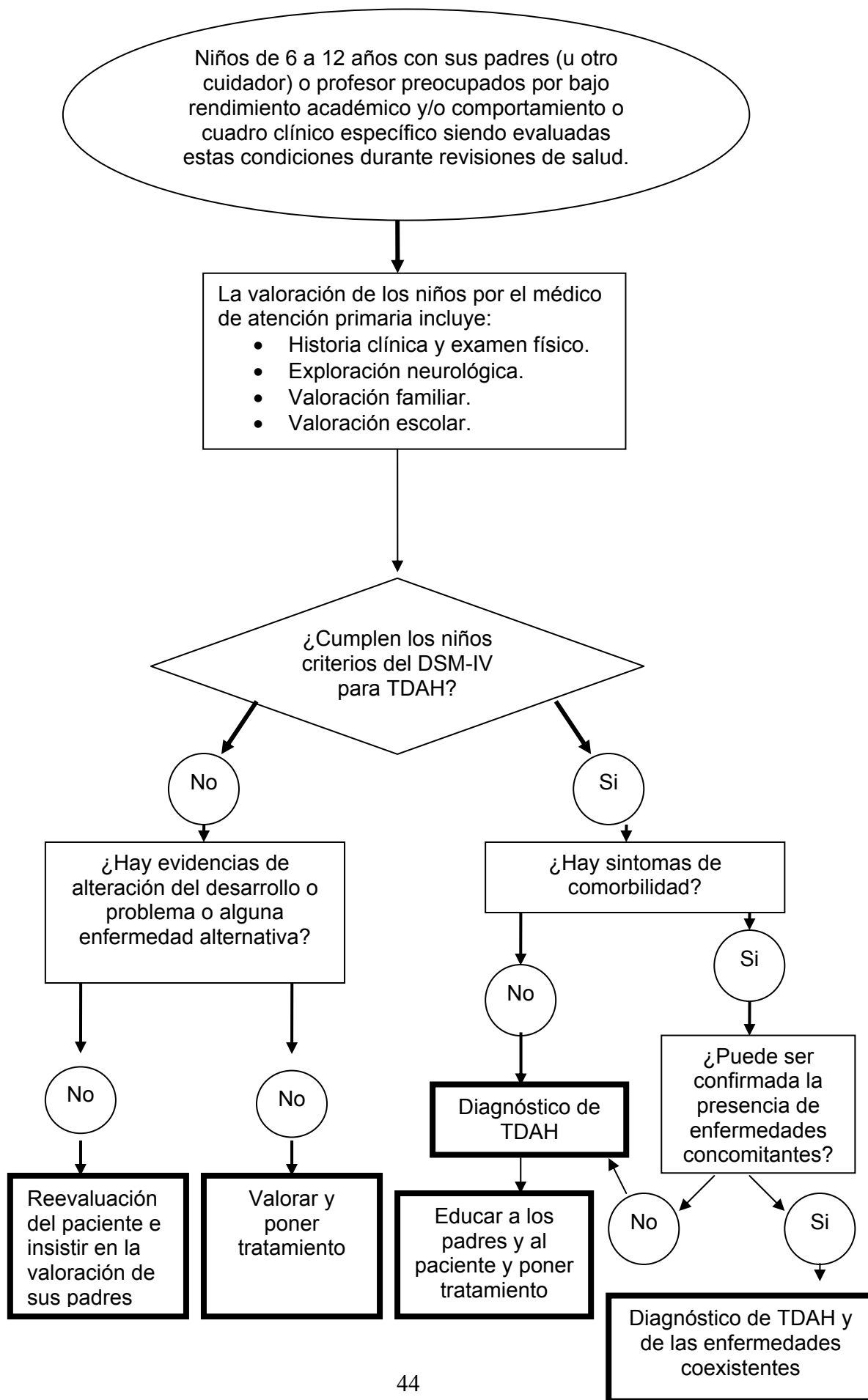
de hormona tiroidea como método de screening de rutina en el diagnóstico de TDAH.^{34,141-143}

Los estudios de imagen cerebral y el electroencefalograma no muestran diferencias significativas entre sujetos con TDAH y controles. Existen varios estudios que han demostrado variaciones en la morfología cerebral comparando ambos grupos, estos hallazgos no discriminan realmente entre niños con o sin esta condición, es decir, existe un solapamiento en los hallazgos de ambos grupos, lo cual deriva en una alta tasa de falsos positivos y falsos negativos.^{34,68,144,145} De manera similar existen estudios que muestran anomalías electroencefalográficas entre niños con TDAH al compararlos con normales pero de nuevo la existencia de un solapamiento de los hallazgos y la falta de consistencia entre los diversos artículos, nos llevan a la conclusión de que la información actual no acredita el uso del electroencefalograma como prueba rutinaria en el diagnóstico del TDAH.¹

Por consiguiente, con los datos actualmente disponibles sobre el tema, no existe ninguna prueba diagnóstica ni complementaria acreditada para uso rutinario en el diagnóstico del TDAH.^{1,34,68,142-145}

Recientemente ha sido evaluada la aplicación de este protocolo, que se resume a continuación (figura 5) para la evaluación del TDAH en la práctica de la pediatría en medios rurales con resultados realmente gratificantes en cuanto a eficiencia y mantenimiento con integridad de las recomendaciones.¹⁴⁶

Figura 5: Diagnóstico y evaluación del niño con TDAH. Algoritmo clínico.¹



2.1.4.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen determinadas ocasiones en las que el propio TDAH se asocia con trastornos neuropsiquiátricos concretos que dificultan el diagnóstico definitivo. Los criterios diagnósticos del DSM-IV se asemejan o incluso se comparten con los de otros trastornos que deben tenerse siempre presentes. El diagnóstico diferencial con estos trastornos debe establecerse siempre antes de confirmar finalmente el diagnóstico, especialmente en niños de menor edad.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

- Trastornos de conducta.
- Trastorno negativista desafiante.
- Depresión mayor.
- Ansiedad. Trastorno de ansiedad por separación.
- Trastorno de angustia.
- Trastorno bipolar.
- Trastorno fóbico y obsesivo-compulsivo.
- Trastorno por consumo de sustancias.

TRASTORNOS MÉDICOS NO ESTRICTAMENTE NEUROLÓGICOS

- Trastornos tiroideos
- Intoxicación-efecto de fármacos: estimulantes, broncodilatadores, antiepilépticos...
- Dolor crónico. Estreñimiento. Hambre. Desnutrición.
- Trastornos genéticos: Turner, síndrome X frágil, fenilcetonuria...
- Trastornos exógenos: plomo, alcohol, tabaco...

TRASTORNOS MÉDICOS CON AFECTACIÓN CARACTERÍSTICA O PREDOMINANTE NEUROLÓGICA

- Trastornos neurocutáneos: neurofibromatosis, Ito, esclerosis tuberosa.
- Neoplasias: histiocitosis, leucemia.
- Epilepsias generalizadas.
- Enfermedades degenerativas: Wilson, leucodistrofia, lipofuscinosis.
- Hidrocefalia.
- Procesos infecciosos: encefalitis, meningitis bacteriana.
- Encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Encefalopatía postraumática.

Tabla 7. Diagnóstico diferencial del TDAH. ^{120,147}

2.1.4.5. CURSO Y PRONÓSTICO. EI TDAH EN EL ADULTO.

El TDAH se asocia a distintos cuadros dependiendo de la etapa de desarrollo en la que se encuentre el paciente.^{148,149} En la edad preescolar, los

niños tienen grandes dificultades para estar quietos y para focalizar su acción en las actividades. Los niños a esta edad presentan problemas a la hora de interactuar con otros niños que se manifiesta en menor capacidad de juego que sus compañeros.¹⁵⁰ Además tienden a ser poco complacientes con los adultos lo cual les lleva a ser de los peor considerados socialmente entre los niños de su edad.¹⁵⁰ En la escuela primaria estos niños continúan experimentando situaciones de conflicto con sus iguales. Persisten los problemas para realizar las tareas que les exigen en la escuela (hacer los deberes, mantener su pupitre en orden etc.). Otros problemas asociados con frecuencia son: una escritura descuidada, trastornos del sueño, comportamiento oposicionista, aumento del riesgo de accidentes y enuresis.¹⁵¹⁻¹⁵³

Durante la adolescencia, período de particular estrés, estudios longitudinales han mostrado que un 80% de los niños con TDAH todavía presentan síntomas.¹⁵⁴⁻¹⁶⁵ Los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad frecuentemente conllevan dificultades para completar sus proyectos académicos, no logrando alcanzar su verdadero potencial académico. En el hogar, los niños suelen tener más conflictos con los padres que los sujetos sin TDAH. Suelen ser inmaduros ocasionando problemas si no están supervisados, con pocas habilidades sociales y manteniendo actividades de riesgo (conducción temeraria, sexo sin protección, uso de drogas etc.).¹⁵⁴⁻¹⁶⁷ En la edad adulta presentan un riesgo más elevado de abandono escolar mostrando diferencias significativas en el rendimiento académico con más problemas de adaptación y disciplina respecto a individuos normales. Tienden a lograr una menor formación académica en comparación con los grupos control aun con niveles de inteligencia similares.^{168,169} Presentan también peor adaptación laboral que los sujetos sin el trastorno.¹⁶⁸ Los problemas laborales pueden derivarse de las dificultades en el control de los

impulsos y de la inatención.^{165,170} La habilidad en la conducción de vehículos se altera lo que ocasiona graves consecuencias desde un punto de vista social y personal ya que sufren más accidentes de tráfico y éstos son más graves.^{171,172} Existen numerosas descripciones del peor ajuste social de los adolescentes y adultos con TDAH y se han descrito específicamente mayores dificultades en las relaciones interpersonales y de pareja.^{171,172}

En la revisión realizada por *Goldstein* en estudios sobre la evolución del TDAH en la edad adulta, halló que el 10-20% de los adultos con historia de TDAH experimenta escasos problemas, mientras que el 60% continúa presentando síntomas así como alteraciones en la adaptación social, problemas académicos y emocionales clínicamente significativos.¹⁶⁸ El 10-30% desarrollan problemas de conducta antisocial asociados a alteraciones producidas por el TDAH y otros trastornos comórbidos.¹⁶⁸ En un estudio prospectivo con 128 niños con TDAH, se observó que a la edad de 19 años el 38% cumplían criterios diagnósticos de TDAH, el 72% presentaba como mínimo un tercio de los síntomas y el 90% mostraba evidencias de una alteración y disfunción clínicamente significativos.¹⁷³ Parece que los síntomas disminuyen un 50% cada 5 años entre las edades de 10 y 25 años por término medio.⁴⁴ La hiperactividad suele ser el primer síntoma en remitir y la falta de atención, el último. La remisión no es frecuente antes de los 12 años y de producirse lo habitual es que sea entre los 12 y 20 años.⁴²

Los criterios diagnósticos del TDAH en el adulto son los mismos que los registrados para los niños.¹⁷⁴ En sujetos que han sido diagnosticados de TDAH en la infancia, y que en la edad adulta no presentan seis o más de los síntomas definidos en el DSM-IV-R, pero continúan manifestando síntomas de TDAH y dificultades en su adaptación, se permite el diagnóstico de TDAH en remisión parcial.¹⁷⁴ Al igual que en la infancia, la presencia de otros trastornos psiquiátricos

asociados al TDAH es frecuente en adultos. Se considera que un 60-70% de los adultos con TDAH presenta comorbilidad psiquiátrica.¹⁶⁰ Estos trastornos son similares a los hallados en la infancia con la diferencia de que existe una mayor prevalencia de drogodependencias y que aparecen trastornos de la personalidad. En los estudios prospectivos y controlados de seguimiento hasta la edad adulta de pacientes diagnosticados de TDAH en la infancia, los trastornos comórbidos más frecuentes son el trastorno depresivo mayor (hasta un 28%), el trastorno antisocial de la personalidad (hasta un 23%), los trastornos por consumo de sustancias (hasta un 19%) y, en menor frecuencia, el trastorno obsesivo-compulsivo.^{165,175,176} Las drogodependencias constituyen uno de los trastornos asociados al TDAH más frecuentes y el riesgo de desarrollarlo es mayor en aquellos pacientes en los que el TDAH se mantiene en la edad adulta.¹⁷⁷ La presencia de TDAH repercute de manera negativa sobre la evolución de la drogodependencia pues existe mayor riesgo de recaídas en el consumo de sustancias.⁴⁵

En cuanto al impacto sobre la calidad de vida, recientes estudios concluyen que los niños con TDAH presentan mayor incidencia de problemas relatados por los padres, del desarrollo emocional, de salud mental y de autoestima.¹⁷⁸ Además los problemas en los niños conllevan un significativo impacto en la calidad de vida de los padres interfiriendo en la actividad y cohesión familiares. Los niños con síntomas más acusados de TDAH, presentan peor calidad de vida a nivel psicosocial. Los niños con múltiples trastornos comórbidos presentan peor índice de calidad de vida comparado con aquellos que presentan un único trastorno comórbido asociado.¹⁷⁸

2.1.5. TRATAMIENTO

La primera recomendación de la Academia Americana de Pediatría para el tratamiento del niño diagnosticado de TDAH es el establecer un programa (figura 6) que reconozca el TDAH como una alteración con carácter crónico.¹ Como otras enfermedades crónicas, el tratamiento del TDAH requiere el desarrollo de planes de tratamiento orientados específicamente al niño que describan métodos y objetivos a cumplir, un régimen de monitorización y un plan detallado de seguimiento. Esto incluye además, educar a padres y niños a cerca de las maneras en las que el trastorno puede afectar a su aprendizaje, desarrollo, autoestima, consideración social y situación familiar.¹

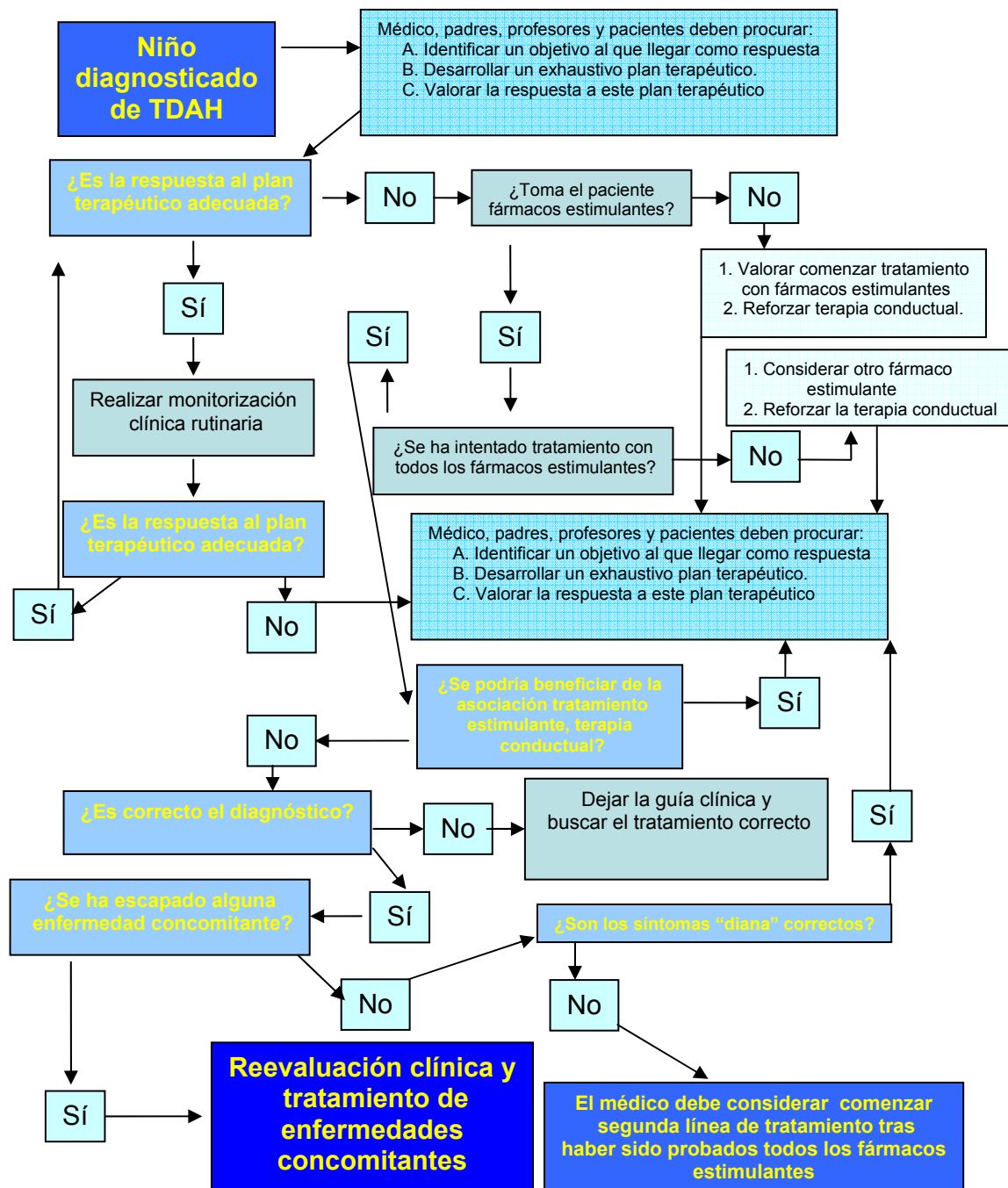


Figura 6: Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del niño con TDAH en edad escolar.¹

Tanto el médico como los padres y el niño deben marcarse objetivos comunes en el seguimiento. Los resultados deseados deberían incluir:

- Mejoría en la relación con los padres, hermanos, profesores y compañeros.
- Disminuir los comportamientos perjudiciales.
- Mejoría en la actuación académica, en concreto en la capacidad de trabajo, eficiencia y conclusión del mismo.
- Aumento de la independencia y responsabilidad en el trabajo en casa (deberes).
- Mejoría en la autoestima.
- Potenciar un tipo de vida más segura.

El proceso del desarrollo de objetivos requiere implicación por parte de los padres, niños, profesores así como del personal escolar que influya directamente en el niño. Estos deben aceptar al menos 3 de los 6 objetivos y cambios deseables como requisitos para elaborar un correcto plan de tratamiento. Los objetivos deberían ser reales, factibles y fácilmente cuantificables.¹

El facultativo debería recomendar medicación farmacológica y/o terapia psicológica como lo apropiado para llevar a cabo dichos objetivos.

2.1.5.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

2.1.5.1.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESTIMULANTE

En la siguiente tabla se muestra un resumen de la medicación utilizada habitualmente y admitida por la Academia Americana de Pediatría para los niños con diagnóstico de TDAH.¹

NOMBRE GENÉRICO	NUMERO DE TOMAS DIARIAS	DURACIÓN DEL EFECTO	DOSIS
FARMACOS ESTIMULANTES			
(primera línea de tratamiento)			
Metilfenidato			
De liberación inmediata	Dos o tres veces al día	3-5 horas	5-20 mg
De acción intermedia	Una vez al día	3-8 horas	20-40 mg por la mañana y 20 mg a mediodía.
De liberación prolongada	Una vez al día	8-12 horas	18-72 mg
Anfetamina			
De liberación inmediata	Dos o tres veces al día	46 horas	5-15 mg
De acción intermedia	Una o dos veces al día	6-8 horas	5-30 mg (una vez al día) 5-15 mg (dos veces al día)
De liberación prolongada	Una vez al día		15-30 mg
ANTIDEPRESIVOS			
(segunda línea de tratamiento)			
Tricíclicos (ADT): imipramina, desipramina	Dos o tres veces al día		2-5 mg/Kg/día
Bupropión	Una, dos o tres veces al día		50-100 mg (tres veces al día) 100-150 mg (dos veces al día)
OTROS FÁRMACOS			
INHIB. SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN NORADRENÉRGICA: atomoxetina	Una o dos veces al día	5-8 horas	1,4 mg/Kg/día ó dosis máxima de 100 mg/día repartidos en una o dos dosis
INHIB. DE MONOAMINOOXIDASA (IMAO): MAO-A, MAO-B, moclobemida, fenzina, tranilcipromina.			
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS): citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina			
AGONISTAS ALFA-2 NORADRENÉRGICOS: clonidina, guanfacina			

Tabla 8: Fármacos utilizados y aceptados en el tratamiento del TDAH ^{1,179}

Diversos estudios ponen de manifiesto la medicación estimulante como la más efectiva en el manejo de los síntomas del TDAH: tres metaanálisis¹⁸⁰⁻¹⁸² y una revisión de revisiones¹⁸³ demostraron la eficacia a corto plazo de la medicación estimulante en la reducción de síntomas del TDAH así como la mejora funcional en diversos puntos. Los efectos más potentes se encontraron en el comportamiento social y en la escuela, en los síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad.¹⁸⁴ Los efectos sobre el nivel de inteligencia y exámenes académicos fueron más modestos. *Swanson* numeró de una manera más concreta los síntomas que mejoraban (exceso de actividad, inatención, impulsividad, autocontrol, obediencia, agresividad física y verbal, interacciones sociales con compañeros, profesores y padres, productividad y precisión académica) y los que no mejoraban (habilidades en la lectura, habilidades sociales, aprendizaje, logros académicos, conducta antisocial y cantidad de arrestos).²⁵

Los fármacos psicoestimulantes están indicados en el tratamiento del TDAH con o sin comorbilidad (tanto en EEUU como en España) así como en otras alteraciones. Estos fármacos están contraindicados en las situaciones de alergia específica a estos fármacos, glaucoma, enfermedad cardiovascular sintomática, hipertiroidismo, hipertensión, estados depresivos graves, uso combinado con IMAO, trastorno psicótico activo, embarazo y lactancia. Además en EEUU según la Food and Drug Administration (FDA) también son contraindicaciones la presencia de tics motores, ansiedad marcada e historia familiar o diagnóstico de síndrome de la Tourette. Se debe tomar precauciones en caso de epilepsia o en pacientes con electroencefalogramas patológicos (estos fármacos rebajan el umbral de las crisis), o si el paciente tiene historia de abuso de sustancias (por el riesgo de dependencia con esta medicación).¹⁸⁵⁻¹⁸⁸

El uso de estimulantes no requiere la realización previa de analíticas de sangre o monitorización con electrocardiograma.¹

Un estudio del National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with Attention deficit/Hyperactivity Disorder (MTA) comprobó la eficacia de los estimulantes en un seguimiento de 14 meses de duración.¹⁸⁹ En este estudio 579 niños con TDAH fueron distribuidos en cuatro grupos: sólo con medicación, medicación y tratamiento conductual, solo tratamiento conductual y controles obtenidos de la población normal. El estudio mostró una marcada reducción en los síntomas del TDAH en el grupo tratado solo con medicación (el 85% de los niños tratados recibieron fármacos estimulantes) y en el grupo que combinaba las dos terapias. Además los padres y profesores de los niños que recibieron un tratamiento combinado se mostraron significativamente más satisfechos con el tratamiento^{190,191}

Los efectos de los fármacos psicoestimulantes sobre la conducta alterada fueron descubiertos en el año 1937.¹⁹² De estos, el fármaco más frecuentemente utilizado en la actualidad (en EEUU el 90% de los tratados con psicoestimulantes lo consumen), es el metilfenidato.⁴⁶ Desde que se empezó a utilizar en 1955, su consumo ha aumentado considerablemente. En 1995 aproximadamente un 2,8% (1,5 millones) de niños entre 5 y 18 años tomaban metilfenidato en EEUU.¹⁹³ *Criado-Álvarez y col.* estudiaron el consumo de metilfenidato entre los años 1992 y 2001 en España y observaron un incremento anual del 8% que ha sido uniforme desde 1992, con una variación ascendente del odds ratio desde 0,19 hasta el año 2001 siendo, este aumento, estadísticamente significativo ($p < 0,05$) todos los años.¹⁹⁴

El mecanismo de acción de los psicoestimulantes se explica por un bloqueo de la recaptación de las catecolaminas en las terminales nerviosas presinápticas,

previniendo de este modo su degradación por la enzima monoamino oxidasa.^{4,195}

Además parece que causan una liberación retrógrada de catecolaminas a través del transportador y actúan en el almacenaje vesicular de las catecolaminas. Los estimulantes aumentan también la sensibilidad del receptor de dopamina, modulando la acción de los receptores. Otros autores dudan que se conozca todavía el lugar de acción específico de los psicoestimulantes en el SNC. Dentro de las teorías expuestas la *teoría de la activación óptima de Zentall* describe la actuación de los fármacos potenciando el nivel de actuación y provocando así una reducción de los síntomas producidos como consecuencia del intento del sujeto de incrementarlo.¹²⁴ Para algunos autores estas drogas estimularían directamente los receptores α - y β -adrenérgicos en córtex cerebral y especialmente en el sistema reticular activador ascendente y para otros el TDAH se debe a una variabilidad en el nivel de activación y la eficacia de los estimulantes a su acción homeostática, es decir, a su capacidad para aumentar la sensibilidad a los estímulos débiles y disminuirla a los fuertes, en resumen, la medicación actuaría activando los procesos de autorregulación.⁴

El metilfenidato es una amina secundaria que presenta 4 isómeros ópticos: d-threo, l-threo, d-erythro y l-erythro. Presenta estereoselectividad en el lugar de unión del receptor que se relaciona con la respuesta. El preparado estándar está compuesto por la forma threo, d y l racémica, que parece ser la forma activa en el SNC. Se cree que el isómero d-metilfenidato es la forma activa. El compuesto purificado de d-threo metilfenidato es el dexmetilfenidato, que se ha mostrado como igual de efectivo que el racémico con mitad de dosis.¹⁹⁵

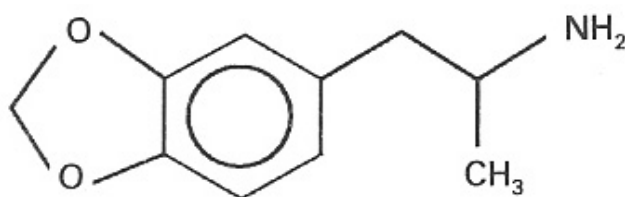


Figura 7: estructura química del metilfenidato.¹⁹⁵

Los preparados de acción prolongada presentan diferentes sistemas de liberación que permiten superar la taquifilaxia y la tolerancia aguda. Hay evidencia de que la efectividad farmacodinámica de los fármacos estimulantes disminuye de manera aguda, en minutos u horas, a pesar de los niveles adecuados en sangre. Así los preparados de liberación prolongada presentan ventajas como no necesitar la administración en la escuela, menor consciencia por parte de los niños de estar tomando medicación y aumento del cumplimiento del tratamiento.¹⁹⁶

Los efectos secundarios de los fármacos estimulantes incluyen disminución del apetito, trastornos del sueño (insomnio), aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial y psicosis tóxica. Los trastornos del sueño pueden corregirse disminuyendo las dosis del final de la tarde o bien añadiendo otros fármacos como clonidina.^{197,198} La anorexia y su consecuente pérdida de peso podrían tener efectos sobre el crecimiento longitudinal de los niños. Aunque se ha demostrado que la talla final no suele afectarse, algunos facultativos recomiendan periodos de descenso en la medicación o “drug holiday” para evitar importantes pérdidas de peso sin embargo, no hay conclusiones sobre las ventajas o riesgos que esta decisión podría producir.¹⁹⁹⁻²⁰⁴ Estos descensos deben realizarse con precaución debido a que se ha descrito un deterioro conductual en interrupciones abruptas de la medicación. Además, debemos tener en cuenta la posibilidad de tratamientos alternativos ante la sospecha de inframedicación. Aproximadamente

un 15-30% de los pacientes experimentan tics, la mayoría de los cuales son transitorios, mientras están bajo el efecto de la medicación. Los efectos de la medicación son impredecibles y además hay que tener en cuenta que aproximadamente la mitad de los sujetos con síndrome de la Tourette presentan TDAH. La presencia de tics antes o durante el tratamiento no es una contraindicación absoluta para el uso de medicación estimulante.^{205,206} La pemolina se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad con elevación de enzimas que evalúan la función hepática (GOT y GPT) después de varios meses de tratamiento. En este caso la FDA sí recomienda monitorizar la función hepática cada 2 semanas e informar a los padres sobre los síntomas y signos de alarma característicos de la hepatitis.

Las dosis adecuadas de medicación estimulante no son dependientes del peso. Se inicia el tratamiento con una dosis baja y se va incrementando en función de la variabilidad individual dosis-respuesta. El clínico podría seguir incrementando la dosis en función de conseguir mejores resultados aunque esta estrategia requiere la disminución en cuanto aparecen efectos colaterales o si no se produce mejoría de los síntomas.²⁰⁷ La mejor dosis para darle a un niño es aquella que lo mantiene con efectos óptimos y mínimos efectos secundarios. Los horarios de tomas de medicación dependen mucho de los objetivos a alcanzar (por ejemplo si el objetivo más importante es mejorar el comportamiento en clase, las tomas se dirigirán más a los días y horarios escolares).

En el caso de que el tratamiento con estimulantes no sea efectivo, el clínico debe incrementar la dosis o bien recomendar otro. Al menos un 80% de los niños responden a uno de los fármacos psicoestimulantes si estos se toman de una manera sistemática pero de no ser así la mayoría de los que no responden al primer fármaco lo harán al segundo.²⁰⁷ Otras razones para intentar el segundo

fármaco estimulante son la mayor eficacia de medicación estimulante frente a no estimulante, los numerosos estudios cruzados que demostraron la eficacia de diferentes fármacos estimulantes en el mismo niño y la existencia de respuestas idiosincrásicas a la medicación.^{184,208,209} Cuando con el segundo fármaco tampoco se obtiene la respuesta esperada, se puede intentar con un tercer fármaco estimulante, por las mismas razones.²¹⁰

No existen diferencias entre metilfenidato y dextroanfetamina o entre diferentes formas de estos dos estimulantes.²⁰⁸ Ambos estimulantes disminuyen los síntomas de TDAH de una manera similar aunque, individualmente, cada niño puede responder a uno de los estimulantes y no al otro.

2.1.5.1.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO ESTIMULANTE

Evidencias actuales argumentan el uso de antidepresivos tricíclicos (ADT) y bupropión en el tratamiento del TDAH. Nueve estudios evaluaron los ADT (6 evaluaron la desipramina y 3 la imipramina) e indicaron en todos los casos los efectos positivos sobre los síntomas del trastorno.^{208,210} Cuatro trabajos compararon ADT y metilfenidato y no observaron grandes diferencias o bien de escasa importancia a favor del fármaco estimulante.²⁰⁸ Los expertos recomiendan únicamente el uso de ADT después de constatar el fallo con 2 ó 3 estimulantes, siempre que los padres estén familiarizados con el uso de este tipo de fármacos o en caso de efectos adversos intolerables a la medicación estimulante. Los ADT han mostrado una considerable mejora en los síntomas de TDAH con depresión, ansiedad o tics coexistentes.²¹¹ La desipramina se ha asociado, muy raramente, con muerte súbita aunque este suceso ha aumentado la preocupación por un posible riesgo potencial cardiotoxico en la población pediátrica.^{211,212}

La clonidina, usada eventualmente como tratamiento de TDAH, demostró ser más eficaz que el placebo en la modificación de síntomas aunque con resultados más discretos que con otros estimulantes. Su uso ha sido bien documentado en niños con TDAH y comorbilidad añadida, en especial trastornos del sueño.^{197,198} Los neurolépticos se prefieren de elección cuando la sintomatología conductual es muy grave, sobre todo si se acompaña de agresividad.¹²⁰

La atomoxetina es un fármaco alternativo aprobado en el 2002 por la FDA para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes.²¹³ Su mecanismo de acción es inhibir al transportador presináptico de norepinefrina en el SNC aumentando los niveles de norepinefrina y dopamina, especialmente en corteza prefrontal. Presenta un tiempo mayor de inicio de acción así como una mayor vida media que el metilfenidato de acción corta (similar en esto último a los preparados de liberación prolongada de metilfenidato). Recientes descubrimientos han demostrado la existencia de metabolizadores lentos (a través de la vía enzimática del citocromo P-450 2D6 (CYP2D6), que es genéticamente polimorfo en humanos) que presentan mayor eficacia en la corrección de los síntomas con efectos secundarios de menor calibre.²¹⁴ Los efectos secundarios no incluyen anorexia, por lo que no serían necesarias las “vacaciones terapéuticas”. Tampoco está descrito el insomnio como reacción adversa sino que produce más bien todo lo contrario (somnolencia). Diversos estudios han demostrado mejorías significativas en los síntomas de TDAH así como en el funcionamiento familiar y social comprado con placebo.^{215,216}

En el European College of Neuropsychopharmacology del 2001, se llegó al consenso para valoración de respuestas al tratamiento en el TDAH y así como en otras condiciones se necesita una reducción de los síntomas en un 50% como

criterio para definir a los respondedores, en el TDAH una reducción del 30% de los síntomas, utilizando como escala la DSM-IV-R, es suficiente.²¹⁶

Cuando el tratamiento seleccionado no nos lleva a cumplir los objetivos pactados, el clínico debe volver a evaluar el diagnóstico inicial, el uso de del tratamiento apropiado, el cumplimiento del mismo y la presencia de alteraciones coexistentes.²¹⁷ (Figura 6)

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los niños con TDAH responden a regimenes terapéuticos que incluyen medicación estimulante y/o intervenciones con terapia conductual.

2.1.5.3. TRATAMIENTO PSICOLÓGICO.

Este consiste en intervenciones directas sobre el niño con TDAH para modificar su estado de ánimo (por ejemplo terapia con juegos) o patrones cognitivos (por ejemplo con terapia cognitiva o cognitivo-conductual). Aunque estas terapias se pueden intuir como de gran ayuda, lo cierto es que existe una escasa eficacia documentada en niños con TDAH, además de que los objetivos alcanzados no se trasladan al ambiente escolar y familiar.³⁸ En contraste con esto, la terapia conductual sí produce sucesivos cambios en la conducta en niños con TDAH.²¹⁸

La terapia conductual consiste en una amplia gama de intervenciones específicas con el objetivo común de modificar las condiciones psicológicas y sociales para cambiar el desarrollo conductual.^{1,120,219} Las técnicas deben suplementarse con la colaboración de padres y profesores ya que está demostrado que la intervención en múltiples ambientes contribuye a un sucesivo cambio en la conducta del niño.⁴⁰ La terapia conductual se desarrolla con diferentes técnicas

como por ejemplo demostrando refuerzos a situaciones deseables o buenas (refuerzo positivo) o bien las consecuencias del no alcanzar los objetivos (refuerzo negativo o castigo). La acción repetitiva de los refuerzos gradualmente moldea la conducta del niño.²¹⁸ Otra técnica sería el establecer un “sistema de cambio” por ejemplo con puntos, símbolos etc. para guiar al niño respecto al grado de éxito al alcanzar los objetivos y al mismo tiempo como señal para proporcionar recompensas o castigos.²¹¹ Otras técnicas se centran en el entrenamiento de habilidades como el autoaprendizaje, autoevaluación, autocontrol, autorrefuerzo, manejo de los enfados y comportamiento social. Estas habilidades cognitivas han sido diseñadas en formatos individuales o grupales o bien con modelos como herramienta primaria de entrenamiento.

Existen una serie de terapias alternativas que se deben conocer ya que algunas presentan estudios donde constatan su utilidad.²²⁰ Algunas de estas terapias son la dieta de *Feingold*, la dieta libre de aditivos de *Kaiser*, las cuales presentaron mejoras en el 5% de los niños con TDAH, un porcentaje no mayor de lo esperado con placebo.²²⁰ Otras terapias que se han presentado como efectivas es la homeopatía, con estudios que avalan científicamente su efectividad, en concreto en las funciones cognitivas y conductuales aunque otros estudios no observan efectividad en esta terapia.^{221,222}

2.2. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

2.2.1. CONCEPTO

La presentación de un ruido provoca una variedad de respuestas fisiológicas que pueden ser medidas por técnicas neurofisiológicas. Una de estas técnicas permite que componentes generados en el sistema auditivo, puedan ser recogidos mediante electrodos situados en la superficie craneal. La transmisión en la actividad a lo largo de un nervio es relativamente lenta y, se sabe, que cada vez que ocurre una transmisión sináptica, se causan discretos retrasos de aproximadamente 0,5-0,7 milisegundos (ms), así, mediante un estímulo auditivo en forma de *click*, se constituiría una respuesta o potencial evocado con una serie de ondas que individualmente representan la activación de sucesivas estructuras diferentes de la vía auditiva aferente.^{223,224}

2.2.2. HISTORIA DEL CONCEPTO

Los potenciales evocados después de un estímulo auditivo han sido registrados a lo largo de la historia desde el córtex,^{225,226} desde el tronco cerebral,²²⁷ desde el octavo par,²²⁸⁻²³⁰ cóclea⁴ y a nivel de pericráneo.^{4,231}

La necesidad de disponer de un estudio no invasivo llevó al mayor desarrollo del registro con electrodos en scalp y en las proximidades de conducto auditivo (lóbulo de la oreja o mastoides) ya que la colocación de un electrodo activo en el promontorio, ventana redonda o en la vecindad del oído permite registrar mejor los fenómenos eléctricos periféricos.

2.2.3. CLASIFICACIÓN DE LAS RESPUESTAS

La latencia es el mejor criterio para clasificar estas respuestas, entendiendo por latencia el tiempo transcurrido entre la administración del estímulo y la aparición de la respuesta.

La primera clasificación sobre las respuestas evocadas auditivas según su latencia la realiza *Davis* dividiéndolas en rápidas, lentas y tardías. Las respuestas rápidas (latencia inferior a 50 ms) representan la respuesta de diversas estructuras neurales de la vía auditiva incluyendo el córtex y también ciertos reflejos musculares audiogénicos.²³² Las respuestas lentas (entre 50 y 100 ms) parecen estar generadas por las áreas corticales auditivas primarias. Las respuestas más tardías (100-300 ms) parecen estar generadas en áreas corticales de asociación. Las respuestas de más de 300 ms denominadas “onda de la expectativa” o P₃₀₀ se caracterizan por no indicar capacidad auditiva, sino habilidad de comprensión del lenguaje.

A partir de 1960 se describieron diversas respuestas rápidas y además se demostraron diferencias de gran interés teórico y práctico en las respuestas lentas y tardías que relacionaban las primeras con función auditiva y las lentas y tardías con función cerebral ligada a ella. *Ruth y Lambert* describieron la clasificación vigente en la actualidad:²³²

- Respuestas de latencia corta: primeros 1 a 15 ms.
- Respuestas de latencia media: entre 15 y 80 ms.
- Respuestas de latencia larga: entre 80 y 750 ms.

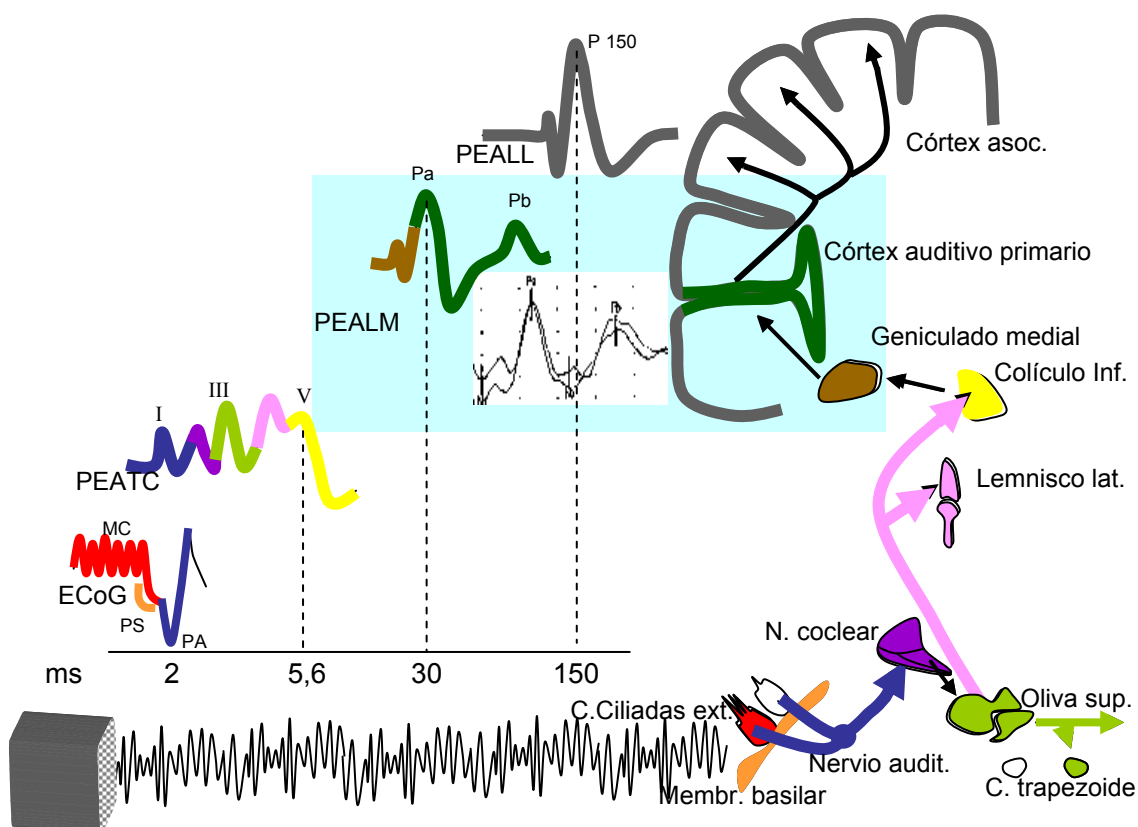


Figura 8. Potenciales evocados de latencia corta, media y larga y sus generadores neurales (Otero J.)

2.2.4. VÍA AUDITIVA^{56-58,233}

Es necesaria una descripción sobre la anatomía funcional de la vía auditiva para interpretar posteriormente los registros que estudiamos.

Las vías acústicas o auditivas constituyen un sistema aferente especial que transmiten las sensaciones auditivas o sonidos desde el caracol membranoso, donde son recogidas a nivel del órgano de Corti hasta la corteza cerebral, donde se completa el procesamiento.

Desde el punto de vista fisiológico, la vía auditiva puede ser dividida en sistema auditivo periférico (receptor y neuronas auditivas primarias) y sistema auditivo central (desde núcleo coclear a corteza cerebral).

2.2.4.1. PRIMERA NEURONA

La parte noble o sensorial del órgano auditivo es el órgano de Corti y es desde sus células ciliadas internas (receptores auditivos) de donde parten las neuronas auditivas primarias (primera neurona) cuyos cuerpos celulares forman el ganglio espiral y cuyos axones forman el nervio acústico u VIII par craneal. El nervio auditivo compuesto por el nervio coclear o verdadero nervio de la audición y el nervio vestibular o nervio del equilibrio, atraviesa el conducto auditivo interno junto al nervio facial o intermedio de Wrisberg, para, posteriormente, penetrar a nivel de la fosilla lateral del bulbo en el tronco del encéfalo y en el bulboprotuberancial a nivel del ángulo bulbo-pontocerebeloso. A nivel del surco bulboprotuberancial el nervio auditivo sufre una nueva división en dos raíces: interna o vestibular (pasa por dentro del cuerpo restiforme) y externa o coclear (representa la vía coclear y pasa por fuera del cuerpo restiforme).

La rama coclear termina en el bulbo y es intrabulbar en todo su trayecto. Tras introducirse en el bulbo se dirige lateral y posteriormente para, rodeando el cuerpo restiforme, terminar en dos núcleos grises que constituyen el primer relevo de la vía auditiva. Estos núcleos son:

- Núcleo coclear dorsal o núcleo acústico lateral: Es el más voluminoso. Se sitúa en el límite del pedúnculo cerebeloso inferior y del bulbo a nivel del *recessus lateralis* del cuarto ventrículo (tubérculo acústico, estría acústica o tubérculo lateral del cuarto ventrículo). Se proyecta en el núcleo ventral del

lemnisco lateral y en el colículo inferior contralateral. Son las neuronas del núcleo dorsal las que reciben las influencias inhibitoras más importantes, que procederían del propio núcleo coclear dorsal, del núcleo coclear anteroventral (ver a continuación) y de centros superiores, así como del oído contralateral (a través de vías todavía desconocidas). De todo lo anterior se deduce que el núcleo coclear ha pasado a de ser una simple estación de contacto a constituir el centro de integración donde se lleva a el primer “tratamiento” de la información que procede del nervio auditivo.

- Núcleo coclear ventral o núcleo acústico anterior. Más pequeño, situado por delante y afuera del cuerpo restiforme. Se divide a su vez en:
 - o Núcleo coclear anteroventral: se proyecta a través del cuerpo trapezoidal, en la oliva superior lateral ipsilateral y en la oliva superior medial de ambos lados.
 - o Núcleo intermedio: se proyecta en el núcleo medial del cuerpo trapezoidal contralateral.
 - o Núcleo coclear posteroventral: se proyecta en el complejo de la oliva superior y en los núcleos preolivares por medio del cuerpo trapezoidal.

2.2.4.2. SEGUNDA NEURONA

Los cuerpos celulares están en los núcleos cocleares dorsal o ventral formando parte de lo que clásicamente se conoce como vías acústicas centrales. Del núcleo coclear ventral surge el fascículo ventral y del dorsal el fascículo dorsal,

que constituirá las estrías acústicas. El conjunto de los dos fascículos va a dar lugar al fascículo o cinta de Reil o lemnisco lateral.

El lemnisco lateral constituye la principal vía auditiva central y está compuesto por fibras que proceden de los núcleos cocleares y del complejo olivar de ambos lados y, probablemente por fibras descendentes que asocian diferentes niveles del sistema auditivo. El lemnisco lateral se compone de fibras directas (20%) y de fibras cruzadas (80%). Ascende por la parte lateral de la formación reticular del puente y al llegar al mesencéfalo se sitúa en la región dorsolateral del tegmento o calota mesencefálica originando, el *trigonum lemnisci*. En el hombre, al contrario que en la mayoría de los mamíferos, tan sólo unas cuantas fibras del lemnisco lateral terminan en los tubérculos cuadrigéminos inferiores o colículos inferiores ya que la mayoría de ellas van por el brazo conjuntival posterior del colículo inferior para terminar alrededor de las células del núcleo geniculado medial del tálamo. El colículo inferior o tubérculo cuadrigémino posterior está situado en el tectum mesencefálico y constituye una importante estación de enlace de las vías auditivas centrales.

El lemnisco lateral consta de dos núcleos en su trayecto pontino:

- núcleo ventral que recibe fundamentalmente colaterales del núcleo coclear dorsal contralateral, activándose al mayor parte de las neuronas sólo por activación contralateral y
- núcleo dorsal que recibe de forma predominante aferencias del núcleo coclear contralateral. Los dos núcleos dorsales del lemnisco lateral están reunidos por la comisura de Probst.

2.2.4.3. TERCERA NEURONA

Se sitúa en la parte dorsal del núcleo geniculado medial que está entre la porción rostral del mesencéfalo y el pulvinar del tálamo.

El colículo inferior y el cuerpo geniculado medial son centros de integración en los que, por sus importantes interacciones sinápticas activadoras e inhibitoras, se posibilita un gran tráfico de información. Se comportan así mismo como centros de integración multisensorial, recibiendo aferencias vestibulares, somestésicas y visuales.

Los dos cuerpos geniculados mediales están interconexionados entre sí gracias a la comisura de Gudden, que es un sistema de fibras comisurales adheridas a la cara posterior del quiasma óptico.

La comisura de Probst a nivel de los dos núcleos dorsales del lemnisco lateral, la comisura de Gudden a nivel de los cuerpos geniculados y el cuerpo calloso conectan de manera principal los lados izquierdo y derecho de la vía auditiva.

Las radiaciones acústicas, o haces geniculo-temporales, último apartado de la vía acústica, nacen en el cuerpo geniculado medial, pasan por las porciones sublenticular de al cápsula interna para terminar en la circunvolución temporal transversa.

2.2.4.4. CORTEZA CEREBRAL AUDITIVA

En el hombre, el área auditiva cortical se sitúa en el área 41 y 42 de Brodmann, que están en la parte posterior de la circunvolución temporal extendiéndose al interior de la cisura lateral de las circunvoluciones de Herschl.

2.2.5. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO CEREBRAL

Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) son las respuestas obtenidas entre 1 y 15 ms después del estímulo auditivo y recogidas al registrar entre vértex y mastoides o lóbulo de la oreja.

Estos potenciales se caracterizan por una serie de 5 a 7 ondas positivas hacia vértex y clásicamente representadas mediante números romanos de I a VII. Las respuestas se cuantifican por convenio según su latencia de las ondas, diferencias de latencia entre las ondas o latencias interpico, amplitudes de las ondas y relación entre las amplitudes de la onda I y V. Algunos autores reconocen morfologías normales y anormales aunque este es un criterio bastante subjetivo.

Los datos de normalidad deben ser corregidos en función de la edad y, según algunos autores también en función del sexo. Otro factor que pueden modificarlos es la temperatura (la hipotermia aumenta la latencia y puede producir disminución de amplitud) sin embargo son bastante independientes del nivel de conciencia y del efecto de las drogas.²³⁵

Los PEATC presentan carácter evolutivo según la edad así, en el recién nacido presenta una morfología diferente con latencias de las onda I y V aumentadas y onda II mal definida. La amplitud de onda I es mayor que en el adulto mientras que la de la onda V es menor con lo que el cociente V/I se encuentra disminuido en el recién nacido. En prematuros y recién nacidos las ondas II, IV y VI están mal definidas y el interpico I-V es mayor que en adultos. Existe una disminución en la latencia de la onda V a una velocidad de 0,2 ms/semana entre la 26 semana y la 40 semana de edad gestacional. Después del período neonatal, las latencias disminuyen lentamente, alcanzando los valores del adulto alrededor del año de edad.^{4,236}

Rodríguez Sáez, estudió las diferencias de los PEATC en función de la edad o maduración: las latencias variaban hasta los 3 años excepto con la latencia del componente V que aún muestra diferencias a estas edades.²³⁶ El componente V se mostró como el último en finalizar su maduración tanto en latencia como en amplitud, fenómeno que ocurre después de los tres años cuando para el resto de los componentes ocurre antes.

El conocimiento de los generadores de los PEATC ha avanzado mucho en los últimos años gracias a los registros intracraneales y pericraneales simultáneos siendo la conclusión de la mayoría de los autores que más de una estructura anatómica contribuye a cada onda y que cualquier estructura anatómica puede contribuir a más de una onda. Realizando una síntesis de los resultados usando diferentes métodos se llega a la siguiente descripción sobre los neurogeneradores de las ondas positivas en vértex (registrados por electrodos superficiales en vértex y lóbulo de la oreja del lado estimulado y evocados con *clicks*).²³⁵

- Onda I: porción distal del nervio auditivo o periférica.
- Onda II: porción proximal del nervio auditivo y potenciales postsinápticos del núcleo coclear del tronco cerebral.
- Onda III: núcleo coclear.
- Onda IV: complejo olivar superior, lemnisco y núcleos.
- Onda V: terminación del lemnisco lateral en el colículo inferior del lado contralateral.
- Onda VI y VII (definidas sólo por algunos autores, de ahí su uso limitado): probablemente la onda VI en el cuerpo geniculado medial por encima del colículo y la onda VII en el córtex auditivo primario.

Aunque, no parece correcto el localizar de manera absoluta el origen de cada onda, es suficiente para la aplicación clínica identificar la onda I con el VIII par y las ondas III y V con el tronco cerebral. Así el tiempo de conducción del interpico III-V representaría la conducción a través del tronco cerebral.

2.2.6. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE LATENCIA MEDIA

Entre los 15 y los 80 ms que siguen a la activación de los receptores cocleares es posible registrar, mediante electrodos superficiales, variaciones de potencial que conocemos como potenciales evocados auditivos de latencia media (PEALM). En el individuo adulto normal presentan varios componentes, generalmente denominados Na, Pa, Nb y Pb, entre los que Pa y Pb son dominantes.

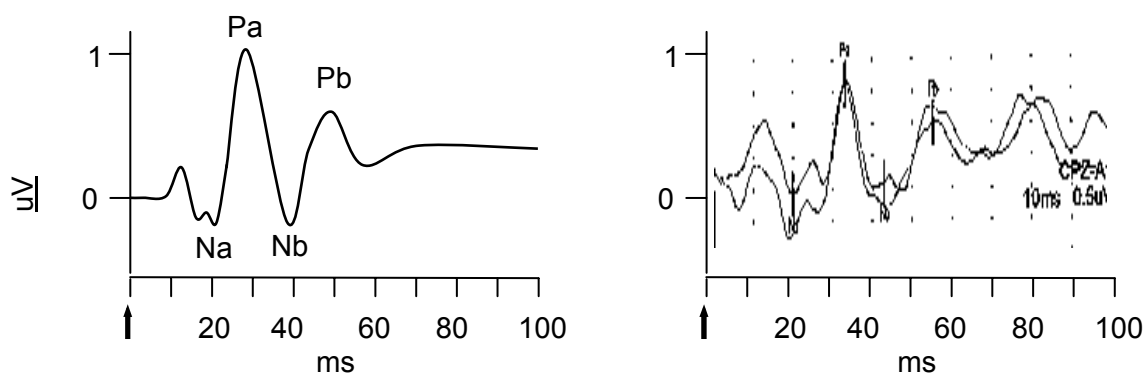


Figura 10. Representación esquemática y registro real de PEALM con sus principales componentes, tal y como se realiza en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Autores como *Kraus y Kavanaugh* en la década de los 80 describieron una mayor variabilidad de los PEALM que los PEATC en la población normal así como

a la hora de repetir la prueba pero *Rodríguez Sáez y Vidal* objetivaron la similitud de los trazados en un mismo individuo.^{4,236}

Existen varios factores que influyen en los PEALM: el sueño y nivel de alerta, edad y la presencia de anestésicos.

Las ondas anteriores a 30 ms (Pa) son relativamente estables en relación con los cambios del nivel de conciencia pero ondas posteriores cambian durante el sueño (el componente Pb desaparece durante las fases III y IV de sueño NREM y el componente Pa disminuye su amplitud) (figura 11).

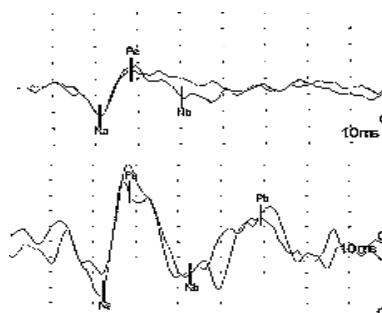


Figura 11. PEALM: trazados superiores en sueño e inferiores en vigilia (10 ms/división horizontal, 0,5 μ V/división vertical), tal y como se registra en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Los anestésicos generales como el propofol afectan a los PEALM, aumentando las latencias y disminuyendo las amplitudes de los componentes Pa y Nb y recuperando sus valores normales al cesar la anestesia.²³⁵

La maduración supone una escasa variación morfológica ya que las latencias sólo varían en los componentes Na y Pa y no de forma significativa y la amplitud aumenta entre los 3-4 años para disminuir después. *Rodríguez Sáez* distinguió cuatro períodos de maduración según los cambios en las latencias: disminución hasta el primer año, aumento hasta los 2-3 años, caída brusca hasta los 5-6 años y ligero aumento hasta los 18-21 años.^{4,236}

El origen de los componentes Pa y Pb no está determinado con precisión si bien se descarta una procedencia miogénica de los mismos al no ser eliminados por los bloqueantes neuromusculares.²³⁷ Se han intentado diferentes aproximaciones metodológicas para determinar el o los neurogeneradores de estos componentes: registro eléctrico extracraneal, registro eléctrico cortical, registro eléctrico intracortical a diferentes niveles de profundidad, registro magnético y por último, registro eléctrico y/o magnético en pacientes con lesiones localizadas en el lóbulo temporal. Haremos referencia casi exclusiva a datos obtenidos en la especie humana ya que las estructuras generadoras de los PEALM y la actividad que generan no son fácilmente extrapolables desde otras especies animales.

Hace casi medio siglo se sugirió que las respuestas de latencia media podrían ser generadas en el córtex auditivo y años más tarde se aportaron nuevos datos que parecían confirmar tal origen, si bien con anterioridad, en registros intracorticales a diferente profundidad, no se había podido observar la inversión del componente Pa.^{237,238} Los registros neuromagnéticos en individuos normales demuestran que el córtex auditivo supratemporal está en actividad durante la generación del componente Pa, tanto en las respuestas ipsi como contralaterales y tanto en respuesta a la estimulación con *burst* como con *click*.²³⁹⁻²⁴¹

En pacientes con lesiones unilaterales corticales o subcorticales se pudo determinar que el componente Pa depende de la integridad del córtex auditivo supratemporal mientras que el componente Na sería generado a nivel subcortical.²⁴² El registro simultáneo del potencial de latencia media y del campo magnético de latencia media, sin embargo, llevan a la conclusión de que el generador principal del componente Pa de este último es el córtex auditivo

mientras que el componente Na del potencial evocado se genera sólo parcialmente en el córtex auditivo.²⁴³ Esta posibilidad se había propuesto con anterioridad.²⁴⁴

Los registros neuromagnéticos en el hombre ponen de manifiesto un componente positivo a una latencia aproximada de 50 ms. pero en estudios mediante registro con microelectrodos a diferentes profundidades en el córtex auditivo, al igual que en el caso del componente Pa, no se ha observado la inversión del componente Pb.^{239,245} Por el contrario, se ha podido demostrar la desaparición del componente Pb en pacientes con lesiones amplias del hipocampo.²⁴⁶ Los estudios experimentales en animales sugieren que el componente Pb depende de mecanismos colinérgicos probablemente integrados en estructuras troncocefálicas del sistema reticular activador ascendente.²⁴⁷

En conclusión, y sin poder precisar mucho más, podemos admitir que los neurogeneradores de los PEALM son corticales (probablemente córtex auditivo primario) y subcorticales (probablemente tálamo y formación reticular).

3. INVESTIGACIÓN APLICADA

3. INVESTIGACIÓN APLICADA

3.1. JUSTIFICACIÓN

3.1.1. TEMA SELECCIONADO PARA LA INVESTIGACIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, es en la actualidad, el diagnóstico más prevalente en la Psiquiatría Infantil y uno de los más prevalentes de los que afectan de manera crónica al niño en edad escolar.^{1,2} Actualmente el diagnóstico de TDAH es clínico y no existe hasta la fecha una prueba diagnóstica que se haya demostrado eficaz, que aporte información sobre mecanismos fisiopatológicos y evolución.^{2,3}

Los potenciales evocados auditivos de latencia corta (o de tronco cerebral) y de latencia media constituyen en conjunto una prueba exploratoria de todo el recorrido auditivo desde la cóclea hasta corteza auditiva primaria. La clasificación de las respuestas por su latencia a partir del estímulo, representa una aproximación anatómica de los generadores de dichas respuestas. Se admite que en la generación del PEALM participan estructuras subcorticales, probablemente tálamo y formación reticular, y el córtex auditivo primario.²³⁷⁻²⁴⁴

Si consideramos las teorías fisiopatológicas del TDAH, que centran la sospecha del contexto neurobiológico en algunas de las estructuras nombradas y por otro los neurogeneradores de los PEALM, el estudio de estos potenciales en pacientes con TDAH podría ampliar los conocimientos actuales sobre las posibles alteraciones en las vías cerebrales implicadas teóricamente en la fisiopatología del trastorno.^{68,69,71,248-251}

De demostrarse la existencia de dichas alteraciones y conseguir una manera práctica de ordenarlas y clasificarlas, siempre en el contexto de una teoría fisiopatológica compatible, los PEALM podrían modificar el esquema diagnóstico actual de este trastorno con implicaciones asistenciales, pronósticas y económicas. Además el realizar un seguimiento, bajo tratamiento, de dichas alteraciones en los PEALM y de la evolución clínica paralela nos daría información de como los patrones neurofisiológicos se modifican y su relación con el tipo de respuesta clínica al fármaco.

Si se encontrase relación entre respuesta de los patrones PEALM y respuesta clínica al tratamiento podrían constituirse los PEALM como una prueba con valor pronóstico sobre el tipo de respuesta clínica al tratamiento según el paciente presente un patrón u otro en la prueba con el consiguiente valor asistencial a la hora de decidir el régimen terapéutico en estos pacientes.

3.1.2. CENTRO, DEPARTAMENTO Y DIRECTORES

La complejidad que encierra un trastorno como el TDAH, en el que confluyen un amplio espectro de factores tanto orgánicos como sociales, exige una aproximación interdisciplinar. Sólo el intercambio de ideas entre los especialistas que a diario entran en contacto con este tipo de pacientes puede permitir ampliar los horizontes del conocimiento.

La Sección de Potenciales Evocados y Monitorización Intraoperatoria del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela puede considerarse centro de referencia en el manejo y aplicaciones en el diagnóstico, exploración y monitorización intraoperatoria con potenciales evocados. La amplia experiencia de los profesionales que trabajan en dicha sección y fundamentalmente en la

exploración de pacientes con TDAH con PEALM a lo largo de años permitió una primera aproximación a la existencia de alteraciones en estos pacientes que, aunque sin clasificar, sí dieron pie a la idea de la necesidad de un estudio exhaustivo sobre dichas alteraciones.

En 2004 se constituyó un equipo investigador multidisciplinar, que ha ido profundizando en el concepto y situación actual acerca de las posibilidades diagnósticas del amplio conjunto que forman los pacientes con sospecha del trastorno. El equipo investigador ha comenzado a trabajar en el año 2004 sobre las posibilidades de selección de niños con TDAH adecuados para el estudio, por lo que entró en contacto con la Sección de Neuropediatría y la Sección de Paidopsiquiatría, pertenecientes al Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela y con la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La existencia de comorbilidad añadida, universalmente aceptada, obliga a adecuar los tratamientos farmacológicos y las intervenciones psicopedagógicas para solucionar de forma diferencial los diversos tipos de problemas y pacientes que se engloban en el TDAH. Por todo esto, después de un período de colaboración activa con las tres secciones, se decidió, por consenso de las tres, realizar el estudio con pacientes de la Unidad de Salud Mental Infanto - Juvenil del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, por sus mayores posibilidades de cumplir los criterios diagnósticos (menores tasas de comorbilidad, seguimiento en un largo período de tiempo de la evolución clínica entre otras).

El equipo investigador ha ido profundizando de forma progresiva en el estudio, diagnóstico y tratamiento del paciente con TDAH. Este trabajo se ha visto enriquecido por la opinión de expertos en el tema en España y Reino Unido y

materializado en aportaciones informativas a la comunidad científica tanto nacional como internacional.

Por otro lado, el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela es un centro con una larga trayectoria y tradición docente e investigadora, en relación con la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, y dispone de todos los medios tecnológicos de apoyo a la investigación necesarios para la realización de este proyecto.

Los directores de este trabajo, profesores de dicha Universidad, son referentes de la investigación en Fisiología y Psiquiatría Infantil respectivamente en nuestro país, con una larga trayectoria y experiencia en las cuestiones que este proyecto analiza y, además, han dirigido con anterioridad multitud de trabajos de investigación y tesis doctorales.

Por estas razones, el centro, departamentos y directores escogidos para la realización de esta tesis, son los que reúnen las condiciones idóneas para llevar a cabo el trabajo de investigación presentado, con las mayores garantías de que pueda realizarse con elevados criterios de calidad y eficiencia.

3.2 HIPÓTESIS

Tenemos, por una parte, las recientes investigaciones sobre teorías fisiopatológicas y sobre hallazgos obtenidos con neuroimagen y, por otra, los resultados de estudios previos que demostraron morfologías atípicas en los PEALM. Si juntamos estas fuentes de conocimiento existentes junto con la opinión común de los expertos acerca de la posible diferenciación en diferentes mecanismos fisiopatológicos como causa del trastorno, llegamos a la formulación de la hipótesis de que los pacientes con TDAH puede presentar alteraciones en los PEALM, que podrían clasificarse en diferentes patrones reflejando diferentes mecanismos fisiopatológicos y que dichos patrones podrían evolucionar de manera diferente con el tratamiento.^{4,35,47,120,121}

Esto haría de los PEALM una prueba no sólo con valor diagnóstico sino pronóstico sobre el tipo de respuesta al tratamiento en estos pacientes.

3.3. OBJETIVOS

- 3.3.1. Investigar la posible existencia de alteraciones en los PEALM en sueño y en vigilia en pacientes con TDAH.
- 3.3.2. Clasificar dichas alteraciones cualitativamente, en diferentes patrones neurofisiológicos
- 3.3.3. Elaborar un método para la evaluación cuantitativa de las alteraciones que refuerce los hallazgos cualitativos y permita además una valoración medible.
- 3.3.4. Calcular posibles parámetros para la valoración de estas alteraciones y que puedan resultar de utilidad en la práctica clínica.
- 3.3.5. Evaluar si estos diferentes patrones cualitativos neurofisiológicos se modifican con el tratamiento estimulante.
- 3.3.6. Comparar la evolución neurofisiológica con la evolución clínica para caracterizar si dichas evoluciones se correlacionan.
- 3.3.7. Averiguar si el parámetro cuantitativo previamente descrito sufre modificaciones con el tratamiento.

3.4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.4.1. FASES DE ESTUDIO

Se establecieron dos fases diferenciadas de estudio:

3.4.1.1. FASE SIN TRATAMIENTO

Evaluación de la prueba electiva no invasiva PEALM en niños con TDAH sin tratamiento y comparación con el grupo control. Clasificación de las respuestas alteradas en patrones neurofisiológicos.

3.4.1.2. FASE CON TRATAMIENTO

Evaluación de la prueba electiva no invasiva PEALM en los mismos niños con TDAH con tratamiento electivo estimulante. Comparación de las respuestas neurofisiológicas con las previas realizadas sin tratamiento y evaluación de la modificación cualitativa y cuantitativa.

Evaluación prospectiva de la respuesta clínica a la administración electiva del tratamiento estimulante.

3.4.1.1. FASE SIN TRATAMIENTO

3.4.1.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se planeó un estudio de casos y controles. Para la selección de casos, tras la evaluación de 98 posibles candidatos durante el período Junio de 2004 a Febrero de 2006 en colaboración con la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela se dispuso el estudio con 71 niños que podrían cumplir los criterios de inclusión y las condiciones necesarias para un seguimiento y posterior inclusión en la segunda fase. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores.

Para la selección de controles se contó con la posibilidad de utilizar datos de un estudio previo con pacientes normales, realizado en la Sección de Potenciales Evocados y Monitorización Intraoperatoria del Hospital Clínico Universitario.

3.4.1.1.2. PACIENTES

Se consideraron candidatos para el estudio los niños seleccionados del grupo de pacientes de la Unidad Salud Mental Infanto-Juvenil del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela presentes entre Junio del 2004 y Febrero del 2006 que cumplieron los criterios de inclusión expuestos a continuación que, además, interrumpieron el tratamiento estimulante durante algún período, considerado de descanso en base a criterios clínicos, comprendido entre los años

2004-2006 y que presentan las condiciones de entorno familiar y social necesarias para el seguimiento clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad comprendida entre 4 y 15 años.
- Cumplir criterios diagnósticos de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad de acuerdo con el Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Mentales (DSM-IV).
- Audición normal o con déficit no mayor a 10 dB uni o bilateral evaluada de manera subjetiva y objetiva mediante PEATC.
- Respuestas de las estructuras auditivas periféricas y centrales pontinas dentro de los límites de la normalidad evaluadas con PEATC.
- Posibilidad por parte de los padres o tutores de expresar su consentimiento para la realización del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión expuestos anteriormente.
- Comorbilidad añadida.
- Incapacidad para la realización del estudio neurofisiológico por razones personales o bien del ambiente hospitalario.

Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión de los casos en nuestro estudio.

3.4.1.1.3. CONTROLES

Se utilizaron un total de 63 controles que fueron explorados en la Sección de Potenciales Evocados y Monitorización Intraoperatoria del Servicio de Neurofisiología Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela durante el período comprendido entre los años 1988 y 1989 que cumplieron los criterios de inclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad comprendida entre 4 y 15 años.
- Respuestas de estructuras auditivas periféricas y centrales pontinas dentro de los límites de la normalidad para su edad.
- Audición normal o con déficit no mayor a 10 dB uni o bilateral evaluada de manera subjetiva y objetiva mediante realización de PEATC.
- Ser niños sanos sin patologías subyacentes.

Tabla 10. Criterios de inclusión de los controles en nuestro estudio.

3.4.1.1.4. METODOLOGÍA DE LOS REGISTROS

Se determinó el umbral auditivo subjetivo en los casos en que se obtuvo una adecuada colaboración y a continuación se realizaron PEATC en sueño para determinar las respuestas de tronco cerebral de la siguiente manera: la estimulación, monoaural, se llevó a cabo con *clicks* y a una frecuencia de 11,4 Hz, con polaridad en modalidad de rarefacción y alternante e intensidad de 60 dB sobre el umbral neurofisiológico (determinado por identificación del componente V

del PEATC entre 7 y 8 ms) y acompañado de un enmascaramiento de 40 dB en el oído contralateral. Se realizaron registros ipsilaterales con amplificación de 10 μ V, filtro de baja frecuencia a 10 Hz y de alta en 100 Hz, y tiempo de promediación de 10 ms, sin retraso después del estímulo. En todos los casos se superpusieron al menos dos trazados para verificar la constancia de las respuestas. El número de estímulos fue un mínimo de 1000 y la actividad se recogió entre vértex (Cz) y el lóbulo de la oreja ipsilateral (A1 para oído izquierdo o A2 para oído derecho) con tierra en Fpz. La amplificación fue de 0.1 μ V.

Se determinaron las respuestas tálamo-corticales en sueño y en vigilia mediante PEALM como se explica a continuación: estimulación, monoaural, con *pips* de 500 Hz de duración y a una frecuencia de 9,7 Hz, con intensidad de 60 dB sobre el umbral neurofisiológico acompañado de un enmascaramiento de 40 dB en el oído contralateral. La amplificación fue de 0.5 o 1 μ V según las características del trazado y el tiempo de promediación de 100 ms. El filtro de baja frecuencia a 10 Hz y de alta en 100 Hz. El número de estímulos fue un mínimo de 500 y la actividad se recogió entre vértex (Cz) y el lóbulo de la oreja ipsilateral (A1 para oído izquierdo o A2 para oído derecho) con tierra en FpZ. Se hicieron registros ipsi y contralaterales en vigilia y sueño y se superpusieron, en todos los casos, al menos dos trazados para verificar la constancia de las respuestas. En los casos en los que por diferentes razones, personales o del entorno hospitalario, el paciente no concilió el sueño durante esta fase de la exploración o bien se despertó, se incluyeron en el estudio los trazados en vigilia.

En los controles se realizaron PEATC para determinar las respuestas de tronco cerebral con estimulación, monoaural, con *clicks* de polaridad alternante y una intensidad de 75 dB y 2 KHz de frecuencia con una tasa de 20 o 10 estímulos por segundo. Se realizaron registros ipsilaterales con amplificación de 10 μ V, filtro

de baja en 50 Hz y de alta en 1000 Hz. El número de estímulos osciló entre 1500 y 3000 y la actividad se recogió entre vértex (Cz) y el lóbulo de la oreja ipsilateral (A1 para oído izquierdo o A2 para oído derecho) con tierra en Fpz. La amplificación presentó una calibración de 2 μ V y el barrido fue de 1 ms/división.

Se determinaron las respuestas tálamo-corticales en vigilia mediante PEALM con estimulación, monoaural, mediante *clicks*. Se dieron desde 250 a 450 estímulos con una tasa de 5 estímulos por segundo y una intensidad de 75 dB. El filtro a la baja se situó en 15 Hz y el filtro al alta en 300 Hz. Se estudiaron respuestas ipsi y contralaterales con un barrido de 10 ms/división y una amplificación con calibración de 2 μ V. La actividad se recogió entre vértex (Cz) y el lóbulo de la oreja ipsilateral (A1 para oído izquierdo o A2 para oído derecho) con tierra en Fpz.

3.4.1.1.5. MEDICIONES

En todos los pacientes se recogieron datos demográficos de edad y sexo. Se determinó primero el umbral auditivo neurofisiológico por identificación de componente V entre 7 y 8 ms y a continuación las respuestas de estructuras auditivas periféricas y centrales pontinas mediante evaluación de las siguientes variables:

- Latencia del componente I
- Amplitud del componente I
- Latencia del componente III
- Latencia del componente V
- Amplitud del componente V
- Duración del interpico I-III
- Duración del interpico III-V
- Relación entre las amplitudes de los componentes V y I.

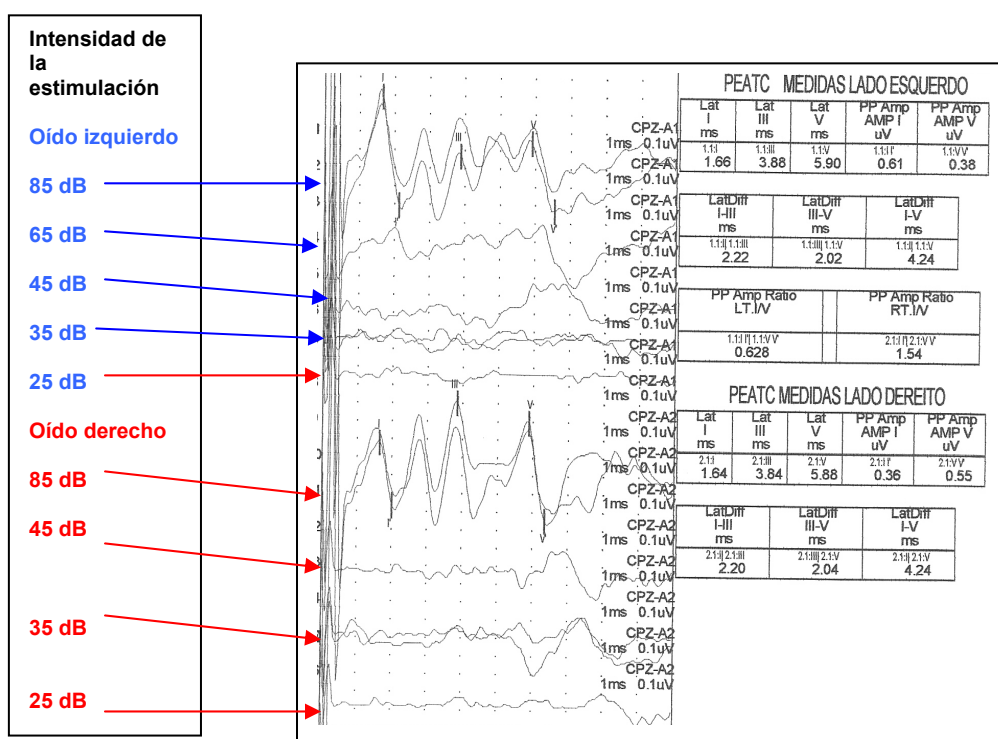


Figura 12. PEATC normales de un paciente incluido en nuestro estudio tal y como se explora en la Sección de Potenciales Evocados y Monitorización Intraoperatoria del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (1 ms/división horizontal; 0,1 μ V/división vertical).

Para valorar la normalidad, en el caso de las latencias de los componentes y los tiempos de conducción interpicos se utilizó una escala evolutiva con valores corregidos según la edad del paciente. (Tabla 11).

Edad (Años)	Latencia onda I	Latencia onda II	Latencia onda III	Latencia onda IV	Latencia onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V
5	1,69	2,71	3,86	5,03	5,63	2,14	1,81	3,94
7	1,77	2,79	3,82	4,91	5,65	2,06	1,82	3,88
9	1,68	2,81	3,86	5,01	5,67	2,18	1,81	3,99
12	1,61	2,77	3,78	4,91	5,67	2,17	1,89	4,06
15	1,69	2,86	3,85	5,01	5,69	2,16	1,84	4,01

Tabla 11. Valores normales de latencias de los principales componentes e interpicos en los PEATC (ms) según la edad.²³⁶

En el caso de las amplitudes se utilizó como referencia la escala modificada de *Chiappa et al.* para amplitudes.²²⁴

Onda	Media	Desviación estándar	Rango
I	0,28	0,14	0,06-0,85
III	0,23	0,12	0,03-0,55
V	0,43	0,16	0,15-0,86

Tabla 12: Valores normales de amplitudes en los PEATC (μ V) de *Chiappa et al.*, modificada de *Chiappa et al 1979*.²²⁴ El rango de normalidad se expresa con media más tres desviaciones estándar.

La valoración de las respuestas tálamo-corticales PEALM se realizó por análisis de las siguientes variables:

- Latencia del componente Na en los registro ipsi y contralateral a la estimulación monoaural, sucesiva en ambos oídos, en vigilia y en sueño.
- Latencia de componente Pa en los registro ipsi y contralateral a la estimulación monoaural, sucesiva en ambos oídos, en vigilia y en sueño.
- Latencia de componente Nb en los registro ipsi y contralateral a la estimulación monoaural, sucesiva en ambos oídos, en vigilia.
- Latencia de componente Pb en los registro ipsi y contralateral a la estimulación monoaural, sucesiva en ambos oídos, en vigilia.
- Amplitud del componente Pa en los registro ipsi y contralateral a la estimulación monoaural, sucesiva en ambos oídos, en vigilia y en sueño.
- Amplitud del componente Pb en los registro ipsi y contralateral a la estimulación monoaural, sucesiva en ambos oídos, en vigilia.
- Clasificación cualitativa del tipo de respuesta tálamo- cortical con PEALM sin tratamiento.

La amplitud se evaluó midiendo la distancia en el registro (μV) entre el componente Na-Pa y Nb-Pb respectivamente.

La latencia se evaluó midiendo la distancia en el registro (ms) entre la administración del estímulo (punto 0 del registro) y la aparición de cada componente respectivamente.

En los controles no se registraron PEALM en sueño aunque sí en la mayoría de los pacientes del grupo de los casos, por lo que estos registros de sueño y sus variables se utilizaron únicamente para la descripción de los resultados de los casos y la información que esta pudiese aportar.

Los registros neurofisiológicos fueron evaluados en cada paciente por dos neurofisiólogos y un técnico especialista que ignoraba el objetivo de este estudio.

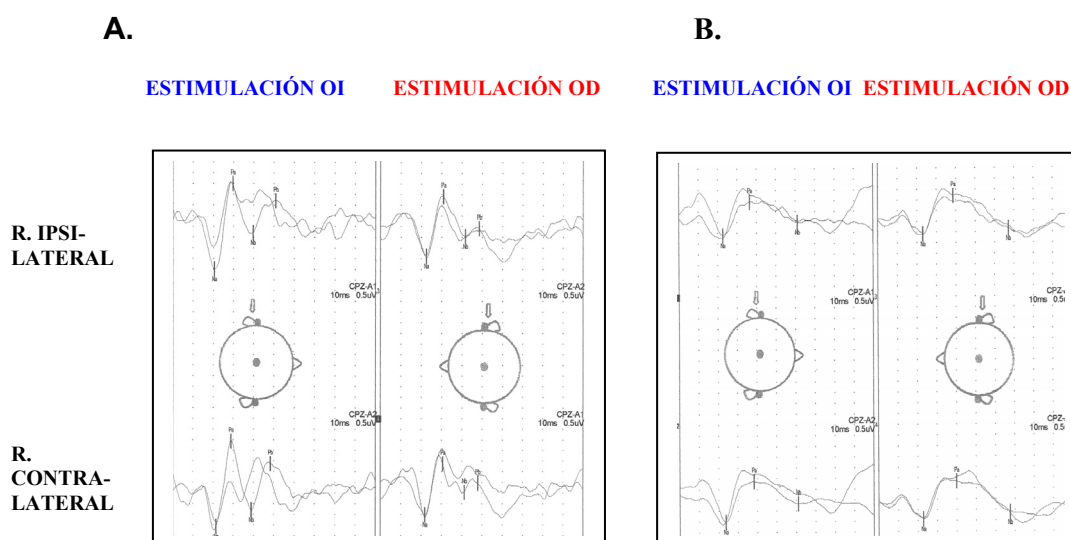


Figura 13. Registros normales de PEALM en vigilia (A) y en sueño (B). Morfología del registro y componentes principales.

3.4.1.1.6. ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas (porcentajes), y las cuantitativas en medias y desviación estándar.

Para comparar los valores medios de latencias y amplitudes entre los grupos de niños con TDAH y control se utilizó la prueba t de Student.

Para comparar las diferencias de amplitudes y latencias (ver 3.5.1.) entre los diferentes subgrupos del grupo de casos y el grupo control se aplicó el análisis de la varianza, con la prueba de Scheffe para comparaciones múltiples. Para verificar la homogeneidad de varianzas se seleccionó la prueba de Levene. Se consideraron significativos los valores $p < 0,05$.

Para la representación gráfica de las diferencias entre los diferentes grupos se utilizó el diagrama de cajas (“boxplot”) en el que dentro de la caja, la línea media representa la mediana, la línea superior el percentil 75 y la inferior el percentil 25. Las líneas superior e inferior fuera de la caja representan los valores máximo y mínimo con la excepción de los círculos y asteriscos, que son valores aberrantes (“outliers”).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Debido a la necesaria prolongación del tiempo de reclutamiento durante la primera fase de estudio y el planteamiento de inclusión consecutiva por los diversos factores ambientales y familiares que acompañan a estos niños, nos vimos obligados a reclutar controles históricos, aunque esto teóricamente no influiría en la población de estudio seleccionada ya que los grupos fueron comparables demográficamente y por lo tanto no tendría impacto alguno en los hallazgos en los PEALM.

3.4.1.2. FASE CON TRATAMIENTO

3.4.1.2.1. PACIENTES

Se consideraron candidatos para ser incluidos en esta fase del estudio los niños seleccionados del grupo de pacientes de la Unidad de Infantil-Juvenil de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela que formaron parte de la primera fase del estudio, que durante el período de tiempo de 2004-2007 siguen cumpliendo los criterios de inclusión expuestos en dicha fase y que además, se encuentran con tratamiento estimulante, en concreto con metilfenidato en cualquiera de sus formas comerciales de administración: liberación inmediata (Rubifén®) o liberación prolongada (Concerta®).

En los casos en los que, por criterios clínicos se decidió la administración de cualquier otro tratamiento se utilizaron para el estudio los datos relativos a la primera fase sin tratamiento.

3.4.1.2.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se planificó un estudio prospectivo cuasi-experimental en el que se evaluaron las mismas variables y otras (ver 3.4.1.2.4.), en los mismos pacientes seleccionados para la primera fase después de la administración del tratamiento. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores antes de la participación.

Se evaluó prospectivamente la respuesta clínica al tratamiento utilizando las variables detalladas a continuación.

3.4.1.2.3. METODOLOGÍA DE LOS REGISTROS

Se determinó el umbral auditivo subjetivo en los casos en que se obtuvo una adecuada colaboración, el umbral auditivo neurofisiológico y las respuestas de estructuras auditivas periféricas y centrales pontinas mediante PEATC en sueño. Se determinaron las respuestas tálamo-corticales en sueño y en vigilia. En estas determinaciones se utilizó la misma metodología descrita en la primera fase sin tratamiento para casos. En los pacientes en los que por diferentes razones, personales o del entorno hospitalario, el paciente no concilió el sueño durante esta fase de la exploración o bien se despertó, se incluyeron en el estudio los datos obtenidos en vigilia.

En la misma sesión de registros neurofisiológicos se recogieron datos procedentes de la familia sobre la respuesta clínica del niño al tratamiento.



Figura 14. Paciente en el momento de la realización de PEATC en sueño con equipo Viking Nikolet IV.

3.4.1.2.4. MEDICIONES Y RESULTADOS EVOLUTIVOS

Se determinó primero el umbral auditivo objetivo neurofisiológico por identificación de componente V entre 7 y 8 ms y a continuación, las respuestas de estructuras auditivas periféricas y centrales pontinas mediante evaluación de las mismas variables que en la fase sin tratamiento. Para evaluar la normalidad se utilizaron las mismas escalas expuestas en la fase previa.

La valoración de las respuestas tálamo-corticales se realizó por análisis de las mismas variables en que en la fase sin tratamiento excepto la clasificación del tipo de respuesta tálamo-cortical con PEALM, la cual se determinó por comparación con respecto al estudio previo sin tratamiento.

Los registros neurofisiológicos fueron evaluados en cada paciente por dos neurofisiólogos y un técnico especialista que ignoraba el objetivo de este estudio. En el momento de la clasificación de los trazados ninguno de los evaluadores poseía información sobre si los pacientes eran buenos respondedores o no al tratamiento.

Para la valoración de la respuesta clínica al tratamiento estimulante en sus dos formas de administración (de liberación inmediata o prolongada) se utilizaron datos procedentes, en primer lugar de la valoración por parte de su psiquiatra a lo largo del período en el que el paciente formó parte del estudio, en segundo lugar del test con información de la familia recogido en todos los pacientes en esta segunda fase y por último de su historial clínico donde se recogieron valoraciones familiares y de los profesores del colegio. En algunos casos nos encontramos con que alguno de los parámetros en el historial clínico no se pudo evaluar por lo que la valoración se hizo de manera global y siempre en consenso con su psiquiatra.

3.4.1.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas (porcentajes), y las cuantitativas en medias y desviación estándar.

Para comparar las diferencias de amplitudes entre los diferentes subgrupos del grupo de casos y el grupo control se aplicó el análisis de la varianza, con la prueba de Scheffe para comparaciones múltiples. Para verificar la homogeneidad de varianzas se seleccionó la prueba de Levene. Se consideraron significativos los valores $p < 0,05$.

Para la representación gráfica de las diferencias entre los diferentes grupos se utilizó el diagrama de cajas (“boxplot”) en el que dentro de la caja, la línea media representa la mediana, la línea superior el percentil 75 y la inferior el percentil 25. Las líneas superior e inferior fuera de la caja representan los valores máximo y mínimo con la excepción de los círculos y asteriscos, que son valores aberrantes (“outliers”).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Al tratarse de un estudio prospectivo, no comparativo y no controlado la pretensión del mismo fue determinar diferencias en los parámetros hallados en la primera fase, que más relevancia demostrasen para la identificación de los trazados atípicos. El menor volumen de pacientes en la muestra de uno de los subgrupos nos llevó a la decisión del procesamiento de datos solo en el grupo mayoritario en orden a obtener conclusiones significativas y que aportasen datos fiables.

3.4.1.3. EQUIPO DE REGISTRO

En ambas fases el equipo de registro utilizado fue un Viking Nicolet IV (Nicolet Biomedical Inc.) con master software versión 4.6 para sistemas Viking III/IV y paquete EP Plus Software para potenciales evocados auditivos. El estimulador auditivo fue el modelo ES 405-1 de Nicolet Biomedical con auriculares telek® model TDH 39P.

Se utilizaron electrodos de superficie de plata clorada Viasys® (Healthcare Neurocare Group. Nicolet Biomedical) con pasta conductora Elefix® (Nihon Kohden Corporation).

Para conseguir un óptimo contacto de los electrodos con la superficie de la piel se limpió la piel previamente gel abrasivo Nuprep® (D.O. Weaver & Co.).

3.5. RESULTADOS

3.5.1. FASE SIN TRATAMIENTO

Fueron preseleccionados 98 pacientes para el estudio procedentes de la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela en el período entre Junio del 2004 y Febrero del 2006. De estos, 71 niños cumplieron los criterios de inclusión evaluables clínicamente y las condiciones necesarias para un seguimiento y posterior inclusión en la segunda fase. Se descartaron dos pacientes por presentar hipoacusia mayor a 10 dB y un paciente que por cuestiones técnicas no se le pudo realizar el estudio completo. Finalmente el estudio se constituyó con 68 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y se compararon con 63 pacientes control.

La edad de ambos grupos fue similar con una media de 10,15 años y desviación típica de 2,25 en el grupo de los casos y una media de 9,1 años con desviación típica de 0,54 en el grupo de los controles.

En cuanto a la distribución por sexos, al ser el grupo de los casos una muestra clínica la proporción fue de 8 niños por cada niña (similar a la descrita en la literatura)²⁵² mientras que en el caso de los controles la proporción fue homogénea con una proporción 1:1.

La audición fue normal en 65 niños encontrándose un aumento del umbral de audición de 10 dB, no significativa, en tres de ellos.

Los potenciales auditivos de tronco cerebral tanto en el grupo de pacientes con TDAH, como en el grupo control mostraron respuestas de estructuras auditivas periféricas y centrales pontinas dentro de los límites de la normalidad.

En un primer acercamiento al análisis de los PEALM de estos potenciales se valoraron datos globales de cada uno de los componentes en vigilia, sin diferenciar si los registros eran ipsi o contralaterales o si estimulaba uno u otro oído y se compararon con el grupo control. Se encontró un notable aumento de las latencias en todos los componentes del grupo con TDAH con respecto al control. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

	TDAH (n=68)	Control (n=63)	p
Latencia Na (ms)	21,11(2,65)	14,24 (2,70)	S
Latencia Pa (ms)	33,32 (3,75)	18,50 (2,82)	S
Latencia Nb (ms)	47,01 (5,32)	23,93 (3,18)	S
Latencia Pb (ms)	59,74 (7,36)	37,36 (5,69)	S
Amplitud Pa (μV)	2,14 (1,30)	0,58 (0,03)	S
Amplitud Pb (μV)	1,04 (0,62)	0,85 (0,03)	S

Tabla 13. Valores globales de cada uno de los componentes en vigilia en el grupo con TDAH y el grupo control. Los datos se expresan como media total de los registros (desviación estándar). S = estadísticamente significativo.

A partir de aquí, se valoraron los registros en función de sus morfologías de manera cualitativa. Para ver diferencias o similitudes se tuvieron en cuenta latencias y amplitudes de los principales componentes en vigilia y cambios en la morfología de los registros. La morfología en los registros del grupo control no presentó alteraciones. La morfología en el grupo de pacientes con TDAH, sin embargo sí presentó alteraciones valorables cualitativamente en vigilia: de los 68

pacientes estudiados, 52 (76,5%) presentaron registros atípicos y 16 (23,5%) fueron normales.

En ocasiones también el registro de sueño presentó dichas alteraciones aunque esto se valoró como información adicional ya que no se podía comparar con registros de fase de sueño en los controles. En 6 de los 68 pacientes no fue posible conseguir un registro de sueño por lo que se tuvieron en cuenta solo los registros en vigilia.

Estos registros atípicos presentaban en algunos casos trazados asimétricos de diferentes características o bien no presentaban una correcta diferenciación vigilia-sueño como ocurre en individuos normales (ver 2.2.6.). Estos registros pudieron ser clasificados en distintos grupos.

3.5.1. CLASIFICACIÓN

Se definieron los registros de la siguiente manera:

- **Asimetría de vía:** la estimulación de un oído da lugar a respuestas ipsi y contralateral mejor organizadas, de mayor amplitud y en ocasiones con latencias más cortas que las correspondientes a la estimulación del otro oído. Las asimetrías se observaron tanto en los trazados de vigilia como en sueño aunque fueron más llamativas en vigilia. Las respuestas mejor organizadas fueron obtenidas por estimulación de cualquiera de los dos oídos.

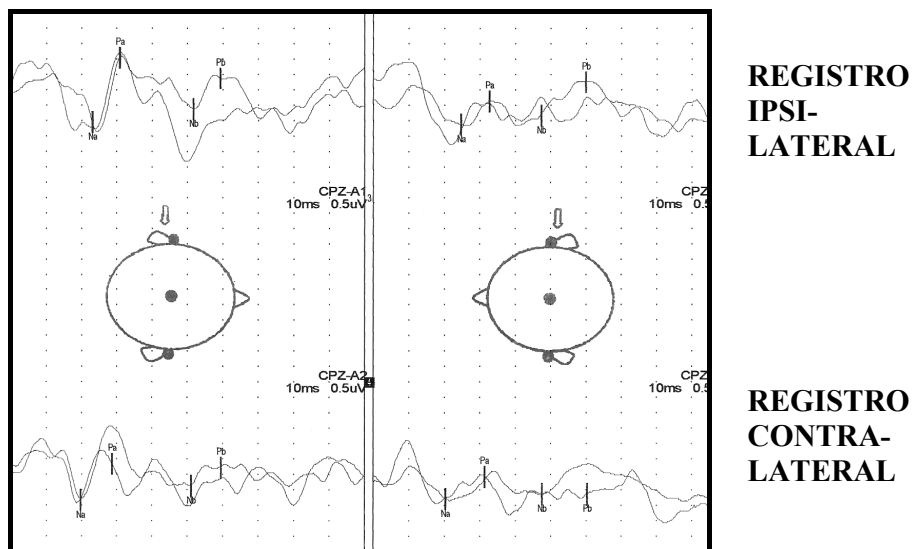
ESTIMULACIÓN OI ESTIMULACIÓN OD

Figura 15. Registro de uno de los pacientes estudiados que mostró *asimetría de vía*. Se observa mayor amplitud, mejor organización y latencias más cortas en los registros ipsi y contralateral correspondientes a la estimulación de oído izquierdo.

No diferenciación vigilia-sueño: no se observaron diferencias significativas entre los registros de sueño y los de vigilia fuera de la actividad rápida miogénica que puede encontrarse en esta última. En este tipo de trazados no se observan asimetrías.

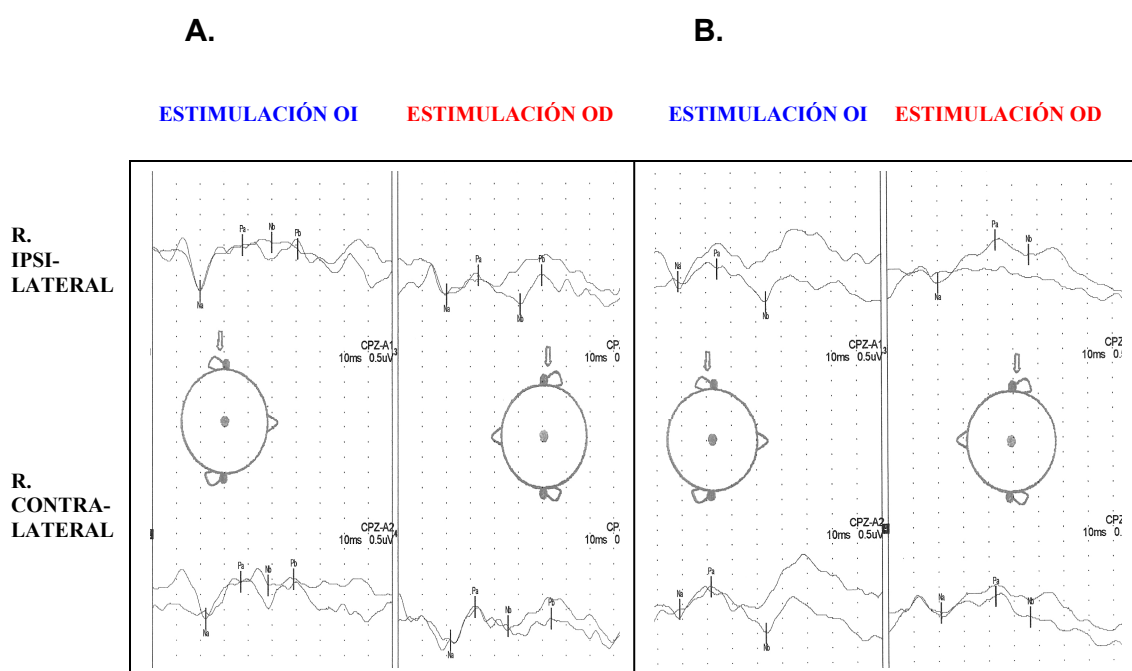


Figura 16. Registro de uno de los pacientes estudiados que mostró *no diferenciación vigilia-sueño*. Se observan trazados similares, sin una correcta diferenciación entre vigilia (A) y sueño (B): baja amplitud en los registros de vigilia con mala organización y presencia de un trazado similar en sueño donde incluso parecen identificarse componentes característicos de vigilia.

Otras asimetrías: este grupo engloba varios tipos de asimetrías de los cuales el más frecuente es la asimetría de hemisferio. La **asimetría de hemisferio** se define como: la estimulación de un oído da lugar a respuestas ipsilaterales mejor organizadas y con mayor amplitud que las contralaterales y la estimulación del otro oído da lugar a respuestas contralaterales mejor organizadas y con mayor amplitud

que las del lado ipsilateral. Estas respuestas mejor organizadas y con mayores amplitudes corresponden al mismo hemihemisferio cerebral.

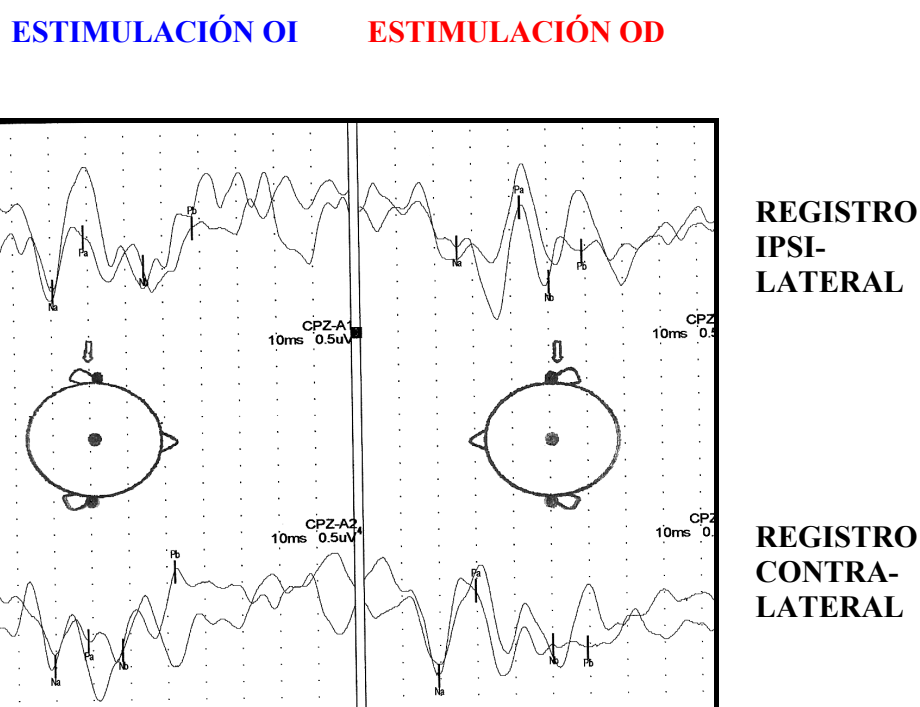


Figura 17. Registro de uno de los pacientes estudiados que mostró *asimetría de hemisferio*. Se observa que la estimulación de oído izquierdo produce respuestas ipsilaterales y la estimulación de oído derecho, contralaterales (es decir, las respuestas correspondientes a hemisferio cerebral izquierdo) mejor organizadas, con mayores amplitudes y latencias más acortadas.

Otro tipo de asimetrías serían los casos en los que tanto la estimulación monoaural como la del oído contralateral dan lugar a registros contralaterales (***asimetría contralateral***) mejor organizados y de mayor amplitud que los registros ipsilaterales y los casos en los que tanto la estimulación monoaural como la del otro dan lugar a registros ipsilaterales (***asimetría ipsilateral***) mejor organizados y de mayor amplitud que los registros contralaterales.

ESTIMULACIÓN OI **ESTIMULACIÓN OD**

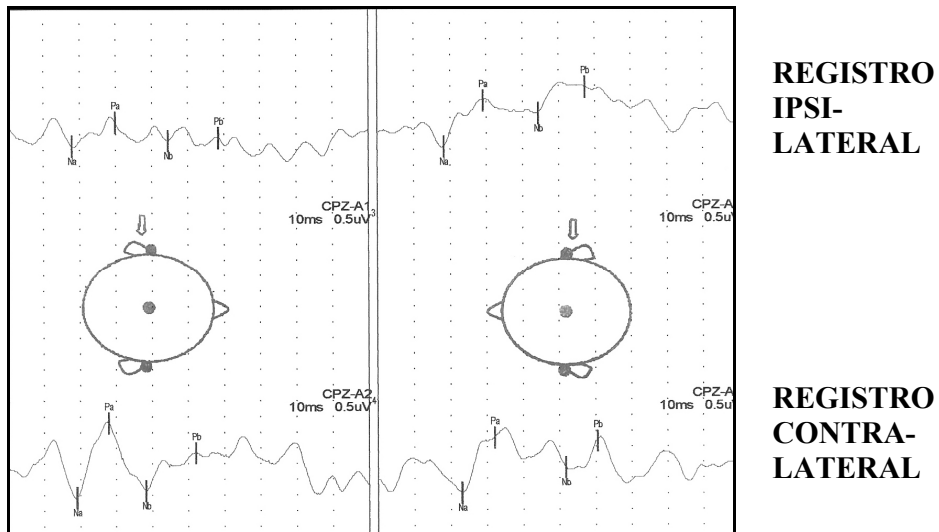


Figura 18. Registro de uno de los pacientes estudiados que muestra *asimetría contralateral*. Se observa mayor amplitud de los componentes y mejor organización en las respuestas contralaterales a la estimulación de uno u otro oído. Se ha eliminado uno de los registros de la imagen por presentar artefactos que no permitían observar con precisión el trazado.

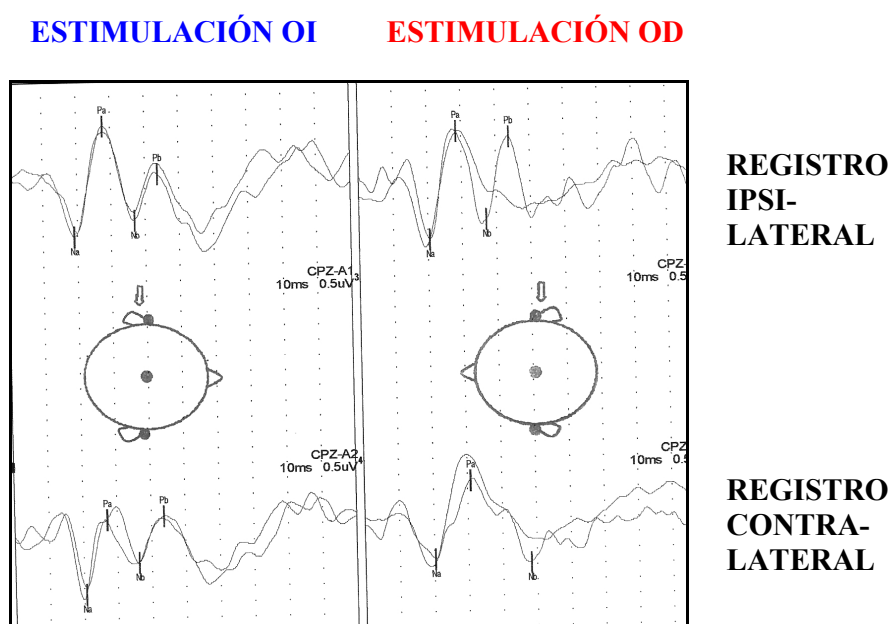


Figura 19. Registro de uno de los pacientes estudiados que muestra *asimetría ipsilateral*. Se observa mejor organización, menor latencia de los componentes y en alguno de estos mayor amplitud en los registros ipsilaterales a la estimulación de uno u otro oído.

De los 52 pacientes (76,5%) que presentaron patrones atípicos, 34 (50%) presentaron *asimetría de vía*, 5 (7,4%) *no diferenciación vigilia-sueño* y 13 (19,1%) otras asimetrías de las cuales 6 (8,8%) fueron *asimetrías de hemisferio*, 4 (5,9%) tendrían *asimetría contralateral*, 2 (2,9%) *asimetría ipsilateral* y solo 1(1,5%) presenta una combinación de mejor respuesta en los registros contralateral-ipsilateral.

Tras esta valoración cualitativa se planteó un análisis minucioso de los registros con el objetivo de cuantificar estas asimetrías y determinar si fuera posible un valor cuantitativo que las definiese de una manera más precisa.

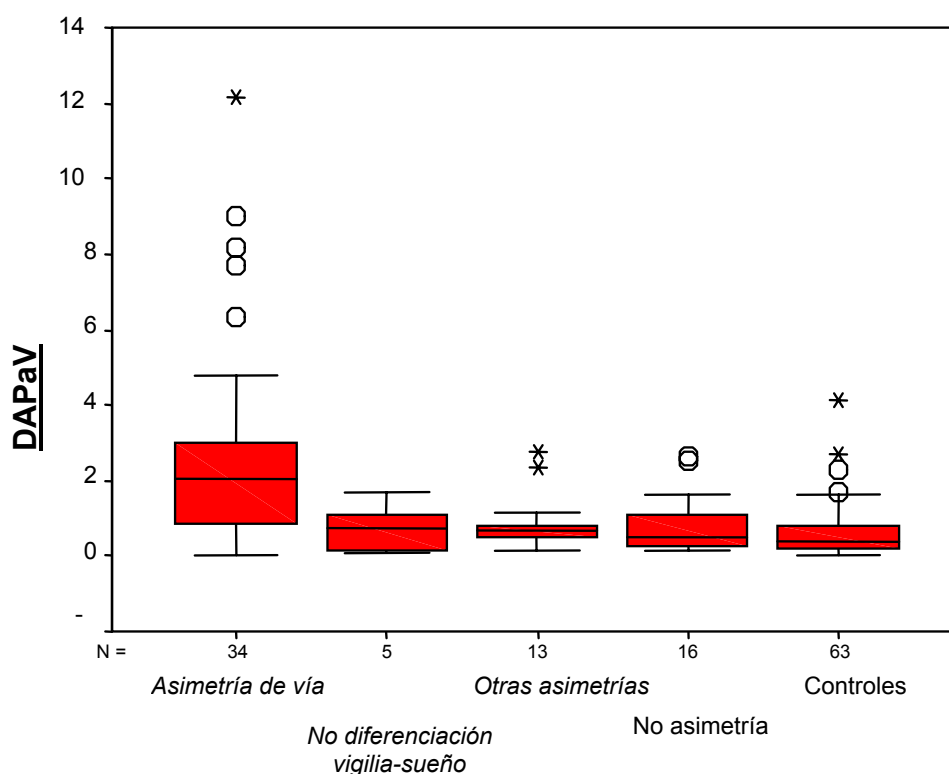
Para ello, en el caso de las *asimetrías de vía* y de las amplitudes se creó un nuevo parámetro definido como la “el valor absoluto de la diferencia de amplitud de

los principales componentes de los registros ipsi y contralaterales obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación del oído contralateral”.

	DAPaV	DAPbV	DAPaS
Asimetría de vía (n=34)	2,82 (2,78)	1,00 (1,17)	1,35(1,38)
Otras asimetrías (n=13)	0,9 (0,78)	0,58 (0,57)	0,94(0,94)
No diferenciación vigilia sueño (n=5)	0,75 (0,65)	0,38 (0,41)	0,56 (0,42)
No presentan asimetría (n=16)	0,81 (0,80)*	1,14 (1,17)	0,50 ((0,50)
Controles (n=63)	0,65 (0,76)*	0,63 (0,77)	ND

Tabla 14. Diferencia de la amplitud de los principales componentes de los registros ipsi y contralateral obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación por el oído contralateral en los diferentes patrones del grupo TDAH y grupo control. Los datos se expresan como media total de los registros (desviación estándar). DAPaV: diferencia de amplitud de los componentes Pa en vigilia. DAPbV: diferencia de amplitud de los componentes Pb en vigilia. DAPaS: diferencia de amplitud de los componentes Pa en sueño. ND: no hay datos. * = estadísticamente significativo.

En general se observó una tendencia a la diferencia entre el grupo de asimetría de vía y los demás grupos en los componentes Pa y Pb en vigilia y Pa en sueño y esta fue mayor para el parámetro DAPaV entre los diferentes grupos. Se encontró diferencia con significación estadística ($p < 0,05$) al comparar el grupo *asimetría de vía* con los grupos control y sin asimetría (de similares características neurofisiológicas). Los parámetros que medían diferencias de los componentes Pb en vigilia (DAPbV) y Pa en sueño (DAPaS) no encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).



Grupo del TDAH (dividido en diferentes patrones neurofisiológicos) y grupo control

Figura 20. Diferencia de amplitud del componente Pa en los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación del oído contralateral en vigilia en los diferentes tipos de registro del grupo de pacientes con TDAH y grupo control.

En el grupo *asimetría de vía* y para la variable latencias se comparó el comportamiento de las latencias de los principales componentes de las respuestas ipsi y contralateral a la estimulación monoaural con las de las mismas respuestas a la estimulación del oído contralateral.

	DLNaV	DLPaV	DLNbV	DLPbV	DLNaS	DLPaS
Asimetría de vía (n=34)	3,51(3,08)	6,22(6,96)	6,65(8,06)	8,66(10,13)	3,73(2,69)	6,53(5,05)
No diferenciación vigilia sueño (n=5)	1,30(1,84)	5,82(5,10)	4,96(6,42)	3,46(3,70)	3,00(3,10)	4,24(2,98)
No asimetría (n=16)	2,51(1,61)*	3,26(2,41)	6,26(6,11)	3,73(2,55)	2,99(2,36)	4,88(3,42)
Controles (n=63)	2,39(2,63)*	2,95 (2,42)*	4,44(5,09)	6,82 (8,13)	ND	ND

Tabla 15: Diferencia de latencia de los principales componentes en los registros ipsi y contralateral obtenidos tras la estimulación monoaural y las latencias de los principales componentes de los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación del oído contralateral en los diferentes tipos de registros del grupo con TDAH y en el grupo control. DLNaV: diferencia de latencia del componente Na en vigilia. DLPaV: diferencia de latencia del componente Pa en vigilia. DLNbV: diferencia de latencia del componente Nb en vigilia. DLPbV: diferencia de latencia del componente Pb en vigilia. DLNaS: diferencia de latencia del componente Na en sueño. DLPaS: diferencia de latencia del componente Pa en sueño. ND: no hay datos. * = estadísticamente significativo.

Se encontraron variaciones para la latencia de los componentes Na y Pa entre el grupo *asimetría de vía* y los grupos sin asimetría y control, aunque esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) al comparar el componente Na del grupo *asimetría de vía* con los grupos sin asimetría y control, así como al comparar el componente Pa del el grupo *asimetría de vía* con el grupo control.

Las diferencias que resultaron ser significativas, lo fueron en menor medida que las observadas para las amplitudes.

No se encontraron diferencias valorables en los componentes Nb y Pb en vigilia y, Na y Pa en sueño comparando el comportamiento de las latencias de los principales componentes de las respuestas ipsi y contralateral a la estimulación monoaural con las del oído contralateral.

Para el grupo de *otras asimetrías* y en el caso de las amplitudes se compararon: a) las respuestas ipsi y contralateral de un hemisferio con las respuestas ipsi y contralateral del hemisferio contrario, b) las amplitudes ipsilaterales con las contralaterales en respuesta a la estimulación de uno u otro oído.

	DAPaV2	DAPbV2	DAPaS2	DAPaV3	DAPbV3	DAPaS3
Otras asimetrías (n=13)	1,03(0,84)	0,60(0,52)	0,95(0,96)	1,94(2,11)	0,53(0,35)	1,77(2,90)
No diferenciación vigilia- sueño (n=5)	0,65(0,28)	0,33(0,35)	0,24(0,28)	0,58(0,31)	0,58(0,35)	0,38(0,26)
No asimetría (normales) (n=16)	0,58(0,50)	0,79(0,68)	0,28(0,31)	0,69(0,70)*	0,67(0,53)	0,43(0,47)
Controles (n=63)	0,61(0,67)	0,37 0,40)	ND	0,55(0,54)*	0,41(0,39)	ND

Tabla 16: Diferencia de amplitud de los principales componentes en los registros ipsi y contralateral de un hemisferio con las respuestas ipsi y contralateral del hemisferio contrario en vigilia (DAPaV2 y DAPbV2) y en sueño (DAPaS2). Valor absoluto de la diferencia entre amplitudes ipsilaterales y contralaterales en respuesta a la estimulación de uno u otro oído en vigilia (DAPaV3 y DAPbV3) y en sueño (DAPaS3). ND: no hay datos. * = estadísticamente significativo.

En general, se observó una marcada tendencia a la diferencia de amplitudes en todos los componentes valorados siendo estadísticamente significativa ($p < 0,05$) la diferencia de amplitud de los componentes Pa contralaterales al estimular por una u otra vía entre los grupos *otras asimetrías* y control.

Para el grupo *otras asimetrías* y en el caso de las latencias no se hizo análisis comparativo de la diferencia por dos razones: la primera el no ser estas diferencias lo suficientemente valorables a nivel cualitativo como para realizar un análisis tan específico y la segunda el menor tamaño muestral en el caso de este grupo de pacientes.

3.5.2. FASE CON TRATAMIENTO

De los 68 pacientes incluidos en la primera fase sin tratamiento, 62 siguieron cumpliendo criterios de inclusión en la segunda fase. Todos recibieron tratamiento farmacológico psicoestimulante, en concreto metilfenidato de vida media corta (Rubifén®) que recibieron el 48,4% (n=30) o de vida media larga (Concerta®), tomado por el 51,6% de los pacientes (n=32).

De estos 62 pacientes el 67,7% presentaron buena respuesta clínica al tratamiento y un 32,3% mala respuesta o regular.

	Asimetría de vía	No diferenciación vigilia sueño	Otras asimetrías	No asimetría	Total
Buena respuesta al tratamiento	24 (75%)	4 (80%)	10 (76,9%)	4 (33,3%)	42 (67,7%)
Mala respuesta al tratamiento	8 (25%)	1 (20%)	3 (23,1%)	8 (66,7%)	20 (32,3%)
Total	32	5	13	12	62

Tabla 17: respuesta clínica al tratamiento psicoestimulante en los diferentes patrones neurofisiológicos.

Se encontró que los niños con TDAH que presentaron registros con alguna de las alteraciones descritas, respondían clínicamente bien al tratamiento estimulante en un elevado porcentaje de los casos, mientras que los que

presentaron trazados sin alteraciones respondían, en su mayoría, mal al tratamiento.

De estos 62 pacientes que se encontraban bajo tratamiento, 13 no completaron la fase del estudio bien por abandono de la medicación, bien por dejar de acudir a la consulta o bien por deseo expreso de no realizar de nuevo la prueba.

Teniendo en cuenta la proximidad de los porcentajes en niños con TDAH de patrones atípicos neurofisiológicos (76,5%) y de los buenos respondedores al tratamiento con metilfenidato (67,7%) se planteó analizar los parámetros de nuevo bajo los efectos del fármaco. En este caso, el interés se focalizó en la evolución de los parámetros que habían demostrado ser más útiles para detectar las diferencias en los registros.

Se calculó la diferencia de amplitud del componente Pa en los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación del oído contralateral en vigilia (parámetro DAPaV) y se comparó con el valor obtenido previamente sin tratamiento.

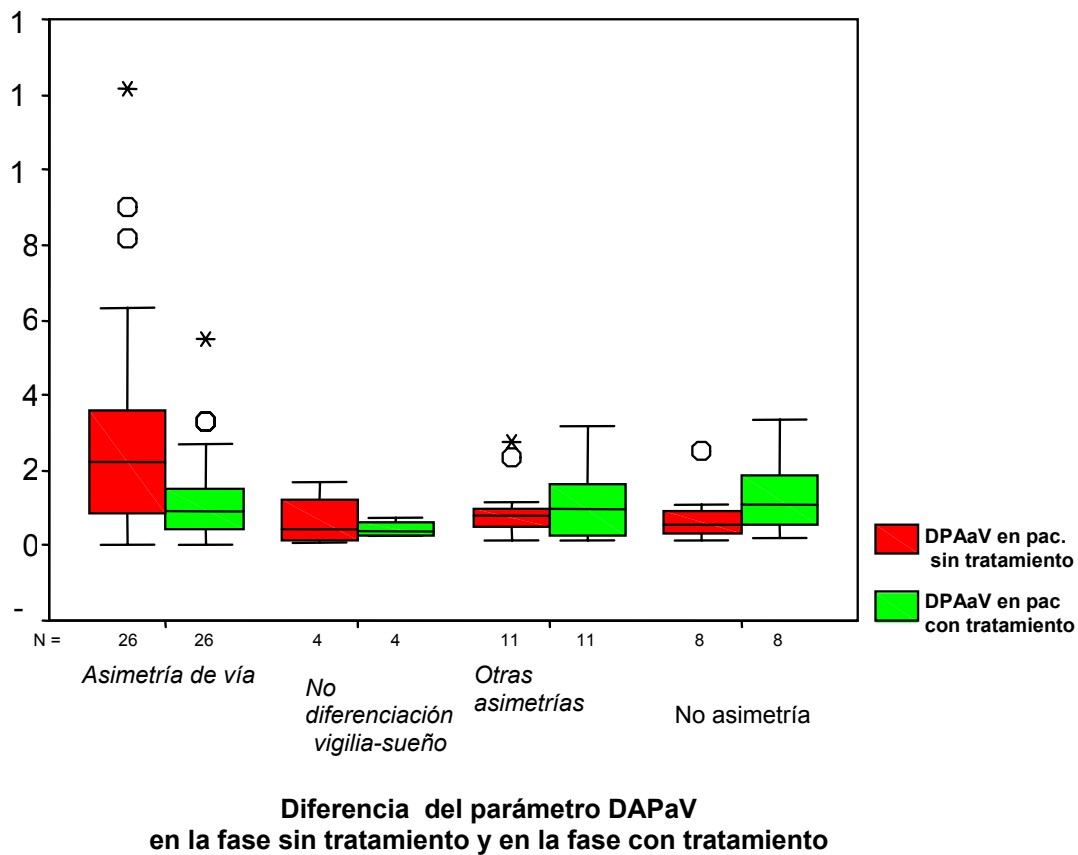


Figura 21. Diferencia de amplitud del componente Pa en los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación del oído contralateral en vigilia (DAPaV) sin tratamiento (en rojo) y con tratamiento (en verde) en los diferentes tipos de registro en pacientes con TDAH.

	Diferencia DAPaVNT-DAPaVCT
Asimetría de vía (n=26)	1,70 (3,30)
No diferenciación vigilia-sueño (n=4)	0,23 (0,91)
Otras asimetrías (n=11)	-0,17(0,87)
No asimetría (n=8)	-0,55(1,39)
Total (n=49)	

Tabla 18. Diferencia en el parámetro DAPaV entre pacientes sin tratamiento (NT) y pacientes con tratamiento (CT) en los diferentes patrones neurofisiológicos. Los datos se expresan en medias (desviación estándar).

Se observó que existía una tendencia a la diferencia en este parámetro con el tratamiento ya que disminuía su valor en los grupos con *asimetría de vía* y con *no diferenciación vigilia-sueño*. El mayor valor se encontró en el subgrupo *asimetría de vía*, aunque este, no fue estadísticamente significativo. En los demás grupos el valor no solo se mantenía sino que incluso aumentaba con el tratamiento.

Además, tuvimos en cuenta la buena o mala respuesta al tratamiento, objetivando que los buenos respondedores presentaban mayor diferencia de amplitud con una media de 1,90 y desviación típica de 3,42 y que los malos respondedores presentaban respectivamente un valor medio de 1,16 con desviación típica de 3,13.

Aunque estos valores no son estadísticamente significativos parece que sí hay una tendencia a la igualación de amplitudes o desaparición de la diferencia más notable en el subgrupo con *asimetría de vía* y además esta tendencia a la “*normalización del trazado neurofisiológico*” es mayor en el caso de los buenos responderos al tratamiento estimulante.

3.6. DISCUSIÓN

3.6.1. LOGÍSTICA Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Una vez decidida la metodología que utilizamos para la selección de niños con TDAH adecuados para el estudio (ver 3.1.2.), decidimos el rango de edades por varios motivos, primero por las características intrínsecas del trastorno y segundo, por estudios de maduración de los PEATC, que detectaron diferencias significativas hasta los 3-4 años de edad y no llamativas a partir de esta edad.⁵³ Por estas razones se decidió como criterio de inclusión para selección de los pacientes el hecho de tener más de 4 años de edad y así evitar diferencias de amplitud atribuibles a razones de desarrollo madurativo.

Los valores de normalidad PEATC fueron evaluados con dos tipos de escalas, una para las latencias y otra para las amplitudes. En el caso de las latencias, que es el parámetro más determinante para la valoración de una correcta maduración, se utilizó una escala que mostrase valores evolutivos. Las escalas utilizadas habitualmente en la práctica clínica muestran datos de pacientes adultos (>15 años) o bien valores evolutivos hasta los 2 años de edad ya que estudios previos mostraron que la maduración de los PEATC prácticamente está completa en torno a los 3 años de edad.^{4,224,236} En nuestro estudio decidimos afinar al máximo la correcta maduración de las estructuras auditivas periféricas y centrales pontinas, o si estas se desviaban del rango de la normalidad para su edad, por lo que se seleccionó la escala de latencias (tabla 11) utilizada habitualmente en la Sección de Potenciales Evocados y Monitorización Intraoperatoria del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela que muestra valores evolutivos basada en estudios previos en ese mismo rango de

edad y otros.²³⁶ En el caso de las amplitudes de las variables estudiadas, estas no se modifican de manera tan notable con la evolución madurativa excepto la onda I, que en el recién nacido presenta menor amplitud (con el consiguiente disminución del cociente I/V ya que la onda V presenta la misma amplitud), la cual, en el primer mes de vida, ya se iguala a la del adulto por lo que no afecta al rango de edad de nuestros pacientes. La amplitud de la onda V, además de presentar variaciones leves, alcanza sus valores de maduración en torno a los tres años de edad.²³⁶ Por todo esto se decidió que en el caso de la valoración de la normalidad de las amplitudes la escala utilizada podía no especificar valores evolutivos sino absolutos (tabla 12).²²⁴ Basándose en estudios sobre diferencias de valores normales en los PEATC corregidos según el sexo, que concluyeron que este no tiene efecto sobre las latencias interpicos y otros estudios que atribuyeron pequeñas variaciones a diferencias anatómicas (volumen del cerebro un 10% mayor en hombres que en mujeres) se decidió excluir la variable sexo de la valoración sobre la normalidad de los PEATC por no considerarla determinante.^{236,253}

En cuanto a los componentes seleccionados para evaluar los PEALM según el nivel de conciencia, se valoraron componentes anteriores a 30 ms (Na, Pa) en sueño ya que parecen estables a los cambios en el nivel de conciencia. Los componentes posteriores en el registro cambian de manera importante durante el sueño (Nb, Pb) e incluso desaparecen completamente durante el sueño profundo (fases III y IV NREM).²⁵³ El no poseer información electroencefalográfica que nos permita evaluar en qué fase del sueño se encuentra el paciente nos lleva a no poder evaluar correctamente la presencia o ausencia de componentes tardíos y mucho menos a comparar sus amplitudes.

Se han asociado aumentos de amplitud de las respuestas corticales tardías con mayores niveles de alerta/atención²⁵³ por lo que en el momento de evaluar PEALM en vigilia, se estimula durante la prueba al niño para asegurar un nivel de atención máximo y valorar las amplitudes obtenidas como las registradas en todos los niños “al mayor nivel de atención”.

3.6.2. UTILIDAD DE LOS PEALM EN EL DIAGNOSTICO DEL TDAH

3.6.2.1. UTILIDAD TEÓRICA

La utilidad teórica de los PEALM en el diagnóstico del TDAH se basa en la coincidencia de las teóricas estructuras implicadas en el mecanismo fisiopatológico del TDAH con las que exploran los PEALM.^{59-65,81,82,84,91}

En la generación del PEALM participan la formación reticular el tálamo y corteza auditiva primaria.²³⁸⁻²⁴⁷ La atención selectiva a estímulos auditivos, evoca respuestas localizadas en córtex auditivo supratemporal que modula selectivamente el procesamiento de información en coincidencia temporal con el PEALM (entre 15 y 80 ms), es decir en una etapa precoz.²⁵⁴

Recientes estudios indican que, además de la disfunción frontoestriatal, los niños con TDAH presentan alteraciones en otras regiones corticales más posteriores, tanto a nivel anatómico como funcional.²⁵⁵ Estudios anatómicos realizados con RM encontraron menor volumen en la materia blanca en regiones parieto-occipitales posteriores en niños con TDAH con respecto a controles e incremento en la densidad de la sustancia gris en regiones corticales posteriores, en concreto en la corteza temporal posterior y parietal inferior.^{69,256,257} Estudios funcionales con MEG observaron que el patrón de actividad cerebral empezaba a

diferir del observado en los niños controles en momentos previos a la activación del circuito frontoestriatal con mayor activación en la corteza parietal inferior y temporal superior 100 ms después del feedback auditivo que indicaba si debían cambiar o no el de criterio de categorización.⁹¹ Este estudio concuerda con otros como el de *Durston et al.* que interpretó los resultados como un posible incremento en los recursos atencionales necesarios para la realización de esta tarea. Según *Karaynidis et al.*, los niños con TDAH necesitarían una mayor cantidad de recursos para ejecutar una tarea atencional con el mismo grado de precisión que los niños normales.^{258,259}

En resumen, en algunos estudios de neuroimagen se empiezan a vislumbrar alteraciones en circuitos corticales posteriores que parecen involucrar, al menos a la corteza temporal superior posterior y a la corteza parietal inferior. Este déficit primario, localizado en áreas corticales de un nivel más posterior (probablemente en corteza temporal), que ocurriría en un tiempo precoz en concordancia temporal con los PEALM es el que exploramos en este estudio.

3.6.2.2. ANTECEDENTES DEL USO DE LOS PEALM EN EL ESTUDIO DEL TDAH

La escasísima bibliografía sobre el tema nos lleva a dos estudios: en el primero se realizaron PEALM en una muestra de 121 pacientes algunos con diagnóstico de TDAH y otros con sospecha del trastorno donde se observaron un 70 % y un 40% respectivamente de alteraciones o morfologías atípicas.⁴ Se observaron en estos registros atípicos diferentes tipos de alteraciones analizándose aparte la diferenciación vigilia-sueño en cada uno de los registros (sin denominarlo en concreto como un tipo de registro atípico). El autor encontró

un 31,4% de registros con algún tipo de asimetría y un 54,5% de los pacientes con algún tipo de alteración en la diferenciación de los trazados de vigilia-sueño. Denominó como fallo en la función reticular total a los que presentaban alteraciones en la diferenciación vigilia sueño y fallo parcial a los que presentaban asimetrías. En los ejemplos de los tipos de asimetrías se identifica ya, lo que denominamos en nuestro estudio *asimetría de vía* como el tipo de asimetría más frecuente.⁴

El segundo estudio, realizado con 21 pacientes de edades comprendidas entre 8 y 13 años y diagnóstico de TDAH y 13 controles, describió el hallazgo de diferencias significativas de amplitudes y latencias entre registros ipsi y contralaterales entre pacientes con TDAH y controles.⁵ El componente identificado con mayor porcentaje de diferencias obtenidas fue el P30 (teóricamente correspondiente con el componente Pa en nuestro estudio). Los resultados obtenidos fueron interpretados como disfunción o inmadurez a nivel de proyecciones tálamo-corticales.⁵

No hemos encontrado, en la bibliografía actual, ninguna publicación que analice de manera exhaustiva las características de estos trazados ni que realice una descripción del tipo de registros encontrados con definiciones específicas.

Existe, por el contrario, una extensa bibliografía sobre estudios con potenciales evocados de latencia larga en pacientes con TDAH, y más concretamente sobre estudios de la onda P₃₀₀ que muestran alteraciones entre sujetos con TDAH y control. Estos hallazgos, que corresponden a respuestas localizadas a nivel de corteza cerebral secundaria, serían reflejo de alteraciones en el procesamiento cerebral, las cuales no son nuestro objeto de estudio.^{250,251}

3.6.2.3. REGISTROS CON PEALM CARACTERÍSTICOS DEL TDAH

El primer hallazgo significativo en nuestro estudio es un aumento global en las medias de las latencias de cada uno de los componentes con respecto al grupo control. El aumento de latencias generalizado, aunque es un dato de valor presente en pacientes con TDAH con respecto a los controles, representaría una alteración generalizada de la vía explorada interpretada como disfunción o alteración de la maduración que puede existir en otras patologías. Se detecta en las amplitudes una diferencia que consiste en una mayor amplitud en los componentes principales del grupo de los pacientes con TDAH, la cual, no representa un dato de valor a analizar ya que el aumento de amplitud generalizado no representa carácter patológico. El dato no aporta información que permita sacar conclusiones.

La intención en nuestro estudio es ir más allá e intentar distinguir los hallazgos en este trastorno de otras patologías y así poder aportar información a cerca del tipo específico de alteración fisiopatológica.

Nuestros resultados sugieren que el TDAH presenta registros atípicos en los PEALM en un porcentaje superior al 75%. Estos registros atípicos se pueden definir como patrones neurofisiológicos que no han sido descritos previamente en ninguna otra patología y que se resumen en tres tipos fundamentales: la *asimetría de vía*, la *asimetría de hemisferio* y la *no diferenciación vigilia-sueño*. Uno de estos patrones, la *asimetría de vía*, se presenta en un 50% de los casos mostrándose como un patrón característico y frecuente en el TDAH.

Según nuestros resultados los pacientes que presentan cualquiera de estos patrones neurofisiológicos descritos se comportan de manera diferente en cuanto a la respuesta clínica al tratamiento farmacológico estimulante, ya que globalmente más de un 75% de ellos respondieron favorablemente, mientras que los pacientes con PEALM sin alteraciones respondieron, en un porcentaje similar (casi un 70%), mal al tratamiento. Este hallazgo sugiere la posibilidad de la existencia de dos grandes grupos en el diagnóstico del TDAH, uno, de buenos respondedores al tratamiento, que poseen alteraciones neurofisiológicas características en los PEALM y otro grupo, menor, que cumple también criterios diagnósticos para el TDAH pero que sin embargo son malos respondedores al tratamiento estimulante y no presentan alteraciones neurofisiológicas.

La diferenciación de estos grupos concuerda con la opinión generalizada por parte de los expertos de la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos en el TDAH.^{37,260}

3.6.2.4. PARÁMETRO CUANTITATIVO PARA LA DETECCIÓN DE PATRONES NEUROFISIOLÓGICOS MÁS CARACTERÍSTICOS

Según nuestro estudio el parámetro cuantitativo que mejor detecta la existencia de los patrones neurofisiológicos característicos es el valor absoluto de la diferencia de amplitud de los componentes Pa en vigilia encontrándose valores estadísticamente significativos en dos de los grupos (*asimetría de vía* y *asimetría contralateral vs ipsilateral*).

De los diferentes parámetros, según intentemos identificar uno u otro tipo de asimetría, el más significativo ($p < 0,05$ al compararlo con el grupo control y sin asimetría) es la diferencia de amplitudes del componente Pa en los registros ipsi y

contralateral obtenidos tras la estimulación por uno u otro oído. Este parámetro, denominado en nuestro estudio DAPaV, representa la diferencia de amplitud del componente Pa en el grupo *asimetría de vía*. La diferencia de amplitud de otros componentes como el Pb en vigilia y Pa en sueño, aunque sí mostraron variaciones compatibles con cada uno de los patrones, estas no fueron significativas como en el caso del componente Pa.

Otros parámetros que se manifestaron también como útiles en la detección de estos patrones fueron la diferencia de latencia de los componentes Na y Pa en los registros ipsi y contralateral, obtenidos tras la estimulación monoaural y los obtenidos tras la estimulación del oído contralateral en vigilia, denominados en nuestro estudio DLNaV y DLPaV respectivamente y que representan la diferencia de latencia de los componente Na y Pa en el grupo *asimetría de vía*. Las diferencias significativas ($p < 0,05$) se obtuvieron con el grupo control.

Resumiendo los datos de los parámetros de amplitud y latencia en nuestro estudio, llegamos a la conclusión de que el complejo Na-Pa tanto en sus latencias como amplitudes es el más importante para detectar este tipo de patrones neurofisiológicos en niños con TDAH y diferenciarlos tanto del grupo control como entre grupos. Tanto los demás componentes como estos mismos en sueño presentan, en nuestros datos, diferencias de menor relevancia.

3.6.3. UTILIDAD DE LOS PEALM COMO INSTRUMENTO DE VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PSICOESTIMULANTES

El mecanismo de acción de los psicoestimulantes se explica por un bloqueo de la recaptación, liberación retrógrada a través del transportador y en el almacenaje vesicular de las catecolaminas.^{4,195} Los estimulantes aumentan también la sensibilidad del receptor de dopamina. Parece por lo tanto que actúan sobre vías catecolaminérgicas que implican dos neurotransmisores dopamina y noradrenalina.

Por otra parte, tres de las cuatro teorías vigentes en la actualidad focalizan las alteraciones en los sistemas catecolaminérgicos.^{34,39,57,58,60,61,184,208,261} Estos dos datos, junto con el hecho de que los pacientes con TDAH raramente responden a algún tratamiento que no implique a vías catecolaminérgicas, hacen sospechar una organicidad en el TDAH, localizada además en las vías catecolaminérgicas cerebrales.⁵⁶

El acercamiento del porcentaje de los buenos respondedores al tratamiento estimulante en nuestro estudio (75-80% según el grupo), coincidente por otra parte con el recogido en la literatura (al menos un 80%), con el porcentaje de presencia de patrones neurofisiológicos atípicos (76,5%), nos hace pensar que es el grupo pacientes con TDAH que responde bien al tratamiento y, por lo tanto, con un posible origen orgánico, el que presenta alteraciones neurofisiológicas.^{116,117}

Por lo tanto, en función de los datos neurofisiológicos y neurofarmacológicos obtenidos en nuestro estudio, la utilización de los PEALM en una fase previa a la instauración de un tratamiento farmacológico en el paciente

con TDAH podría aportar información, según el tipo de registro obtenido, acerca de una buena o mala respuesta a dicho tratamiento. Yendo un poco más lejos se podría identificar previamente a los pacientes buenos o malos respondedores e incluso los más probablemente relacionados con patología orgánica. Al ser una prueba totalmente inocua, no invasiva y sin efectos colaterales, se revela como una buena opción como prueba que aporte información adicional en los casos en los que clínicamente haya dudas sobre si iniciar el tratamiento psicoestimulante.

Los resultados de nuestro estudio en la segunda fase, con tratamiento, muestran la modificación del parámetro que mejor valora la existencia del mayoritario patrón neurofisiológico en los pacientes con TDAH: la *asimetría de vía* (DAPaV). Esta modificación consiste en la disminución del valor del parámetro, que refleja una disminución de la diferencia de amplitud que definía el patrón *asimetría de vía*, con tratamiento estimulante. Esta disminución en la diferencia, indicaría un mayor acercamiento a lo que se define como registro sin alteraciones en los PEALM. Dicho de otra forma, los trazados que antes eran patológicos y presentaban este patrón de *asimetría de vía*, con el tratamiento estimulante tienden a normalizarse. Si comparamos además los resultados obtenidos en los pacientes que no presentaron alteraciones sin tratamiento, vemos que en estos, la diferencia previamente obtenida (de menor cuantía que la de la *asimetría*) se mantiene e incluso aumenta con respecto al estudio pretratamiento. Esto indica que la disminución en la diferencia en el grupo *asimetría de vía*, con tratamiento es considerable, es decir, se sitúa en valores inferiores a los obtenidos en el grupo de registros sin alteraciones.

La conclusión, después de todos estos datos en nuestro estudio, nos presenta los hallazgos obtenidos en el TDAH con PEALM como parámetros con valor pronóstico sobre la respuesta al tratamiento psicoestimulante. El parámetro

elegido como de mayor valor para identificar los patrones neurofisiológicos característicos de este trastorno es cuantificable y se modifica probablemente con el tratamiento mostrando un acercamiento a la normalidad en el grupo mayoritario dentro de estos patrones: la *asimetría de vía*.

3.6.4. ELABORACIÓN DE UNA TEORÍA ORGÁNICA

Según las aportaciones de nuestro estudio, podemos asumir que existen diferentes mecanismos fisiopatológicos en el grueso de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos para el TDAH. Los pacientes que resultaron buenos respondedores al tratamiento parece que presentan un determinado mecanismo fisiopatológico de probable origen orgánico (ver 3.6.3.) y también presentan alteraciones neurofisiológicas en nuestro estudio.

Estas alteraciones neurofisiológicas definidas con exactitud previamente (ver 2.5.1.) representan alteraciones concretas en determinadas estructuras orgánicas cerebrales por lo que con la información obtenida en el conjunto del estudio podríamos elaborar una nueva teoría orgánica sobre el mecanismo fisiopatológico del TDAH.

Nuestro estudio es compatible con las teorías fisiopatológicas que localizan esta organicidad a nivel de un sistema de atención posterior.^{59,81,82,255} Este sistema estaría formado en primer lugar por vías catecolaminérgicas tipo noradrenérgico que inervan profusamente, desde locus coeruleus hasta colículos superiores y núcleo pulvinar.^{60,61}

Los resultados en nuestro estudio indican que las alteraciones fueron siempre superiores a colículo inferior ya que en todos los casos los PEATC

estuvieron dentro de la normalidad y su componente más tardío (onda V) tiene su generador neural en colículo inferior.²³⁵

La noradrenalina inhibe la descarga espontánea en las neuronas, lo cual aumenta el umbral de las células diana a la señal alejando la función atencional hacia un “sistema de la atención anterior” sobradamente descrito y relacionado con la fisiopatología del TDAH en la literatura y representado fundamentalmente por CPF.^{62,69-72,83-89,255} Parece que la disfunción noradrenérgica sobre el “sistema posterior” junto con la pérdida de capacidad dopaminérgica de abrir vías al “sistema anterior” estarían relacionadas con los problemas atencionales y el déficit de funciones ejecutivas respectivamente característicos del TDAH.⁵⁹ Además, las neurotransmisiones noradrenérgicas desde el LC son fundamentales para funciones inhibitorias del lóbulo prefrontal.⁶³

La literatura muestra que el patrón de actividad cerebral empezaba a diferir del observado en los niños controles en momentos previos a la activación de el circuito frontoestriatal con implicación de la corteza parietal inferior y temporal superior.^{91,255}

De acuerdo con el modelo de atención de *Mirsky* ambas regiones estarían implicadas en la capacidad para focalizar la atención, es decir, para concentrar los recursos atencionales en una determinada tarea, al mismo tiempo que ignora la estimulación distractoria.²⁵⁷ Esta capacidad se correspondería con lo que *Sohlberg* y *Mateer* denominan “atención selectiva” y que según la reciente revisión sobre el diagnóstico del TDAH realizada por *Barkley*, podría ser uno de los déficits cognitivos primarios del subtipo predominantemente inatento del TDAH.^{37,262}

Teniendo en cuenta que se sabe que el CPF recibe una gran cantidad de información desde las cortezas de asociación temporal y parietal, la corteza temporal superior que incluye corteza auditiva primaria, podría participar en esta

atención selectiva en un momento precoz, antes de que se implicara corteza cerebral secundaria.⁶³

Se sabe que el componente Na sería generado a nivel subcortical y el componente Pa a nivel de córtex auditivo supratemporal tanto en las respuestas ipsi como contralaterales.²³⁷⁻²⁴⁴

Teniendo en cuenta el compendio de informaciones previas, expondremos, según los resultados de nuestro trabajo, una probable teoría orgánica para cada uno de los diferentes patrones neurofisiológicos vs mecanismos fisiopatológicos.

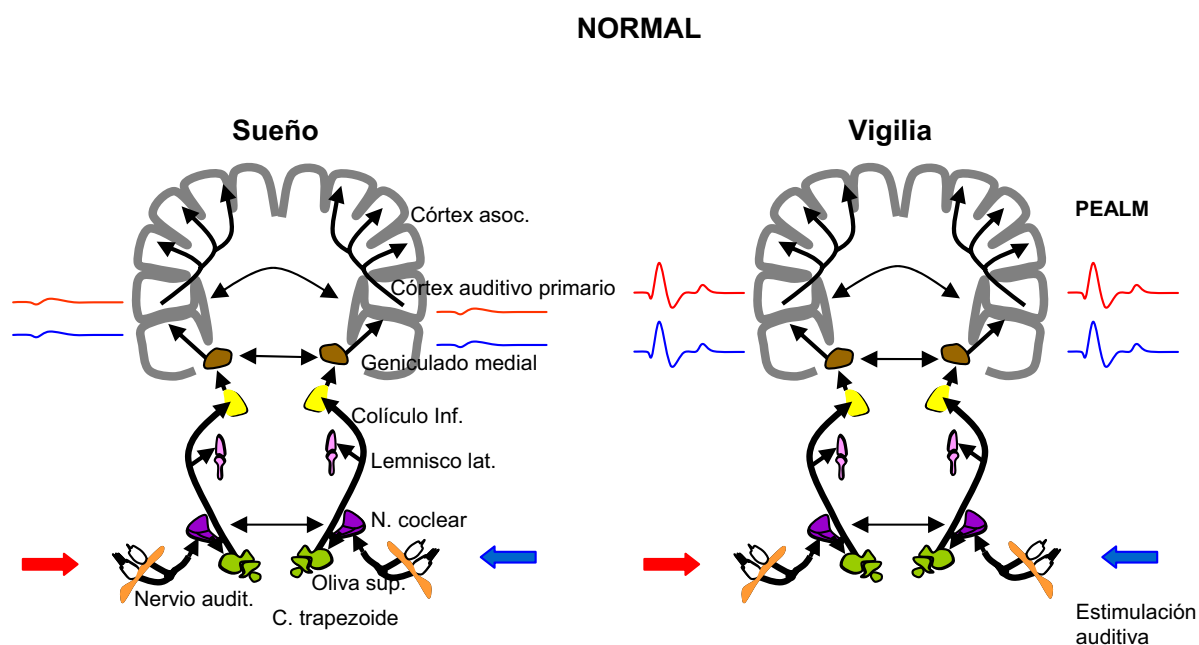


Figura 22. Funcionamiento y generadores neuronales de la vía auditiva en la normalidad.

Representación esquemática de los PEALM.

3.6.4.1. ASIMETRÍA DE VIA

Las alteraciones se producen a nivel de latencia de componentes Na y Pa y sobre todo de amplitud de Pa en vigilia por lo que la conducción de la respuesta es

normal en la vía auditiva hasta colículo inferior (PEATC dentro de la normalidad) y se altera después, a nivel subcortical.

El colículo inferior y el cuerpo geniculado medial son centros de integración en los que se encuentran importantes interacciones sinápticas activadoras e inhibitoras, recibiendo también gran cantidad de aferencias (vestibulares, somestésicas y visuales). Los dos cuerpos geniculados mediales están interconexionados entre sí gracias a la comisura de Gudden, y las demás decusaciones, menos importantes, se encuentran a un nivel inferior a nivel de los dos núcleos dorsales del lemnisco lateral. Probablemente la alteración en la asimetría de vía ocurra a nivel unilateral de una vía auditiva, previo a esta comisura ya que la respuesta se decusa para obtener respuestas en uno y otro hemisferios de características similares. Así la alteración estaría a nivel subcortical en un punto previo o caudal a núcleos geniculados. No podemos saber con nuestros datos si el presentar la primera alteración subcortical determina la segunda cortical o bien que existe alteración a ambos niveles. El hecho de que el componente Pa, generado en corteza auditiva supratemporal, sea el más significativamente alterado va a favor de que existan ambas alteraciones aunque las razones previamente expuestas y las modificaciones en las latencias de los componentes posteriores a Na podrían ser consecuencia de una alteración únicamente en este componente subcortical.

ASIMETRÍA DE VÍA

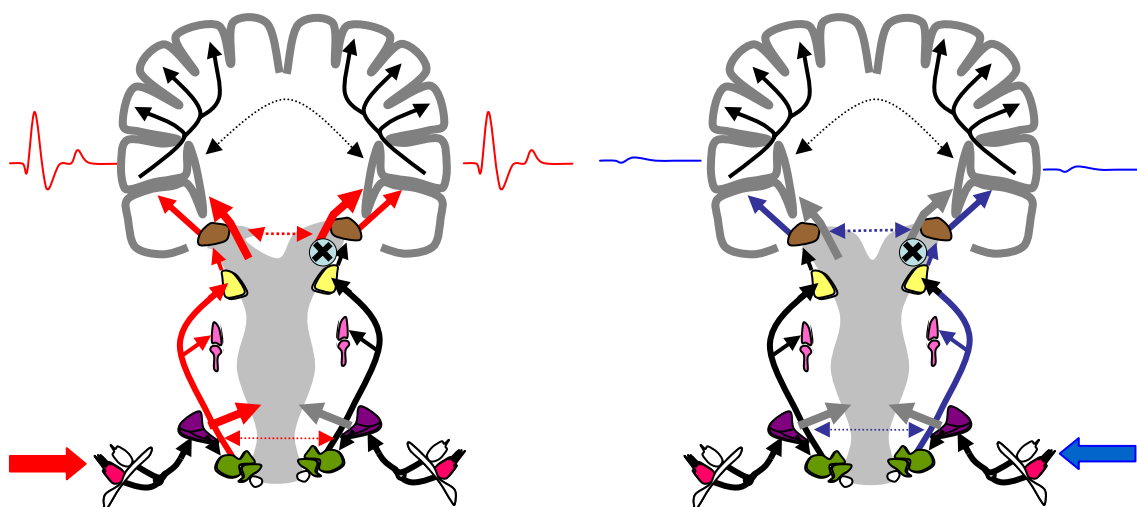


Figura 23. Teoría orgánica: mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TDAH y patrón neurofisiológico *asimetría de vía*. El aspa sobre círculo azul representa el punto aproximado donde estaría la alteración orgánica.

3.6.4.2. ASIMETRÍA DE HEMISFERIO

Varias razones argumentan la localización orgánica de la alteración fisiopatológica en este caso a un nivel más superior. Las características del patrón neurofisiológico (ver 2.5.1.) implican normalidad de la vía auditiva hasta un nivel superior cortical ya que las respuestas anómalas corresponden al mismo hemihemisferio después de que sucedan las principales decusaciones de la vía. Las alteraciones en el registro ocurren sobre todo a nivel de amplitudes del componente Pa (localizado en corteza temporal superior) y menos de latencias tanto de componente subcortical como de corticales por lo que la alteración parece estar en corteza auditiva primaria y no a un nivel inferior.

ASIMETRÍA DE HEMISFERIO

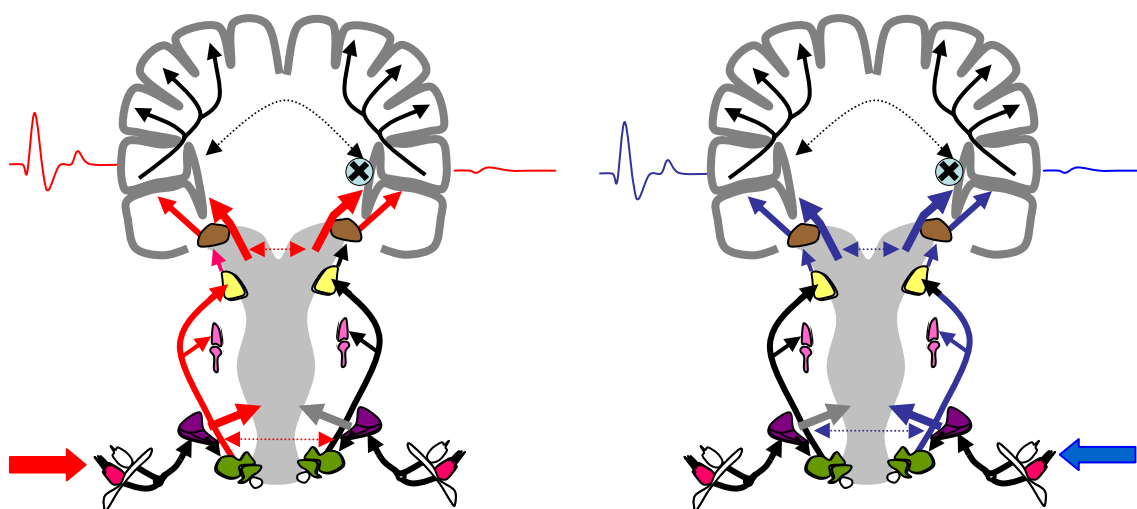


Figura 24. Teoría orgánica: mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TDAH y patrón neurofisiológico *asimetría de hemisferio*. El aspa sobre círculo azul representa el punto aproximado donde estaría la alteración orgánica.

En el caso de otros patrones neurofisiológicos menos frecuentes del grupo *otras asimetrías*, es difícil establecer una teoría cuando el tamaño muestral es inferior y la información se restringe a datos menos concretos donde prima la diferencia de amplitudes. En estos casos la alteración parece estar a un nivel superior pues la alteración ocurre en los trazados bien ipsilaterales, bien contralaterales a la estimulación desde una u otra vía auditiva. El que sean trazados ipsi o contralaterales al estímulo parece que depende de la integridad de algún tipo de interconexiones cerebrales a nivel superior, probablemente cuerpo calloso, que conectan también el lado izquierdo y derecho de la vía

auditiva.^{236,263,264}

ASIMETRÍA CONTRALATERAL

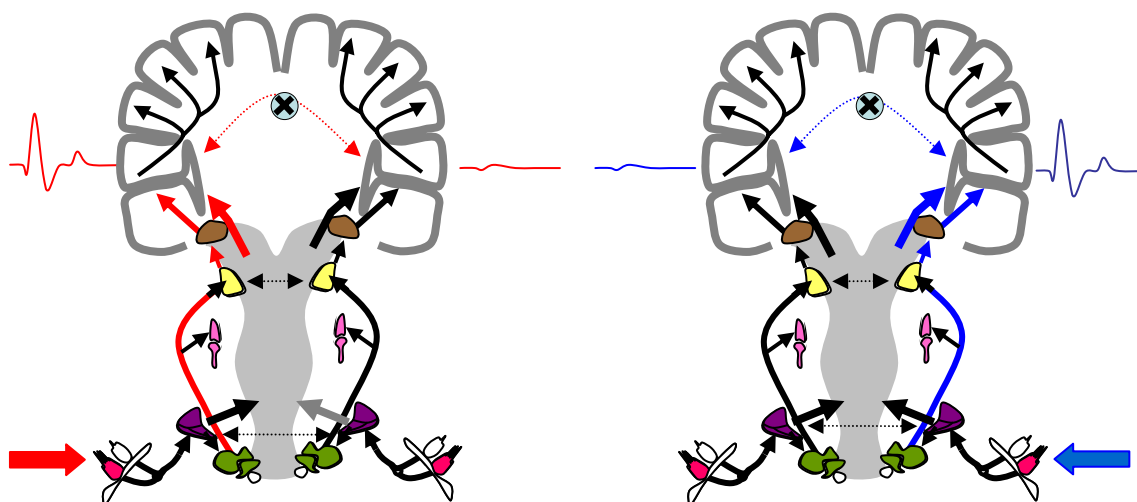


Figura 25. Teoría orgánica: mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TDAH y patrón neurofisiológico *asimetría contralateral*. El aspa sobre círculo azul representa el punto aproximado donde estaría la alteración orgánica.

Varios estudios en la literatura implicaron esta estructura en la fisiopatología del trastorno pues encontraron áreas de menor tamaño localizadas fundamentalmente en rodilla anterior, parte rostral y cuerpo así como en áreas posteriores del esplenio.^{76-80,199,201} Así, la mayoría de las evidencias apuntan hacia una reducción de las estructuras de conexión interhemisférica en el TDAH. Estas reducciones en la región del fórnix son compatibles con los hallazgos de una reducción en el área prefrontal y sustancia blanca parietal posterior, es decir, con nuestra teoría de un sistema de atención posterior interconectado con uno anterior.^{68,69}

3.6.4.3. NO DIFERENCIACIÓN VIGILIA-SUEÑO

En estos registros la alteración es menos concreta a nivel de amplitudes y latencias ya que consiste en una escasa organización en vigilia y en sueño con pérdida del cambio de estructura característico en la normalidad. Teóricamente esto nos llevará a suponer que el origen orgánico de la alteración ocurre a nivel de sistema reticular ascendente, responsable de la regulación de los ciclos de vigilia sueño. También conviene reseñar que, en este patrón, la alteración de componentes en este trazado es distinta a las anteriores ya que componentes que no demostraron relevancia aquí sí la tienen, como la identificación del componente Pb tanto en vigilia como en sueño (con significación patológica en este último caso). Estudios en humanos relacionaron el componente Pb con la integridad del hipocampo y en animales con mecanismos colinérgicos probablemente integrados en estructuras troncocefálicas del sistema reticular activador ascendente (SRAA).^{246,247}

La afectación del SRAA e interconexiones no específicas a nivel del sistema reticular podría ser el origen de este patrón neurofisiológico. El SRAA es un sistema de proyección difusa por lo que la localización de la alteración es aproximada.²⁶⁵ Es una estructura que juega una importante función en la vigilia cortical (desincronización electroencefalográfica) actuando en tres centros: núcleos no específicos del tálamo, vías del hipotálamo ventro-lateral posterior y por último, vías basales pontino-corticales que hacen relevo en el núcleo de Meynert.²⁶⁵ El núcleo de Meynert es un grupo de neuronas que participan en la activación de la vigilia aunque solamente puede hacerlo mediante aferencias colinérgicas que proyectan sobre el sistema reticular.²⁶⁶ El sistema de desincronización cortical en vigilia funciona a través del sistema catecolaminérgico que inhibe la función de

sincronización de los generadores de biorritmos del tálamo, induciendo activación de las neuronas tálamo-corticales.²⁶⁵ Esta función del núcleo de Meynert es sinérgica con el hipotálamo posterior y tálamo intralaminar a través de vías catecolinérgicas, entre otras, entre diferentes estructuras.²⁶⁷ Un gran número de neuronas en la formación reticular así como en el núcleo de Meynert son catecolaminérgicas.²⁶⁵

El hipotálamo ventro-lateral posterior es responsable también de la regulación del estado de vigilia.²⁶⁶ Emite proyecciones al hipotálamo anterior, núcleo basal de Meynert y corteza cerebral, y hacia atrás al sistema catecolaminérgico.²⁶⁶ Las neuronas del hipotálamo ventro-lateral posterior están selectivamente activas durante la vigilia y su inactivación iatrogénica produce la casi desaparición de la vigilia.²⁶⁸ Esto en un grado mucho más leve es lo que observamos en los trazados de no diferenciación vigilia-sueño de los pacientes con TDAH, que los estados de vigilia-sueño se aproximan.

Desde un punto de vista farmacológico, el efecto en general de los fármacos que estimulan el sistema catecolaminérgico es facilitar la vigilia en detrimento del sueño por lo que los trazados deberían mejorar en su diferenciación con tratamiento, efecto que observamos en nuestro estudio.²⁶⁵

El hipotálamo además, posee gran cantidad de conexiones cerebrales principalmente entre córtex prefrontal, tálamo y corteza del lóbulo temporal medial y externa por lo que tampoco sería incompatible con el modelo descrito al inicio de esta discusión en el que se implica también un sistema de atención a nivel anterior.²⁶⁹⁻²⁷²

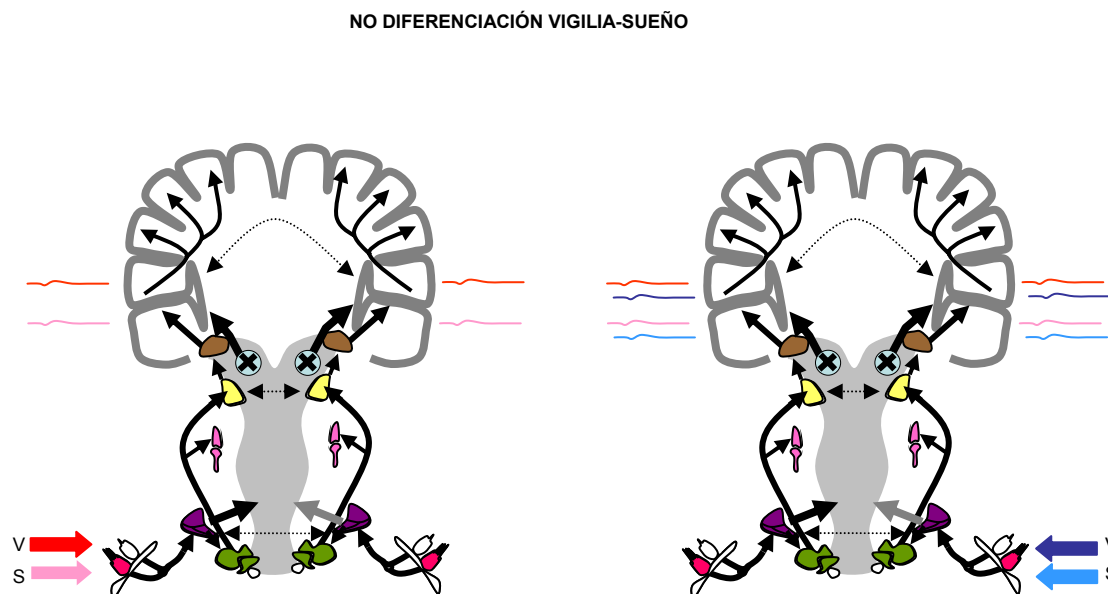


Figura 26. Teoría orgánica: mecanismo fisiopatológico en los pacientes con TDAH y patrón neurofisiológico *no diferenciación vigilia-sueño*. El aspa sobre círculo azul representa el punto aproximado donde estaría la alteración orgánica. V = estimulación en vigilia. S= estimulación en sueño.

Por último es importante señalar que esta hipótesis se basa en resultados de nuestro estudio lo suficientemente concretos, como para proponer la teoría expuesta aunque lo que sí reflejan globalmente es una disfunción de la formación reticular y corteza auditiva primaria, bien sea en los puntos descritos o bien de una manera más difusa a nivel de colaterales que conectan la vía auditiva con la formación reticular a lo largo de su trayecto troncoencefálico.

3.7. CONCLUSIONES

La revisión detallada del cuerpo de la literatura actual sobre el tema nos lleva a una serie de conclusiones previas:

1. No existe actualmente una prueba demostradamente útil para el diagnóstico del TDAH.
2. Los PEALM exploran estructuras cerebrales implicadas en la fisiopatología del TDAH, según las últimas teorías basadas en estudios neuroquímicos, de neuroimagen y genética molecular.
3. A pesar de la escasez relativa de estudios con PEALM en niños con TDAH, esta es una prueba no cruenta e indolora que aporta información sobre estructuras relacionadas con un procesamiento precoz de la atención.

Nuestro trabajo revela una serie de conclusiones:

1. **Los PEALM en pacientes con TDAH presentan registros atípicos en más de un 75% de los casos (76,5%). De estos, el 50% presentan un patrón neurofisiológico característico definido como *asimetría de vía*. Del 50% restante los patrones mayoritarios fueron la *asimetría de hemisferio* (8,8%) y la *no correcta diferenciación vigilia-sueño* (7,4%).**
2. **El parámetro cuantitativo que mejor valora la existencia de asimetrías en pacientes con TDAH con respecto a los individuos normales e incluso con respecto a otros trazados patológicos existentes en el trastorno es la diferencia de amplitud del componente Pa tanto en vigilia como en sueño.**
3. **La diferencia de amplitud del componente Pa más significativa para detectar el patrón *asimetría de vía* es la diferencia de los registros**

ipsi y contralateral a la estimulación monoaural y los obtenidos al estimular el oído contralateral en vigilia (DAPaV).

4. La diferencia de latencia del componente Na y del componente Pa con respecto a individuos normales es otro parámetro que valora la existencia de *asimetría de vía*.
5. El complejo Na-Pa en vigilia (determinado por la latencia de los componentes Na y Pa y la amplitud de Pa) es el parámetro determinante para valorar la existencia de *asimetría de vía*.
6. Los registros PEALM en sueño no resultan imprescindibles para determinar la existencia de asimetrías, aunque aporten información adicional.
7. Los pacientes con TDAH que presentan patrones neurofisiológicos atípicos y, sobre todo, *asimetría de vía* en los PEALM presentan buena respuesta clínica al tratamiento estimulante.
8. Los pacientes con TDAH que presentan PEALM sin alteraciones presentan mala respuesta clínica al tratamiento estimulante.
9. La determinación, previa a la prescripción del tratamiento estimulante, de los PEALM en pacientes con TDAH puede predecir la existencia de una buena o mala respuesta al tratamiento.
10. El parámetro DAPaV se modifica con el tratamiento estimulante, aunque no de una manera significativa, disminuyendo su valor en los grupos *asimetría de vía* y *no diferenciación vigilia-sueño*. Esta modificación es mayor en el grupo *asimetría de vía* y en los buenos respondedores al tratamiento, lo cual, podría reflejar una tendencia a la “normalización” del trazado neurofisiológico con fármacos psicoestimulantes en este tipo de pacientes.

“En verdad no hay en la naturaleza un conocimiento tan fácil y asequible que no pueda llenar todo el espacio de una vida”

Juan Luis Vives

4. BIBLIOGRAFÍA

4. BIBLIOGRAFÍA

4.1. BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN DE APARICIÓN EN EL TEXTO

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158-70.
2. Skounti M, Philakithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166:117-23.
3. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. American Psychiatric Association. Washington DC 2000; p. 85-93.
4. Vidal RC. Estudio de parámetros neurofisiológicos en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Departamento de Fisiología. Universidad de Santiago de Compostela 2002.
5. McPherson DL, Davies K. Fiziol Cheloveka. Preliminary observations of binaural hearing in an attention-deficit pediatric population 1995;21(1):47-53.
6. Thome J, Kerrin A. El transtorno por déficit de atención con hiperactividad en un libro infantil del siglo XIX. *European psychiatry* 2005;12:34-7.
7. Grau Martinez A, Meguello J. *Psiquiatría y Psicología de la infancia y la adolescencia* 2000;Cap. 38,40,42.
8. Still GF. Some abnormal psychological conditions in children. *Lancet* 1902;1:1008-12.
9. Tredgold AF. *LH Mental Deficiency*. Amentia Eds. London 1908.

10. Hohman LB. Post-encephalitic behavior disorder in children. *John Hopkins Hospital Bulletin* 1922;33:372-5.
11. Strecker EA, Ebaugh FG. Neuropsychiatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children. *Am J Dis Child* 1923;25:87-9.
12. Kahn E, Cohen LH. Organic driveness: a brain stem syndrome and experience. *N Engl Méd* 1934;210:748-56.
13. Bender L., Cottington F. The use of amphetamine sulfate (Benzedrine) in child psychiatry. *Am J Psychiatry* 1942;99(1):16-121.
14. Strauss AA, Lehtinen L.E. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. New York 1947.
15. Clements SD, Peters JE. Minimal brain dysfunctions in the school age child. *Arch Gen Psychiatry* 1962;6:185-97.
16. Miranda A, Jarque S. Trastorno de hiperactividad con déficit de atención: polémicas actuales acerca de su definición, epidemiología, bases etiológicas y aproximaciones a la intervención. *Rev. Neurol* 1999;28(Supl):182-8.
17. Zametkin AJ, Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine* 1999;Vol.340(1):40-46.
18. The International Classification of Diseases: ninth revision (ICD-9) *Ann Intern Med.* 1978;88(3):424-6.
19. Spitzer RL, Cantwell DP. The DSM-III classification of the psychiatric disorders of infancy, childhood, and adolescence. *J Am Acad Child Psychiatry* 1980;19(3):356-70.
20. Williams JB. DSM-III-R preview. Proposed revisions in the childhood classification. *Hosp Community Psychiatry* 1986;37(8):789-90.

21. ICD-10. Commun Dis Rep CDR Wkly 1992;10;2(28):125.
22. Pincus HA, Frances A, Davis WW, First MB, Widiger TA. DSM-IV and new diagnostic categories: holding the line on proliferation. *Am J Psychiatry* 1992;149(1):112-7
23. Buitelaar JK, Engeland H. Epidemiological approaches. In Sandberg S, ed. *Hiperactivity disorders of childhood*. Cambridge University Press. Cambridge 1996;26-68.
24. Rhode LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmerman H, Schmitz M, Martins S, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;38:716-22.
25. Swanson JM, Sergeant JA. Attention déficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998;429:33.
26. Carmeli E, Klein N, Sohn M. The implications of having attention-deficit/hyperactivity disorder in male adolescents with intellectual disability. *Int J Adolesc Med Health* 2007;19(2):209-14.
27. Faraone S, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2:104.
28. Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:629-38.
29. Wolraich ML, Hannah JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:319-24.

30. Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman H, et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care setting. *Pediatrics* 2001;107:43.
31. Pascual-Castroviejo I. Dopamina, serotonina y noradrenalina, base del síndrome de hiperactividad. IV Congreso Nacional de Neurología Pediátrica. *Diario Médico* Mayo 2002.
32. 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*. 2007;164(6):942-8.
33. Hervey-Jumper H, Douyon K, Franco KN. Deficits in diagnosis, treatment and continuity of care in African-American children and adolescents with ADHD. *J Natl Med Assoc* 2006;98(2):233-8.
34. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(6):631-42.
35. Barbaresi WJ, Katusic Sk, Colligan R, Weaver AL, Pankratz S, Mrazek D, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Towards resolution of the controversy: results from a population-based study. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93:55-9.
36. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder; *N Engl Med*. 1999;340:780-8.
37. Scudder L: Recognition and management of attention deficit disorders. National conference for nurse practitioners. Baltimore (Maryland) 2001.
38. Barkley RA. Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain Dev* 2003;25:77-83.

39. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 2004;55:692-700.
40. Biederman J, Mick E, Faraone S, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens T, Frazier E, Johnson MA. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002;159:36-42.
41. Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark C, Johnson J, Rojas M, Brook J, Streuning EL. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence. Age and gender specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:851-67.
42. Gomez-Beneyto M, Bonet A, Catala MA, Puche E, Vila V. Prevalence of mental disorders among children in Valencia, Spain. *Acta Psychiatry Scand* 1994;89:352-357.
43. Kaplan HI, Shadoch BJ. Sinopsis de Psiquiatria. Novena Edición 2005. Cap.42.
44. Cardo E, Servera-Barceló M. Prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2005;40 (Supl 1):S11-5.
45. Chang K. Attention Déficit Hyperactivity Disorder. *Medicine Journal* 2001;8(2)..
46. Kessler RC, Chiu WY, Demner O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12 months DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-27.

47. Goldman LS, Genel S. Diagnosis and Treatment of Attention/Déficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *JAMA* 1998;279(14):1100-7.
48. Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell R. Psychiatric neuropsychological and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:185-93.
49. Gabú M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1706-14.
50. Montiel-Nava C, Peña JA, López M, Salas M, Zurga JR, Montiel-Barbero I, et al. Estimaciones de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños maracabinos. *Rev Neurol* 2002;35:1019-24.
51. Taylor E, Sandberg S, Thorley G, Giles S. The epidemiology of childhood hyperactivity. Institute of Psychiatry Maudsley Monograph. Oxford University Press. London 1991.
52. Bird H, Gould M, Yager T, Staghezza B, Canino G. Risk factors for mal adjustment in Puerto Rican children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:847-50.
53. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodríguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160:1028-40.
54. Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels m, Van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: Cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;117:102-3.

55. Eaves LJ, Silberg JL, Meyer JM, Maes HH, Simonoff E, Pickles A, et al. Genetics and developmental psychopathology: The main effects of genes and environmental on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:965-80.
56. Himelstein J, Schulz K, Newcorn J, Halperin J. The neurobiology of attention-deficit hiperactivity disorder. *Frontiers in Bioscience* 2001;5:461-78.
57. Zametkin AJ, Rapoport: neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:676-86.
58. Mefford IN, Potter WZ. A neuroanatomiccal and biochemical basis for attention deficit with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med Hypotheses* 1989;29:33-42.
59. Pliszda SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:264-72.
60. Postner MI, Peterson SE. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci.* 1990;13:25-42.
61. Holets VR. The anatomy and function of noradrenaline in the mammalian brain. *The Pharmacology of Noradrenaline in the Central Nervous System.* Eds: Heal DJ, Marsden CA. Oxford Medical Publications 1990;1-27.
62. Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ. Alpha receptor-mediated facilitation for somatosensory neuronal responses to excitatory synaptic

- inputs and iontophoretically applied acetylcholine. *Neuropharmacology* 1981;20:907-20.
63. Amsten AFT, Goldman-Rakic PS: α -2 adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. *Science* 1985;230:1273-6.
 64. Cavada C, Goldman-Rakic PS. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol.* 1989;287:422-45.
 65. Goldman-Rakic PS, Nauta WJH. An intrinsically patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1977;171:369-86.
 66. Aoki C, Go CG, Wenkatesan C, Kurose H. Perikaryal and synaptic localization of α -2 adrenergic receptor like immunoreactivity. *Brain Res.* 1994;650:181-204.
 67. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: construing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997;121:65-94.
 68. Kempton S, Vance A, Maruff P, Luk E, Costin J, Pantelis C. Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychol Med.* 1999;29:527-38.
 69. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Rajapakse JC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:607-66.

70. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingd RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48:589-601.
71. Hynd GW, Semrud-Clikeman, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990;47:919-26.
72. Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1984;228:105-16.
73. Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos R, Marshall R, Gonzalez JJ, Voeller KK. Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol.* 1993;8:339-47.
74. Mataro M, García-Sánchez C, Junque A, Estévez-González, Pujol J. Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behaviour measures. *Arch Neurol* 1997;54:963-8.
75. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1996;11:112-5.
76. Baumgardner TL et al. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996;47:477-82.
77. Giedd JN et al. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:665-9.

78. Hynd GW et al. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil* 1991;24:141-6.
79. Lyoo IK et al. The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1996;40:1060-3.
80. Semrud-Clikeman M et al. Attention-deficit hyperactivity disorder. Magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:875-81.
81. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dyspasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 1984;41:825-9.
82. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA. SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Nucl Med* 1995;20:55-60.
83. Amen DG, Carmichael BD: High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:81-6.
84. Zametkin AJ et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323:1361-6.
85. Vaidya CJ et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Nat Acad Sci USA* 95 1998;14494-9.
86. Rubia K et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999;156:891-6.

87. Casey BJ et al. A developmental functional MRI study of prefrontal activation during a performance of a Go-No-Go task. *L Cog Neuroscience* 1997;9:835-47.
88. Bush G et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder revealed by MRI and the counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999;45:1542-52.
89. Ortiz T, Fernández A, Maestú F, Amo C, Sequeira C. *Magnetoencefalografía*. Longares. Madrid 2001.
90. Maestú F, et al. Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2001;12:3917-22.
91. Mulas F, et al. Shifting-related brain magnetic activity in attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006;15;59(4):373-9.
92. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti IM, Yang Y, Ulug AM, Casey BJ. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry* 2003;53(10):871-8.
93. Karayanidis F, Robaey P, Bourassa M, De Koning D, Geoffroy G, Pelletier G. ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. *Psychophysiology* 2000;37(3):319-33.
94. Shekim WO, Dekirmenjian H, Chapel JL. Urinary catecholamine metabolites in hyperkinetic boys treated with d-amphetamine. *Am J Psychiatry* 1977;134(11):1276-9.
95. Kahn AU, Dekirmenjian: Urinary excretion of catecholamine metabolites in hyperkinetic child syndrome. *Am J Psychiatry* 1984;138:108-12.
96. Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Gulotta CS, Mefford IN, Potter WZ, Ritchie GF, Rapoport JL. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in

- boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 1994;52(3):305-16.
97. Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Marsh WL, Gulotta CS, Potter WZ, Ritchie GF, Hamburger SD, Rapoport JL. Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:125-3.
98. Shetty T, Chase TN. Central monoamines and hyperkinase of childhood. *Neurology* 1976;26:1000-2.
99. Shaywitz BA, Cohen DJ, Bowers MB. CSF monamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: Evidence for alteration of brain dopamine. *J Pediatr* 1977;90(1):67-71.
100. Cantwell D. Psychiatric iones in the familias of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:414-417.
101. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:526-33.
102. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, Ugaglia K, Jellinek MS, Steingard R, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:728-38.
103. Hechtman L. Genetic and neurobiological aspects of attention deficit hyperactive disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci.* 1994;19:193-201.
104. 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* 1986;56:413-23.

105. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:121-4.
106. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Williams L, LaHoste GJ, Wigal S. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998;3:38-41.
107. Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:419-26.
108. Asherson P, Kuntsi J, Taylor E. Unravelling the complexity of attention deficit hyperactivity disorder: a behavioural genomic approach. *British Journal of Psychiatry* 2005;187:103-105.
109. Dawei L, Sham P, Owen M, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;14(15):2276-84.
110. Gilbert DL, Wang Z, Sallee FR, Ridell KR, Merhar S, Zhang J, Lipps TD, White C, Badreldin N, Wassermann EM. Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD. *Brain* 2006;129:2038-46.
111. Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M, Robertson H. Association between Dopamine Transporter (DAT1) genotype, left sided

- inattention and enhanced response to methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2290-7.
112. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL et al. Association and linkage of dopamine transporter gene and attention deficit and hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1767-76.
113. Loo SK, Specter E, Hopfer C, Teale PD, Reite ML. Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:986-93.
114. Kirley A, Lowe N, Hawi Z, Mullins C, Daly G, Waldman I et al. Associations of the 480bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *Am J Med Genet.* 2003;121B:50-4.
115. Mesulam M-M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol.* 1981;10:309-25.
116. Hawi Z, Segurado R, Conroy J, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Shields D, Fitzgerald M, Gallagher L, Gill M. Preferential transmission of paternal alleles at risk genes in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet.* 2005;77:958-65.
117. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):S13-20.
118. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. Washington DC. Fourth edition 1994.
119. Shaffer D, Fisher P, Duncan MK et al. Diagnostic Interview Schedule for Children Version 2.3. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:865-77.

120. Fernández Jaén A, Calleja B. Diagnóstico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Manual de manejo del TDAH. Jaen 1997:184-206.
121. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;36:S85-121.
122. Farré-Riba A, Narvona J. Escalas de Conners en la evaluación del transtorno por déficit de atención e hiperactividad; nuevo estudio factorial en niños españoles. *Rev Neurol* 1997;25:200-4.
123. Green M, Wong M, Atkins D, et al. Diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder: technical review. 3. Rockville, MD. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Agency for Health Care Policy and Research publication 1999;99-0050.
124. Lahey BB, McBurnett k, Piacentini JC et al. Agreement of parent and teacher rating scales with comprehensive clinical assessments of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Psychopathol Behav Assess* 1987;9:429-39.
125. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorvidity off attention deficit and hyperactivity with conduct depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-77.
126. Ingrams S, Hechtman L, Morganstem G. Outcome issues in ADHD: adolescent and adult long term outcome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*;5:243-50.

127. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. A comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:775-89.
128. Lahey BB, Pelham WE, Stein MA, Loney J, Trapani C, Nugent K et al. Validity of DSM IV attention deficit/ hyperactivity disorder for young children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:695-702.
129. Wolraich M, Hannah JN, Baumgaertel A, Pinnock TY, Feurer I. Examination of DSM IV criteria for attention deficit/ hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Dev Behav Pediatr.* 1998;19:162-8.
130. Miranda-Casas A, Garcia-Castellar R, Meliá-de Alba A, Marco-Taverner R. Aportaciones al conocimiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. De la investigación a la práctica. *Rev Neurol.* 2004;38(1): S156-63.
131. American Academy of Pediatrics. The classification of child and adolescent mental diagnoses in primary care: diagnostic and statistical manual for primary care (DSM-PC). Child and adolescent version. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village 1996.
132. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Guite J, Walburton R. Associations between childhood asthma and ADHD: issues of psychiatric comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:842-8.
133. Brent DA, Perper JA, Goldstein CE, Kolko DJ, Zelenak JP. Risk factors for adolescent suicide: a comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:581-8.
134. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Gershon J, Tsuang MT. A prospective four-year follow up study of children at risk for ADHD:

- psychiatric, neuropsychological, and psychosocial outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1449-59.
135. Barkley RA. Attention deficit/ hyperactivity disorder. *Child psychopathology*. Mash E, Barkley R, Eds. The Guilford Press. New York 2003 p. 63-112.
136. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Pelrlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controled prospective 15-year follow upo f 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985;24:211-20.
137. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-98.
138. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-77.
139. Trollor JN. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: conceptual and clinical issues. *The medical journal of Australia* 1999;171:421-25.
140. Thapar A, van den Bree M, Fowler T, Langlely K, Whittinger N. Predictors of antisocial behaviour in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:118-25.
141. McGough J, Smalley S, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn D, Loo S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005;162:1621-7.
142. Elia J, Gulotta C, Rose SR, Marin G, Rapoport JL. Thyroid function and attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:169-72.

143. Weis RE, Stein MA, Trommer B, Refetoff S. Attention deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr*. 1993;123:539-45.
144. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Byrne T, Cohen DJ, Rothman S. Attention deficit disorder: cuantitative analysis of CT. *Neurology* 1983;33:1500-3.
145. Lyoo IK, Noam GG, Lee CK, et al. The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1996;40:1060-3.
146. American Academy of Pediatrics. The assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in rural primary care: the portability of the American Academy of Pediatrics Guidelines to the "real world". *Pediatrics* 2005;115:120-6.
147. Barbero P, Tellez de Meneses-Lorenzo M, Gonzalez F. Formas clínicas inhabituales de presentación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol*. 2004;38(1):S88-90.
148. American Academy of Pediatrics. Health-Related Quality of Life in children and adolescents who have diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;114:541-7.
149. Fredman S, Korn ML. Longer-acting agents in the treatment of ADHD. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2002.
150. DuPaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, VanBrake J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(5):508-15.
151. Lahey BB, Pelham WE, Stein MA, Loney J, Trapani C, Nugent K, et al. Validity of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder for younger children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(7):695-702.

152. Mariani MA, Barkley RA. Neuropsychological and academic functioning in preschool boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Neuropsychol* 1997;13(1):111-29.
153. Szatmari P, Offord DR, Boyle MII, Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with attention deficit disorder: findings from the Ontario Child Health Study. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30(2):205-17.
154. Hechtman L. Adolescent outcome of hyperactive children treated with stimulants in childhood: a review. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(2):178-91.
155. Fisher M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children: predictors of psychiatric, academic, social, and emotional adjustment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(2):324-32.
156. Achenbach TM, Howell CT, McGonahy SH, Stanger C. Six-year predictors of problems in a national sample:III. Transitions to young adult syndromes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(5):658-69.
157. Achenbach TM, Howell CT, McGonahy SH, Stanger C. Six-year predictors of problems in a national sample of children and youth:II. Signs of disturbance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(4):488-98.
158. Achenbach TM, Howell CT, McGonahy SH, Stanger C. Six-year predictors of problems in a national sample:IV. Youngs adult signs of disturbance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(7):718-27.
159. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick F, Chen L, et al.A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(5):437-46.

160. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A, et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(3):343-51.
161. Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* 1995;23(6):729-49.
162. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:937-47.
163. Mannuzza S, Klein RG, Konig PII, Giampino TL. Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(12):1073-9.
164. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactivity boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(7):565-76.
165. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, Hynes ME. Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(9):1222-7.
166. Mannuzza S, Bessler A, Malloy P, Padula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 1998; 155(4): 493-8.
167. Mannuzza S, Klein RG. Long-term prognosis in attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2000.
168. Goldstein S. Continuity of ADHD in adulthood: hypothesis and theory meet reality. *Clinician's guide to adult ADHD: assesment and intervention*. Goldstein S, Ellison AT, Eds. Academic Press. San Diego 2002.p. 25-42.

169. Murphy K, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:147-57.
170. Murphy K, Barkley RA. Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. *J Atten Disord* 1996;1:147-61.
171. Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risk in teens and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1996;6:1089-94.
172. Biederman J, Faraone SV, Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
173. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157:816-8.
174. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Masson. Barcelona 2002.
175. Biederman J, Thisted RA, Greenhill LL, Ryan ND. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5 to 14 year old children. *J Clin Psychiatry* 1995;56:87-93.
176. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985;24:211-20.
177. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry* 1998; 44:269-73.

178. American Academy of Pediatrics. Health-Related Quality of Life in children and adolescents who have diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;114:541-7.
179. Spencer T: Pharmacologic Treatment of Attention deficit/hyperactivity disorder in children/ CME. *Medscape* 2002.
180. Kavale K. The efficacy of stimulant drug treatment for hyperactivity: a meta-analysis. *J Learn Disabil.* 1982;15:280-9.
181. Ottenbacher KJ. Drug treatment of hyperactivity in children. *Dev Med Child Neurol.* 1983;25:358-66.
182. Thurber S. Medication and Hyperactivity. A meta-analysis. *J Gen Psychol.* 1983;108:79-86.
183. Swanson JM, McBurnett K, Wigal T, et al. Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: a review of reviews. *Except Child.* 1993;60:154-62.
184. Miller A, Lee S, Raina P, et al. A review of therapies for attention deficit hyperactivity disorder. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Ontario (Ottawa)1998.
185. Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr.* 1997;130:670-4.
186. Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM, Whyte J, Manning K. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry* 1992;53:86-9.
187. Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention deficit disorder. *Am J Dis Child* 1989;143:1081-6.

188. Greenhill LL, Pliszka S. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:11.
189. Jensen P, Arnold L, Richters J, et al. 14-months randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
190. Conners CK, Epstein JN, March JS, et al. Multimodal treatment of ADHD (MTA):an alternative outcome analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;40:159-67.
191. Wells KC, Epstein JN, Hinshaw SP, et al. Parenting and family stress treatment outcomes in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an empirical analysis in the MTA study. *J Abnom Child Psychol.* 2000;28:543-53.
192. Greenhill LL, Pliszka S. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:11.
193. Miller KJ, Castellanos FX. Attention deficit/hyperactivity disorders. *Pediatrics in review* 1998;19:373-84.
194. Criado-Alvarez, Romo-Barrientos C. Variabilidad y tendencias en el consumo de metilfenidato en España. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol.* 2003;37(9):806-10.
195. Flórez J. *Farmacología humana*. Masson. 2ª Ed. 1992. p. 499-500.
196. Fredman S, Korn ML. Longer-acting agents in the treatment of ADHD. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2002.

197. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1551-9.
198. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Wozniak JR. Clonidine for sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:499-605.
199. Gross MD. Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine or imipramine/desipramine. *Pediatrics* 1976;58:423-31.
200. Satterfield JH, Cantwell DP, Chell A, Blaschke T. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:212-7.
201. Kent JD, Blader JC, Koplewicz HS, Abikoff H, Foley CA. Effects of late-afternoon methylphenidate administration on behaviour and sleep in attention disorder. *Pediatrics* 1995;96:320-5.
202. Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dextroamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997;100:662-6.
203. Schertz M, Adesman A, Alfieri N, Bienkowski RS. Predictors of weight loss in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medication. *Pediatrics* 1996;98: 763-9.
204. Rappaport JL, Zahn TP, Ludlow C, Mikkelsen EJ. Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 1978;199:560-3.

205. Gadow KD, Sverci J, Sprakfin J, Nolan EE, Grossman S. Long-term methylphenidate therapy in children with co-morbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;35:499-605.
206. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:589-96.
207. Jensen P, Arnold L, Richters J, et al. 14-months randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
208. Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, et al. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Evidence report. Technology assessment N°11. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publ.1999.
209. Arnold LE. Methylphenidate versus amphetamine: a comparative review. *Ritalin: Theory and Practice*. Greenhill LL, Osman BB, Eds.:Mary Ann Liebert. Inc. Larchmond (NY). 2nd edition 2000. p. 127-140.
210. Connors CK, Casat CD, Guaitieri CT, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1314-21.
211. Spencer T. Pharmacologic Treatment of Attention deficit/hyperactivity disorder in children/ CME. Medscape 2002.
212. Biederman J, Thisted RA, Greenhill LL, Ryan ND. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5 to 14 year old children. *J Clin Psychiatry*1995;56:87-93.

213. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ. Atomoxetine: A selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1165-74.
214. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46 (2):242-51.
215. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled dose-response study. *Pediatrics* 2001;108.
216. Biederman J, Spencer T, Willens T. Evidence based pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder. *J Neuro-psycho-pharmacol* 2004;7:77-97.
217. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-44.
218. Pelham WE Jr, Wheeler T, Chronis A. Empirically supported psychosocial treatments for attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Psychol.* 1998;27:190-205.
219. Roselló, B. Valoración de los efectos del tratamiento en una muestra de niños con déficit de atención y trastornos de hiperactividad. *Rev Neurol.* 1999;28;S177-181.
220. Smucker WD, Hedayat M. Evaluation and treatment of ADH. *American Family Phisician* 2001;64(5).

221. Frei H, Everts R, von Ammon K. Homeopathic treatment with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr* 2005;164:758-67.
222. Jacobs J, Williams AL, Girard C, Njike VY, Katz D. Homeopathy for attention/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2005;11 (5):799-806.
223. M. Ciges, J. Artieda, M. Sainz, M. Stingl de Méndez. Potenciales evocados somatosensoriales, visuales, auditivos. P. 421-86.
224. Chiappa, KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine.* Lippincott- Raven publishers. Third edition 1997,p.157-250.
225. Celesia G, Puletti F. Auditory cortical areas of man. *Neurology* 1969;19:211.
226. Celesia G.G. Organization of auditory cortical areas in man. *Brain* 1976;99:403-14.
227. Moller AR, Janetta PJ. Evoked potentials from the inferior colliculus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;53:612-20
228. Spire JP, Dohrmann GL, Prieto PS. Correlation of brainstem evoked response with direct acoustic nerve potential. *Clinical applications of evoked potentials in neurology.* Courjon J, Mauguiere F, Revol M, Eds. Raven Press. New York 1982, p.159-67.
229. Moller AR et al. Neural Generators of Brainstem Evoked Potentials Results from Human Intracranial Recordings. Meeting of the American Otological Society Inc., Vancouver (British Columbia)1981, p. 591-596.
230. Moller AR, Jho HD. Effect of high-frequency hearing loss on compound action potentials recorded from the intracranial portion of the human eighth nerve. *Hearing research* 1991;55:9-23.

231. Jewett DL, Romano MN, Williston JS. Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. *Science* 1970;13;167(924):1517-8.
232. Ciges J, Artieda M, Sainz M, Stingl de Méndez M. Potenciales evocados somatosensoriales y visuales. Ed.Graf.A.Omega. Granada 1992, p. 421-86.
233. Puerta Fonolla AJ. Neuroanatomía. Ed. Luzáns. Madrid 1986;Vol.II:p.123-45.
234. Duus, P. Diagnóstico topográfico en neurología. Sanofi, Doyma. Barcelona 1985. P. 113.
235. Niedermeyer E, Lopes da Silva F. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. Williams&Wilkins. 4^a Edition 1998.
236. Rodríguez Sáez, E. La evolución de los potenciales evocados como manifestación de la maduración neurológica. Universidad de Santiago de Compostela 1989;Vol.I:p. 13-39.
237. Kileny PR, Dobson D, Gelfand ET. Middle latency auditory evoked responses during open heart surgery with hypothermia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983; 55:268-76.
238. Lee YS, Lueders H, Dinner DS, Lesser RP, Han J, Llemm P. Recording of auditory evoked potentials in man using chronic subdermal electrodes. *Brain* 1984;107:102.
239. Pelizzone M, Hari R, Mäkelä JP, Huttunen J, Alhfors S, Hämäläinen M. Cortical origin of middle-latency auditory evoked responses in man. *Neurosci Lett* 1987;82:303-7.

240. Papanicolaou AC, Baumann S, Rogers RL, Saydjari C, Amparo EG, Eisenberg HN. Localization of auditory response sources using magnetoencephalography and magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 1990;47:33-7.
241. Kuriki S, Nogai T, Hirata Y. Cortical sources of middle latency responses of auditory evoked magnetic field. *Hear Res.* 1995;92:47-51.
242. Ibanez V, Deiber MP, Fischer C. Middle latency auditory evoked potentials in cortical lesions. Critical interhemispheric asymmetry. *Arch Neurol.* 1989;46.
243. Kaga K, Kurauchi T, Yumoto M, Uno A. Middle-latency auditory-evoked magnetic fields in patients with auditory cortex lesions. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:376-80.
244. Otero JB, Ortigueira J, Navarro J, Peleteiro M. Origen de los potenciales evocados auditivos de latencia media. *Ann Otorrinolaringol.* 1986;1:121-6.
245. Goff. The scalp distribution of auditory evoked potentials. *Evoked Electrical Activity in the Auditory Nervous System.* Naunton RF, Fernandez C, Eds. Academic Press. New York 1978, p. 505-24.
246. Woods DL, Clayworth cc, Knight RT, Simpson GV, Naeser MA. Generators of middle and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987;57:208-20.
247. Buchwald JS, Rubinstein EH, Schwafel J, Strandburg RJ. Middle latency auditory evoked responses: differential effects of a cholinergic agonist and antagonist. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;80:303-9.

248. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1996;11:112-5.
249. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti IM, Yang Y, Ulug AM, Casey BJ. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry* 2003;53(10):871-8.
250. Gumenyuk V, Korzyukov O, Escera C, Hamalainen M, Huotilainen M, Oksanen H, Naatanen R, von Wendt L, Alho K. Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neurosci Lett.* 2004; 374:212-7.
251. Aleksandrov AA, Poliakova NV, Stankevich LN. Evoked brain potentials in adolescents in normal conditions and in attention deficit during solution of tasks requiring recognition of short-duration acoustic stimuli. *Neurosci Behav Physiol.* 2005;35:153-7.
252. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. Washington DC. 4 Edition 1994.
253. Thornton, C and Sharpe, RM. Evoked responses in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1998;81:771-81.
254. Woldorff MG, Gallen CC, Hapson SA, Hillyard SA, Pantev C, Sobel D, Bloom FE. Modulation of early sensory processing in human auditory cortex during auditory selective attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8722-6.
255. Capilla-Gonzalez A, Pazo P, Campo P, Maestú F, Fernandez-Gonzalez S, Ortiz T. Nuevas aportaciones a la neurobiología del trastorno por déficit de

- atención e hiperactividad desde la magnetoencefalografía. *Rev Neurol.* 2005;40(Supl 1): S43-7.
256. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003;362:1699-707.
257. Mirsky AF. Disorders of attention: a neuropsychological perspective. Attention, memory and executive functions. Lyon GR, Krasnegor NA, eds. Paul H. Brookers. Baltimore 1996.
258. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti IM, Yang Y, Ulug AM, Casey BJ. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry* 2003;53(10):871-8.
259. Karayanidis F, Robaey P, Bourassa M, De Koning D, Geoffroy G, Pelletier G. ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. *Psychophysiology* 2000;37(3):319-33.
260. James DD, Bradley and Charles J. Golden. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clinical Psychology Review* 2001;21(6):907-29.
261. Jensen P, Arnold L, Richters J, et al. 14-months randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
262. Sohlberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987;9:117-30.
263. Regan D. Human Brain Neurophysiology. Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine. Elsevier Science Publishing Co. Inc. 1989.

264. Nolte J. El cerebro humano. Mosby/Doyma Libros. 3 Edición 1995.
265. Billiard M. Sleep physiology, investigations and medicine. Plenum Publishers 2003.
266. Lin JS. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. Sleep Med Rev. 2000;4:471-503.
267. Pinault D, Dechenes M. Muscarinic inhibition of reticular thalamic cells by basal forebrain neurons. Neuroreport. 1992;3:1101-4.
268. Parmeggiani PL, Zamboni G, Perez E, Lenzi P. Hypothalamic temperature during desynchronized sleep. Exp Brain Res. 1984;54:315-20.
269. Wilson CL, Isokawa M, Babb TL, Crandall PH. Functional connections in the human temporal lobe. Exp Brain Res. 1990;82:279-92.
270. Wilson CL, Isokawa M, Babb TL, Crandall PH, Levesque MF, Engel J Jr. Functional connections in the human temporal lobe. Exp Brain Res. 1991;85:174-87.
271. Brugge J, Volkov IO, Garell PC, Reale R, Howard M. Functional connections between auditory cortex on on Hersch's gyrus and on the lateral superior temporal gyrus in humans. J Neurophysiol. 2003;90:3750-63.
272. Yun Shu SI, Ming Wu Yong, Min Bao X, Leonard B. Interactions among memory-related centers in the brain: mini review. Journal of Neuroscience Research 2003;71:609-16.

4.1. BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN ALFABÉTICO

- Achenbach TM, Howell CT, McGonauhy SH, Stanger C. Six-year predictors of problems in a national sample:III. Transitions to young adult syndromes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(5):658-69.
- Achenbach TM, Howell CT, McGonauhy SH, Stanger C. Six-year predictors of problems in a national sample of children and youth:II. Signs of disturbance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(4):488-98.
- Achenbach TM, Howell CT, McGonauhy SH, Stanger C. Six-year predictors of problems in a national sample:IV. Youngs adult signs of disturbance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(7):718-27.
- Alberts-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* 1986;56:413-23.
- Aleksandrov AA, Poliakova NV, Stankevich LN. Evoked brain potentials in adolescents in normal conditions and in attention deficit during solution of tasks requiring recognition of short-duration acoustic stimuli. *Neurosci Behav Physiol.* 2005;35:153-7.
- Amen DG, Carmichael BD: High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:81-6.
- American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158-70.
- American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-44.

- American Academy of Pediatrics. Health-Related Quality of Life in children and adolescents who have diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;114:541-7.
- American Academy of Pediatrics. The assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in rural primary care: the portability of the American Academy of Pediatrics Guidelines to the “real world”. *Pediatrics* 2005;115:120-6.
- American Academy of Pediatrics. The classification of child and adolescent mental diagnoses in primary care: diagnostic and statistical manual for primary care (DSM-PC). Child and adolescent version. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village 1996.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. Washington DC. 4 Edition 1994.
- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Masson. Barcelona 2002.
- Amsten AFT, Goldman-Rakic PS: α -2 adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. *Science* 1985;230:1273-6.
- Aoki C, Go CG, Wenkatesan C, Kurose H. Perikaryal and synaptic localization of α -2 adrenergic receptor like immunoreactivity. *Brain Res.* 1994;650:181-204.
- Arnold LE. Methylphenidate versus amphetamine: a comparative review. *Ritalin: Theory and Practice*. Greenhill LL, Osman BB, Eds.:Mary Ann Liebert. Inc. Larchmond (NY). 2nd edition 2000. p. 127-140.

- Asherson P, Kuntsi J, Taylor E. Unravelling the complexity of attention deficit hyperactivity disorder: a behavioural genomic approach. *British Journal of Psychiatry* 2005;187:103-105.
- Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1996;11:112-5.
- Barbaresi WJ, Katusic Sk, Colligan R, Weaver AL, Pankratz S, Mrazek D, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Towards resolution of the controversy: results from a population-based study. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93:55-9.
- Barbero P, Tellez de Meneses-Lorenzo M, Gonzalez F. Formas clínicas inhabituales de presentación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol*. 2004;38(1):S88-90.
- Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. A comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:775-89.
- Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risk in teens and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1996;6:1089-94.
- Barkley RA. Attention deficit/ hyperactivity disorder. *Child psychopathology*. Mash E, Barkley R, Eds. The Guilford Press. New York 2003 p. 63-112.
- Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: construing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121:65-94.
- Barkley RA. Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain Dev* 2003;25:77-83.

- Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:629-38.
- Baumgardner TL et al. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996;47:477-82.
- Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M, Robertson H. Association between Dopamine Transporter (DAT1) genotype, left sided inattention and enhanced response to methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2290-7.
- Bender L., Cottington F. The use of amphetamine sulfate (Benedrine) in child psychiatry. *Am J Psychiatry* 1942;99(1):16-121.
- Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit and hyperactivity with conduct depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-77.
- Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A, et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(3):343-51.
- Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick F, Chen L, et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(5):437-46.
- Biederman J, Faraone SV, Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, Ugalia K, Jellinek MS, Steingard R, et al. Further

- evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:728-38.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:526-33.
 - Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogan E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 2004;55:692-700.
 - Biederman J, Faraone SV, Spencer T, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-98.
 - Biederman J, Mick E, Faraone S, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens T, Frazier E, Johnson MA. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002;159:36-42.
 - Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157:816-8.
 - Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Guite J, Walburton R. Associations between childhood asthma and ADHD: issues of psychiatric comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:842-8.
 - Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-77.

- Biederman J, Spencer T, Willens T. Evidence based pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder. *J Neuro-psycho-pharmacol* 2004;7:77-97.
- Biederman J, Thisted RA, Greenhill LL, Ryan ND. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5 to 14 year old children. *J Clin Psychiatry*1995;56:87-93.
- Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry* 1998; 44:269-73.
- Billiard M. *Sleep physiology, investigations and medicine*. Plenum Publishers 2003.
- Bird H, Gould M, Yager T, Staghezza B, Canino G. Risk factors for mal adjustment in Puerto Rican children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:847-50.
- Brent DA, Perper JA, Goldstein CE, Kolko DJ, Zelenak JP. Risk factors for adolescent suicide: a comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:581-8.
- Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman H, et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care setting. *Pediatrics* 2001;107:43.
- Brugge J, Volkov IO, Garell PC, Reale R, Howard M. Functional connections between auditory cortex on on Hersch's gyrus and on the lateral superior temporal gyrus in humans. *J Neurophysiol*. 2003;90:3750-63.

- Buchwald JS, Rubinstein EH, Schwafel J, Strandburg RJ. Middle latency auditory evoked responses: differential effects of a cholinergic agonist and antagonist. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;80:303-9.
- Buitelaar JK, Engeland H. Epidemiological approaches. In Sandberg S, ed. *Hiperactivity disorders of childhood.* Cambridge University Press. Cambridge 1996;26-68.
- Bush G et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder revealed by MRI and the counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999;45:1542-52.
- Cantwell D. Psychiatric iones in the familias of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:414-417.
- Capilla-Gonzalez A, Pazo P, Campo P, Maestú F, Fernandez-Gonzalez S, Ortiz T. Nuevas aportaciones a la neurobiología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad desde la magnetoencefalografía. *Rev Neurol.* 2005;40(Supl 1): S43-7.
- Cardo E, Servera-Barceló M. Prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2005;40 (Supl 1):S11-5.
- Carmeli E, Klein N, Sohn M. The implications of having attention-deficit/hyperactivity disorder in male adolescents with intellectual disability. *Int J Adolesc Med Health* 2007;19(2):209-14.
- Casey BJ et al. A developmental functional MRI study of prefrontal activation during a performance of a Go-No-Go task. *L Cog Neuroscience* 1997;9:835-47.
- Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Gulotta CS, Mefford IN, Potter WZ, Ritchie GF, Rapoport JL. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in

- boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 1994;52(3):305-16.
- Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Marsh WL, Gulotta CS, Potter WZ, Ritchie GF, Hamburger SD, Rapoport JL. Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:125-3.
 - Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:589-96.
 - Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Rajapakse JC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:607-66.
 - Cavada C, Goldman-Rakic PS. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol.* 1989;287:422-45.
 - Celesia G, Puletti F. Auditory cortical areas of man. *Neurology* 1969;19:211.
 - Celesia G.G. Organization of auditory cortical areas in man. *Brain* 1976;99:403-14.
 - Chang K. Attention Déficit Hyperactivity Disorder. *Medicine Journal* 2001;8(2)..
 - Chiappa, KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine.* Lippincott- Raven publishers. Third edition 1997,p.157-250.
 - Ciges J, Artieda M, Sainz M, Stingl de Méndez M. Potenciales evocados somatosensoriales y visuales. Ed.Graf.A.Omega. Granada 1992, p. 421-86.

- Clements SD, Peters JE. Minimal brain dysfunctions in the school age child. *Arch Gen Psychiatry* 1962;6:185-97.
- Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark C, Johnson J, Rojas M, Brook J, Streuning EL. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence. Age and gender specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:851-67.
- Conners CK, Epstein JN, March JS, et al. Multimodal treatment of ADHD (MTA):an alternative outcome analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;40:159-67.
- Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1551-9.
- Connors CK, Casat CD, Guaitieri CT, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1314-21.
- Criado-Alvarez, Romo-Barrientos C. Variabilidad y tendencias en el consumo de metilfenidato en España. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol.* 2003;37(9):806-10.
- Dawei L, Sham P, Owen M, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;14(15):2276-84.
- DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. American Psychiatric Association. Washington DC 2000; p. 85-93.

- DuPaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, VanBrake J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(5):508-15.
- Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti IM, Yang Y, Ulug AM, Casey BJ. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry* 2003;53(10):871-8.
- Duus, P. Diagnóstico topográfico en neurología. Sanofi, Doyma. Barcelona 1985. P. 113.
- Eaves LJ, Silberg JL, Meyer JM, Maes HH, Simonoff E, Pickles A, et al. Genetics and developmental psychopathology: The main effects of genes and environmental on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:965-80.
- Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dextroamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997;100:662-6.
- Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder; *N Engl Med*. 1999;340:780-8.
- Elia J, Gulotta C, Rose SR, Marin G, Rapoport JL. Thyroid function and attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:169-72.
- Faraone S, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2:104.
- Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Gershon J, Tsuang MT. A prospective four-year follow up study of children at risk for ADHD: psychiatric,

- neuropsychological, and psychosocial outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1449-59.
- Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell R. Psychiatric neuropsychological and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:185-93.
 - Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):S13-20.
 - Farré-Riba A, Narvona J. Escalas de Conners en la evaluación del trastorno por déficit de atención e hiperactividad; nuevo estudio factorial en niños españoles. *Rev Neurol* 1997;25:200-4.
 - Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention deficit disorder. *Am J Dis Child* 1989;143:1081-6.
 - Fernández Jaén A, Calleja B. Diagnóstico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Manual de manejo del TDAH. Jaen 1997:184-206.
 - Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingd RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48:589-601.
 - Fisher M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children: predictors of psychiatric, academic, social, and emotional adjustment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(2):324-32.
 - Flórez J. Farmacología humana. Masson. 2ª Ed. 1992. p. 499-500.

- Fredman S, Korn ML. Longer-acting agents in the treatment of ADHD. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2002.
- Frei H, Everts R, von Ammon K. Homeopathic treatment with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr* 2005;164:758-67.
- Gabú M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1706-14.
- Gadow KD, Sverci J, Sprakfin J, Nolan EE, Grossman S. Long-term methylphenidate therapy in children with co-morbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;35:499-605.
- Giedd JN et al. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:665-9.
- Gilbert DL, Wang Z, Sallee FR, Ridel KR, Merhar S, Zhang J, Lipps TD, White C, Badreldin N, Wassermann EM. Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD. *Brain* 2006;129:2038-46.
- Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:937-47.
- Goff. The scalp distribution of auditory evoked potentials. *Evoked Electrical Activity in the Auditory Nervous System*. Naunton RF, Fernandez C, Eds. Academic Press. New York 1978,p. 505-24.
- Goldman LS, Genel S. Diagnosis and Treatment of Attention/Déficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *JAMA* 1998;279(14):1100-7.

- Goldman-Rakic PS, Nauta WJH. An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1977;171:369-86.
- Goldstein S. Continuity of ADHD in adulthood: hypothesis and theory meet reality. *Clinician's guide to adult ADHD: assessment and intervention.* Goldstein S, Ellison AT, Eds. Academic Press. San Diego 2002.p. 25-42.
- Gomez-Beneyto M, Bonet A, Catala MA, Puche E, Vila V. Prevalence of mental disorders among children in Valencia, Spain. *Acta Psychiatry Scand* 1994;89:352-357.
- Grau Martinez A, Meguello J. *Psiquiatría y Psicología de la infancia y la adolescencia* 2000;Cap. 38,40,42.
- Green M, Wong M, Atkins D, et al. Diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder: technical review. 3. Rockville, MD. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Agency for Health Care Policy and Research publication 1999;99-0050.
- Greenhill LL, Pliszka S. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:11.
- Gross MD. Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine or imipramine/desipramine. *Pediatrics* 1976;58:423-31.
- Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr.* 1997;130:670-4.
- Gumenyuk V, Korzyukov O, Escera C, Hamalainen M, Huotilainen M, Oksanen H, Naatanen R, von Wendt L, Alho K. Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neurosci Lett.* 2004; 374:212-7.

- Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* 1995;23(6):729-49.
- Hawi Z, Segurado R, Conroy J, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Shields D, Fitzgerald M, Gallagher L, Gill M. Preferential transmission of paternal alleles at risk genes in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet.* 2005;77:958-65.
- Hechtman L. Adolescent outcome of hyperactive children treated with stimulants in childhood: a review. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(2):178-91.
- Hechtman L. Genetic and neurobiological aspects of attention deficit hyperactive disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci.* 1994;19:193-201.
- Hervey-Jumper H, Douyon K, Franco KN. Deficits in diagnosis, treatment and continuity of care in African-American children and adolescents with ADHD. *J Natl Med Assoc* 2006;98(2):233-8.
- Himmelstein J, Schulz K, Newcorn J, Halperin J. The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in Bioscience* 2001;5:461-78.
- Hohman LB. Post-encephalitic behavior disorder in children. *John Hopkins Hospital Bulletin* 1922;33:372-5.
- Holets VR. The anatomy and function of noradrenaline in the mammalian brain. *The Pharmacology of Noradrenaline in the Central Nervous System.* Eds: Heal DJ, Marsden CA. Oxford Medical Publications 1990;1-27.
- Hynd GW et al. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil* 1991;24:141-6.

- Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos R, Marshall R, Gonzalez JJ, Voeller KK. Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol*. 1993;8:339-47.
- Hynd GW, Semrud-Clikeman, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990;47:919-26.
- Ibanez V, Deiber MP, Fischer C. Middle latency auditory evoked potentials in cortical lesions. Critical interhemispheric asymmetry. *Arch Neurol*. 1989;46.
- ICD-10. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1992;10;2(28):125.
- Ingrams S, Hechtman L, Morganstem G. Outcome issues in ADHD: adolescent and adult long term outcome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*;5:243-50.
- Jacobs J, Williams AL, Girard C, Njike VY, Katz D. Homeopathy for attention/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005;11 (5):799-806.
- Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, et al. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Evidence report. Technology assessment N°11. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publ.1999.
- James DD, Bradley and Charles J. Golden. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clinical Psychology Review* 2001;21(6):907-29.
- Jensen P, Arnold L, Richters J, et al. 14-months randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.

- Jewett DL, Romano MN, Williston JS. Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. *Science* 1970;13;167(924):1517-8.
- Kaga K, Kurauchi T, Yumoto M, Uno A. Middle-latency auditory-evoked magnetic fields in patients with auditory cortex lesions. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:376-80.
- Kahn AU, Dekirmenjian: Urinary excretion of catecholamine metabolites in hyperkinetic child syndrome. *Am J Psychiatry* 1984;138:108-12.
- Kahn E, Cohen LH. Organic drivenness: a brain stem syndrome and experience. *N Engl Méd* 1934;210:748-56.
- Kaplan HI, Shadoch BJ. Sinopsis de Psiquiatria. Novena Edición 2005. Cap.42.
- Karayanidis F, Robaey P, Bourassa M, De Koning D, Geoffroy G, Pelletier G. ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. *Psychophysiology* 2000;37(3):319-33.
- Kavale K. The efficacy of stimulant drug treatment for hyperactivity: a meta-analysis. *J Learn Disabil.* 1982;15:280-9.
- Kempton S, Vance A, Maruff P, Luk E, Costin J, Pantelis C. Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychol Med.* 1999;29:527-38.
- Kent JD, Blader JC, Koplewicz HS, Abikoff H, Foley CA. Effects of late-afternoon methylphenidate administration on behaviour and sleep in attention disorder. *Pediatrics* 1995;96:320-5.

- Kessler RC, Chiu WY, Demner O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12 months DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-27.
- Kileny PR, Dobson D, Gelfand ET. Middle latency auditory evoked responses during open heart surgery with hypothermia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983; 55:268-76.
- Kirley A, Lowe N, Hawi Z, Mullins C, Daly G, Waldman I et al. Associations of the 480bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *Am J Med Genet.* 2003;121B:50-4.
- Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ. Atomoxetine: A selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1165-74.
- Kuriki S, Nogai T, Hirata Y. Cortical sources of middle latency responses of auditory evoked magnetic field. *Hear Res.* 1995;92:47-51.
- Lahey BB, McBurnett k, Piacentini JC et al. Agreement of parent and teacher rating scales with comprehensive clinical assessments of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Psychopathol Behav Assess* 1987;9:429-39.
- Lahey BB, Pelham WE, Stein MA, Loney J, Trapani C, Nugent K et al. Validity of DSM IV attention deficit/ hyperactivity disorder for young children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:695-702.
- LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:121-4.

- Lee YS, Lueders H, Dinner DS, Lesser RP, Han J, Llemm P. Recording of auditory evoked potentials in man using chronic subdermal electrodes. *Brain* 1984;107:102.
- Lin JS. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med Rev.* 2000;4:471-503.
- Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodríguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160:1028-40.
- Loo SK, Specter E, Hopfer C, Teale PD, Reite ML. Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:986-93.
- Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dyspasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 1984;41:825-9.
- Lyoo IK et al. The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1996;40:1060-3.
- Lyoo IK, Noam GG, Lee CK, et al. The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1996;40:1060-3.
- M. Ciges, J. Artieda, M. Sainz, M. Stingl de Méndez. Potenciales evocados somatosensoriales, visuales, auditivos. P. 421-86.
- Maestú F, et al. Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2001;12:3917-22.

- Mannuzza S, Bessler A, Malloy P, Padula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 1998; 155(4): 493-8.
- Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, Hynes ME. Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(9):1222-7.
- Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactivity boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(7):565-76.
- Mannuzza S, Klein RG, Konig PII, Giampino TL. Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(12):1073-9.
- Mannuzza S, Klein RG. Long-term prognosis in attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2000.
- Mariani MA, Barkley RA. Neuropsychological and academic functioning in preschool boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Neuropsychol* 1997;13(1):111-29.
- Mataro M, García-Sánchez C, Junque A, Estévez-González, Pujol J. Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behaviour measures. *Arch Neurol* 1997;54:963-8.
- McGough J, Smalley S, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn D, Loo S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005;162:1621-7.

- McPherson DL, Davies K. Fiziol Cheloveka. Preliminary observations of binaural hearing in an attention-deficit pediatric population 1995;21(1):47-53.
- Mefford IN, Potter WZ. A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. Med Hypotheses 1989;29:33-42.
- Mesulam M-M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. Ann Neurol. 1981;10:309-25.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled dose-response study. Pediatrics 2001;108.
- Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. J Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46 (2):242-51.
- Miller A, Lee S, Raina P, et al. A review of therapies for attention deficit hyperactivity disorder. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Ontario (Ottawa)1998.
- Miller KJ, Castellanos FX. Attention deficit/hyperactivity disorders. Pediatrics in review 1998;19:373-84.
- Miranda A, Jarque S. Trastorno de hiperactividad con déficit de atención: polémicas actuales acerca de su definición, epidemiología, bases etiológicas y aproximaciones a la intervención. Rev. Neurol 1999;28(Supl):182-8.

- Miranda-Casas A, Garcia-Castellar R, Meliá-de Alba A, Marco-Taverner R. Aportaciones al conocimiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. De la investigación a la práctica. Rev Neurol. 2004;38(1): S156-63.
- Mirsky AF. Disorders of attention: a neuropsychological perspective. Attention, memory and executive functions. Lyon GR, Krasnegor NA, eds. Paul H. Brookers. Baltimore 1996.
- Moller AR et al. Neural Generators of Brainstem Evoked Potentials Results from Human Intracranial Recordings. Meeting of the American Otological Society Inc., Vancouver (British Columbia)1981, p. 591-596.
- Moller AR, Janetta PJ. Evoked potentials from the inferior colliculus in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1982;53:612–20
- Moller AR, Jho HD. Effect of high-frequency hearing loss on compound action potentials recorded from the intracranial portion of the human eighth nerve. Hearing research 1991;55:9-23.
- Montiel-Nava C, Peña JA, López M, Salas M, Zurga JR, Montiel-Barbero I, et al. Estimaciones de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños maracabinos. Rev Neurol 2002;35:1019-24.
- Mulas F, et al. Shifting-related brain magnetic activity in attention deficit hyperactivity disorder . Biol Psychiatry 2006;15;59(4):373-9.
- Murphy K, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. J Nerv Ment Dis 2002;190:147-57.
- Murphy K, Barkley RA. Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. J Atten Disord 1996;1:147-61.

- Niedermeyer E, Lopes da Silva F. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. Williams&Wilkins. 4^a Edition 1998.
- Nolte J. El cerebro humano. Mosby/Doyma Libros. 3 Edición 1995.
- Ortiz T, Fernández A, Maestú F, Amo C, Sequeira C. Magnetoencefalografía. Longares. Madrid 2001.
- Otero JB, Ortigueira J, Navarro J, Peleteiro M. Origen de los potenciales evocados auditivos de latencia media. Ann Otorrinolaringol. 1986;1:121-6.
- Ottenbacher KJ. Drug treatment of hyperactivity in children. Dev Med Child Neurol. 1983;25:358-66.
- Papanicolaou AC, Baumann S, Rogers RL, Saydjari C, Amparo EG, Eisenberg HN. Localization of auditory response sources using magnetoencephalography and magnetic resonance imaging. Arch Neurol. 1990;47:33-7.
- Parmeggiani PL, Zamboni G, Perez E, Lenzi P. Hypothalamic temperature during desynchronized sleep. Exp brain Res. 1984;54:315-20.
- Pascual-Castroviejo I. Dopamina, serotonina y noradrenalina, base del síndrome de hiperactividad. IV Congreso Nacional de Neurología Pediátrica. Diario Médico Mayo 2002.
- Pelham WE Jr, Wheeler T, Chronis A. Empirically supported psychosocial treatments for attention deficit hyperactivity disorder. J Clin Child Psychol. 1998;27:190-205.
- Pelizzone M, Hari R, Mäkelä JP, Huttunen J, Alhfors S, Hämäläinen M. Cortical origin of middle-latency auditory evoked responses in man. Neurosci Lett 1987;82:303-7.
- Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. J Comp Neurol. 1984;228:105-16.

- Pinault D, Dechenes M. Muscarinic inhibition of reticular thalamic cells by basal forebrain neurons. *Neuroreport*. 1992;3:1101-4.
- Pincus HA, Frances A, Davis WW, First MB, Widiger TA. DSM-IV and new diagnostic categories: holding the line on proliferation. *Am J Psychiatry* 1992;149(1):112-7
- Pliszda SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:264-72.
- 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*. 2007;164(6):942-8.
- Postner MI, Peterson SE. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci*. 1990;13:25-42.
- Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;36:S85-121.
- Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Wozniak JR. Clonidine for sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:499-605.
- Puerta Fonolla AJ. *Neuroanatomía*. Ed. Luzáns. Madrid 1986;Vol.II:p.123-45.
- Rappaport JL, Zahn TP, Ludlow C, Mikkelsen EJ. Destroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 1978;199:560-3.

- Regan D. Human Brain Neurophysiology. Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine. Elsevier Science Publishing Co. Inc. 1989.
- Rhode LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmerman H, Schmitz M, Martins S, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;38:716-22.
- Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels m, Van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: Cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;117:102-3.
- Rodríguez Sáez, E. La evolución de los potenciales evocados como manifestación de la maduración neurológica. Universidad de Santiago de Compostela 1989;Vol.I:p. 13-39.
- Roselló, B. Valoración de los efectos del tratamiento en una muestra de niños con déficit de atención y trastornos de hiperactividad. *Rev Neurol.* 1999;28;S177-181.
- Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:419-26.
- Rubia K et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999;156:891-6.
- Satterfield JH, Cantwell DP, Chell A, Blaschke T. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:212-7.

- Schertz M, Adesman A, Alfieri N, Bienkowski RS. Predictors of weight loss in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medication. *Pediatrics* 1996;98: 763-9.
- Scudder L: Recognition and management of attention deficit disorders. Nacional conference for nurse practitioners. Baltimore (Maryland) 2001.
- Semrud-Clikeman M et al. Attention-deficit hyperactivity disorder. Magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:875-81.
- Shaffer D, Fisher P, Duncan MK et al. Diagnostic Interview Schedule for Children Version 2.3. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35;865-77.
- Shaywitz BA, Cohen DJ, Bowers MB. CSF monamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: Evidence for alteration of brain dopamine. *J Pediatr* 1977;90(1):67-71.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Byrne T, Cohen DJ, Rothman S. Attention deficit disorder: quantitative analysis of CT. *Neurology* 1983;33:1500-3.
- Shekim WO, Dekirmenjian H, Chapel JL. Urinary catecholamine metabolites in hyperkinetic boys treated with d-amphetamine. *Am J Psychiatry* 1977;134(11):1276-9.
- Shetty T, Chase TN. Central monoamines and hyperkinase of childhood. *Neurology* 1976;26:1000-2.
- Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA. SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Nucl Med* 1995;20:55-60.
- Skounti M, Philakithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166:117-23.

- Smucker WD, Hedayat M. Evaluation and treatment of ADHD. *American Family Physician* 2001;64(5).
- Sohlberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987;9:117-30.
- Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003;362:1699-707.
- Spencer T. Pharmacologic Treatment of Attention deficit/hyperactivity disorder in children/ CME. *Medscape* 2002.
- Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(6):631-42.
- Spire JP, Dohrmann GL, Prieto PS. Correlation of brainstem evoked response with direct acoustic nerve potential. *Clinical applications of evoked potentials in neurology*. Courjon J, Mauguier F, Revol M, Eds. Raven Press. New York 1982, p.159-67.
- Spitzer RL, Cantwell DP. The DSM-III classification of the psychiatric disorders of infancy, childhood, and adolescence. *J Am Acad Child Psychiatry* 1980;19(3):356-70.
- Still GF. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* 1902;1:1008-12.
- Strauss AA, Lehtinen L.E. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. New York 1947.
- Strecker EA, Ebaugh FG. Neuropsychiatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children. *Am J Dis Child* 1923;25:87-9.

- Swanson JM, McBurnett K, Wigal T, et al. Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: a review of reviews. *Except Child.* 1993;60:154-62.
- Swanson JM, Sergeant JA. Attention déficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998;429:33.
- Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Williams L, LaHoste GJ, Wigal S. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998;3:38-41.
- Szatmari P, Offord DR, Boyle MII, Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with attention deficit disorder: findings from the Ontario Child Health Study. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30(2):205-17.
- Taylor E, Sandberg S, Thorley G, Giles S. The epidemiology of childhood hyperactivity. Institute of Psychiatry Maudsley Monograph. Oxford University Press. London 1991.
- Thapar A, van den Bree M, Fowler T, Langley K, Whittinger N. Predictors of antisocial behaviour in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:118-25.
- The International Classification of Diseases: ninth revision (ICD-9) *Ann Intern Med.* 1978;88(3):424-6.
- Thome J, Kerrin A. El transtorno por déficit de atención con hiperactividad en un libro infantil del siglo XIX. *European psychiatry* 2005;12:34-7.
- Thornton, C and Sharpe, RM. Evoked responses in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1998;81:771-81.

- Thurber S. Medication and Hyperactivity. A meta-analysis. *J Gen Psychol.* 1983;108:79-86.
- Tredgold AF. *LH Mental Deficiency.* Amentia Eds. London 1908.
- Trollor JN. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: conceptual and clinical issues. *The medical journal of Australia* 1999;171:421-25.
- Vaidya CJ et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Nat Acad Sci USA* 95 1998;14494-9.
- Vidal RC. Estudio de parámetros neurofisiológicos en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Departamento de Fisiología. Universidad de Santiago de Compostela 2002.
- Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL et al. Association and linkage of dopamine transporter gene and attention deficit and hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1767-76.
- Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ. Alpha receptor-mediated facilitation for somatosensory neuronal responses to excitatory synaptic inputs and iontophoretically applied acetylcholine. *Neuropharmacology* 1981;20:907-20.
- Weis RE, Stein MA, Trommer B, Refetoff S. Attention deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr.* 1993;123:539-45.
- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985;24:211-20.

- Wells KC, Epstein JN, Hinshaw SP, et al. Parenting and family stress treatment outcomes in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an empirical analysis in the MTA study. *J Abnorm Child Psychol.* 2000;28:543-53.
- Williams JB. DSM-III-R preview. Proposed revisions in the childhood classification. *Hosp Community Psychiatry* 1986;37(8):789-90.
- Wilson CL, Isokawa M, Babb TL, Crandall PH, Levesque MF, Engel J Jr. Functional connections in the human temporal lobe. *Exp Brain Res.* 1991;85:174-87.
- Wilson CL, Isokawa M, Babb TL, Crandall PH. Functional connections in the human temporal lobe. *Exp Brain Res.* 1990;82:279-92.
- Woldorff MG, Gallen CC, Hapson SA, Hillyard SA, Pantev C, Sobel D, Bloom FE. Modulation of early sensory processing in human auditory cortex during auditory selective attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8722-6.
- Wolraich M, Hannah JN, Baumgaertel A, Pinnock TY, Feurer I. Examination of DSM IV criteria for attention deficit/ hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Dev Behav Pediatr.* 1998;19:162-8.
- Wolraich ML, Hannah JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:319-24.
- Woods DL, Clayworth cc, Knight RT, Simpson GV, Naeser MA. Generators of middle and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987;57:208-20.

- Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM, Whyte J, Manning K. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry* 1992;53:86-9.
- Yun Shu SI, Ming Wu Yong, Min Bao X, Leonard B. Interactions among memory-related centers in the brain: mini review. *Journal of Neuroscience Research* 2003;71:609-16.
- Zametkin AJ et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323:1361-6.
- Zametkin AJ, Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine* 1999;Vol.340(1):40-46.
- Zametkin AJ, Rapoport: neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:676-86.

5. ANEXO

ANEXO

CUESTIONARIO CONNERS PARA MAESTROS- REVISADO-(L)

	NO ES CIERTO	A VECES ES CIERTO	MUCHAS VECES ES CIERTO	SIEMPR E ES CIERTO
1. Desafiante	0	1	2	3
2. Incansable, en el sentido de no estarse quieto(a).	0	1	2	3
3. Olvida cosas que ya ha aprendido.	0	1	2	3
4. Parece no ser aceptado(a) por el grupo.	0	1	2	3
5. Sus sentimientos se hieren con facilidad.	0	1	2	3
6. Es un(a) perfeccionista	0	1	2	3
7. "Berrinches", "pataletas", de conducta impredecible.	0	1	2	3
8. Excitable, impulsivo(a)	0	1	2	3
9. No presta atención a detalles o comete errores en sus asignaciones escolares, trabajo en general y en otras actividades	0	1	2	3
10. Insolente	0	1	2	3
11. Está siempre moviéndose o actúa como impulsado(a) por un motor	0	1	2	3
12. Rehusa, expresa rechazo, o tiene problemas para realizar tareas que requieren un esfuerzo mental constante (tal como el trabajo escolar o las tareas para la casa).	0	1	2	3
13. Es uno(a) de los últimos en ser escogido(a) para jugar o formar equipos.	0	1	2	3
14. Es un niño(a) emotivo	0	1	2	3
15. Todo tiene que ser como él/ella dice	0	1	2	3
16. Incansable o demasiado activo(a).	0	1	2	3
17. Nunca termina las actividades que comienza	0	1	2	3
18. Parece no escuchar lo que se está diciendo	0	1	2	3
19. Abiertamente desafiante y rehusa obedecer a los adultos	0	1	2	3
20. Abandona su asiento en el salón de clase o en situaciones donde se espera que se mantenga en su sitio.	0	1	2	3
21. Pobre capacidad para deletrear.	0	1	2	3
22. No tiene amigos(as).	0	1	2	3
23. Tímido(a), se asusta con facilidad.	0	1	2	3
24. Revisa una y otra vez las cosas que hace.	0	1	2	3
25. Lloro con frecuencia y con frecuencia	0	1	2	3
26. Desatento(a), se distrae con facilidad	0	1	2	3
27. Tiene dificultades organizando sus tareas y actividades	0	1	2	3
28. Tiene dificultades para mantenerse atento(a) al realizar tareas o actividades recreativas.	0	1	2	3
29. Tiene dificultades para esperar un turno	0	1	2	3
30. Pobre capacidad para la lectura	0	1	2	3
31. No sabe cómo hacer amigos(as)	0	1	2	3
32. Sensible a la crítica	0	1	2	3
33. Parece prestar demasiada atención a detalles	0	1	2	3
34. Muy inquieto(a).	0	1	2	3
35. Perturba a otros niños(a).	0	1	2	3
36. Habla demasiado.	0	1	2	3
37. Discute con los adultos.	0	1	2	3
38. No se puede estar quieto(a).	0	1	2	3
39. Corre, se sube a las cosas en situaciones donde es inapropiado.	0	1	2	3
40. No tiene interés en el trabajo escolar.	0	1	2	3
41. Pobre capacidad para socializar	0	1	2	3
42. Tiene dificultad para jugar o entretenerse	0	1	2	3
43. Le gusta que todo esté pulcro y limpio	0	1	2	3
44. Inquieto(a) con las manos o pies o intranquilo(a) en su asiento	0	1	2	3
45. Sus demandas tienen que ser atendidas inmediatamente, se frustra con facilidad.	0	1	2	3
46. Da respuestas a preguntas que aún no se han terminado de hacer.	0	1	2	3
47. Rencoroso(a) y vengativo(a).	0	1	2	3
48. Poca capacidad para prestar atención.	0	1	2	3
49. Pierde las cosas necesarias para sus tareas o actividades (asignaciones escolares, lápices, libros, herramientas, juguetes).	0	1	2	3
50. Presta atención solamente si algo le parece muy	0	1	2	3

	NO ES CIERTO	A VECES ES CIERTO	MUCHAS VECES ES CIERTO	SIEMPR E ES CIERTO
interesante.				
51. Tímido(a), introvertido(a).	0	1	2	3
52. Distruido(a) o con problemas para mantener la atención	0	1	2	3
53. Las cosas siempre tienen que ser hechas de la misma forma	0	1	2	3
54. Cambios rápidos y drásticos de humor	0	1	2	3
55. Interrumpe o se entromete con otros (en conversaciones o juegos).	0	1	2	3
56. Pobre capacidad para la aritmética	0	1	2	3
57. No sigue instrucciones y no termina sus tareas escolares, tareas o responsabilidades en el trabajo (no debido a una conducta oposicional o por no entender las instrucciones)	0	1	2	3
58. Se distrae con facilidad con estímulos externos	0	1	2	3
59. Incansable, siempre está haciendo algo	0	1	2	3

Tabla 3. Cuestionario Conners para profesores para la valoración de niño con sospecha de TDAH.

CUESTIONARIO CONNERS PARA PADRES

	NO ES CIERTO	A VECES ES CIERTO	MUCHAS VECES ES CIERTO	SIEMPR E ES CIERTO
1. Enojado(a) y resentido(a).	0	1	2	3
2. Tiene dificultad para hacer o completar sus tareas escolares en casa	0		2	3
3. Está siempre moviéndose o actúa como impulsador(a) por un motor.	0	1	2	3
4. Tímido(a), se asusta con facilidad.	0	1	2	3
5. Todo tiene que ser como él/ella dice.	0	1	2	3
6. No tiene amigos(as).	0	1	2	3
7. Dolores de estómago.	0	1	2	3
8. Pelea.	0	1	2	3
9. Rehusa, expresa rechazo, o tiene problemas para realizar tareas que requieren un esfuerzo mental constante (tal como el trabajo escolar o las tareas para la casa).	0	1	2	3
10. Tiene dificultades para mantenerse atento(a) en tareas o actividades recreativas.	0	1	2	3
11. Discute con adultos.	0	1	2	3
12. No termina sus tareas.	0	1	2	3
13. Dificil de controlar en las tiendas o mientras se hacen las compras del mercado.	0	1	2	3
14. La gente le asusta.	0	1	2	3
15. Revisa las cosas que hace una y otra vez.	0	1	2	3
16. Pierde amigos(as) rápidamente.	0	1	2	3
17. Males y dolencias(dolores).	0	1	2	3
18. Incansable o demasiado activo(a).	0	1	2	3
19. Tiene problemas para concentrarse en clase.	0	1	2	3
20. Parece que no escucha lo que se le está diciendo.	0	1	2	3
21. Se descontrola, pierde la paciencia, se enoja.	0	1	2	3
22. Necesita supervisión constante para completar sus tareas.	0	1	2	3
23. Corre, se sube a las cosas en situaciones donde es inapropiado.	0	1	2	3
24. Se asusta en situaciones nuevas.	0	1	2	3
25. Exigente con la limpieza.	0	1	2	3
26. No sabe cómo hacer amigos(as).	0	1	2	3
27. Se queja de males o dolores de estómago antes de ir a la escuela.	0	1	2	3
28. Excitable, impulsivo(a)..	0	1	2	3
29. No sigue instrucciones y no termina sus asignaciones escolares, tareas o responsabilidades en el trabajo(no debido a una conducta oposicional o por no entender las instrucciones)	0	1	2	3
30. Tiene dificultades organizando sus tareas y actividades.	0	1	2	3
31. Irritable.	0	1	2	3
32. Incansable en el sentido de no estarse quieto(a).	0	1	2	3

	NO ES CIERTO	A VECES ES CIERTO	MUCHAS VECES ES CIERTO	SIEMPR E ES CIERTO
33. Le asusta estar solo(a).	0	1	2	3
34. Las cosas siempre tienen que ser hechas de la misma manera.	0	1	2	3
35. Sus amigos(as) no lo(a) invitan a sus casa.	0	1	2	3
36. Dolores de cabeza.	0	1	2	3
37. Nunca termina las actividades que comienza.	0	1	2	3
38. Desatento(a), se distrae con facilidad.	0	1	2	3
39. Habla demasiado.	0	1	2	3
40. Abiertamente desafiante y rehusa obedecer a los adultos.	0	1	2	3
41. No presta atención a detalles o comete errores en su trabajo en general u otras actividades.	0	1	2	3
42. Tiene dificultad para esperar su turno en juegos o actividades de grupo.	0	1	2	3
43. Tiene muchos temores, miedos.	0	1	2	3
44. Tiene rituales que tiene que seguir rigurosamente.	0	1	2	3
45. Distráido(a) o con problemas para mantener la atención.	0	1	2	3
46. Se queja de estar enfermo(a) incluso cuando no le pasa nada.	0	1	2	3
47. "Berrinches", "pataletas".	0	1	2	3
48. Se distrae cuando se le dan instrucciones para hacer algo.	0	1	2	3
49. Interrumpe o se entromete con otros (en conversaciones o juegos).	0	1	2	3
50. Olvidadizo(a) con respecto a actividades cotidianas.	0	1	2	3
51. Le es difícil entender Aritmética.	0	1	2	3
52. Corretea entre bocados durante las comidas.	0	1	2	3
53. Le asusta la oscuridad, los animales y los insectos.	0	1	2	3
54. Se propone metas demasiado elevadas.	0	1	2	3
55. Inquieto(a) con las manos y pies, o intranquilo(a) en su asiento.	0	1	2	3
56. Pobre capacidad para prestar atención.	0	1	2	3
57. "Quisquilloso", susceptible, se fastidia fácilmente con otros.	0	1	2	3
58. Su escritura es ilegible(desordenada).	0	1	2	3
59. Tiene dificultad para jugar o entretenerse sin hacer mucho ruido.	0	1	2	3
60. Tímido(a), introvertido(a).	0	1	2	3
61. Culpa a otros por sus errores y mala conducta.	0	1	2	3
62. Muy inquieto(a).	0	1	2	3
63. Desordenado(a). y desorganizado(a) en la casa y en la escuela.	0	1	2	3
64. Se fastidia si alguien le reorganiza sus cosas.	0	1	2	3
65. Se apega a sus padres u otros adultos.	0	1	2	3
66. Perturba a otros niños(as).	0	1	2	3
67. Deliberadamente hace cosas para fastidiar a otros.	0	1	2	3
68. Sus demandas tienen que ser atendidas inmediatamente, se frustra con facilidad,	0	1	2	3
69. Presta atención solamente si algo le parece muy interesante	0	1	2	3
70. Rencoroso(a) y vengativo(a),	0	1	2	3
71. Pierde cosas necesarias para sus tareas o actividades (asignaciones escolares, lápices, libros, herramientas, juguetes).	0	1	2	3
72. Se siente inferior a otros(a).	0	1	2	3
73. A veces pareciera cansado(a) o lento(a).	0	1	2	3
74. Pobre capacidad para deletrear.	0	1	2	3
75. Lloro con frecuencia y con facilidad.	0	1	2	3
76. Abandona su asiento en situaciones donde se espera que se mantenga en su sitio.	0	1	2	3
77. Cambios rápidos y drásticos de humor.	0	1	2	3
78. Se frustra fácilmente cuando se esfuerza.	0	1	2	3
79. Se distrae con facilidad con estímulos externos.	0	1	2	3
80. Da respuestas a preguntas que aún no se le han terminado de hacer.	0	1	2	3

Tabla 4. Cuestionario Connors para padres para la valoración de niño con sospecha de TDAH.

